

BAHAN AJAR
FARMASI

TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID



» Gloria Murtini
Yetri Elisa



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

PUSAT PENDIDIKAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
EDISI TAHUN 2018

TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID

» Gloria Murtini
Yetri Elisa



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

PUSAT PENDIDIKAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
EDISI TAHUN 2018

Hak Cipta © dan Hak Penerbitan dilindungi Undang-undang

Cetakan pertama, Agustus 2018

Penulis : *Dra. Gloria Murtini, M.Si, Apt*
Yetri Elisa, M.Farm, Apt

Pengembang Desain Intruksional : *Drs. Elang Krisnadi, M.Pd.*

Desain oleh Tim P2M2

Kover & Ilustrasi : *Bangun Asmo Darmanto, S.Des.*

Tata Letak : *Fahreis Hertansyah Pohan, S. Sn*

Jumlah Halaman : 287

DAFTAR ISI

	Halaman
BAB I: PENGANTAR SEDIAAN FARMASI	1
Topik 1.	
Macam-macam Sediaan Solida	3
Latihan	10
Ringkasan.....	11
Tes 1	11
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	14
GLOSARIUM	15
DAFTAR PUSTAKA	16
Topik 2.	
Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)	17
Latihan	39
Ringkasan.....	39
Tes 2	40
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	42
GLOSARIUM	43
DAFTAR PUSTAKA	44
Topik 3.	
Studi Preformulasi	45
Latihan	50
Ringkasan.....	50
Tes 3	51
GLOSARIUM	52
KUNCI JAWABAN TES	53
DAFTAR PUSTAKA	54
BAB 2: SEDIAAN KAPSUL	55
Topik 1.	
Jenis dan Fungsi Bahan Tambahan Sediaan Sapsul.....	56

Latihan	62
Ringkasan.....	62
Tes 1	62
Topik 2.	
Pembuatan Sediaan Kapsul	64
Latihan	73
Ringkasan.....	73
Tes 2	74
Topik 3.	
Evaluasi Sediaan Kapsul	75
Latihan	79
Ringkasan.....	79
Tes 3	80
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	81
DAFTAR PUSTAKA	82
BAB 3: SEDIAAN TABLET	83
Topik 1.	
Jenis dan Fungsi Bahan Tambahan untuk Tablet	84
Latihan	94
Ringkasan.....	95
Tes 1	95
Topik 2.	
Penggolongan dan Salut Tablet	97
Latihan	107
Ringkasan.....	107
Tes 2	107
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	109
DAFTAR PUSTAKA	110
BAB 4: PROSES PEMBUATAN SEDIAAN TABLET	111

Topik 1.	
Metoda Granulasi	113
Latihan	124
Ringkasan.....	124
Tes 1.....	125
Topik 2.	
Metoda Cetak Langsung	127
Latihan	139
Ringkasan.....	139
Tes 2.....	140
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	142
DAFTAR PUSTAKA	143
BAB V: ALAT CETAK DAN ALAT UJI SEDIAAN TABLET	144
Topik 1.	
Alat Cetak Sediaan Tablet	146
Latihan	156
Ringkasan.....	157
Tes 1.....	157
Topik 2.	
Alat Uji Sediaan Tablet	159
Latihan	172
Ringkasan.....	172
Tes 2.....	172
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	174
DAFTAR PUSTAKA	175
BAB 6: SUPPOSITORIA DAN OVULA	176
Topik 1.	
Jenis dan Basis Sediaan Suppositoria	178

Latihan	191
Ringkasan.....	191
Tes 1.....	192
Topik 2.	
Pembuatan Suppositoria dan Ovula	194
Latihan	196
Ringkasan.....	197
Tes 2.....	197
Topik 3.	
Evaluasi Suppositoria dan Ovula	199
Latihan	201
Ringkasan.....	201
Tes 3	202
KUNCI JAWABAN TES FORMATIF	204
DAFTAR PUSTAKA	205
BAB 7: PEMBUATAN TABLET METODE GRANULASI BASAH	206
Topik 1.	
Formulasi Sediaan Tablet Metoda Granulasi Basah.....	207
Latihan	222
Ringkasan.....	222
Topik 2.	
Pembuatan Suppositoria dan Ovula	223
Latihan	230
Ringkasan.....	230
BAB 8: PRAKTIKUM PEMBUATAN TABLET METODE CETAK LANGSUNG	233
Topik 1.	
Formulasi Sediaan Tablet Metoda Cetak Langsung	234
Latihan	244
Ringkasan.....	244

Topik 2.	
Evaluasi Sediaan Tablet	246
Latihan	252
Ringkasan.....	252
DAFTAR PUSTAKA	253
BAB 9: PRAKTIKUM SEDIAAN SUPPOSITORIA DAN OVULA	254
Topik 1.	
Formulasi Sediaan Suppositoria dan Ovula	255
Latihan	272
Topik 2.	
Evaluasi Suppositoria dan Ovula	274
Latihan	276
Ringkasan.....	276
DAFTAR PUSTAKA	277

BAB 1

PENGANTAR SEDIAAN FARMASI

Pendahuluan

Anda pasti sudah mengetahui tentang farmasi, yaitu hal-hal yang berhubungan dengan dunia obat-obatan, baik bahan aktif obat maupun bahan tambahan untuk membuat suatu bentuk sediaan obat. Nah saudara, pada bab 1 dari mata kuliah Teknologi Sediaan Solid ini secara pancang lebar kita akan membahas cakupan materi yang berkaitan dengan istilah farmasi tersebut. Khususnya macam-macam bentuk sediaan obat dalam dunia farmasi. Seperti kita ketahui bahwa secara garis besar, bentuk sediaan obat dalam dunia farmasi terdiri atas sediaan padat, setengah padat, dan cair. Namun demikian, khusus dalam bab 1 ini kita hanya akan membahas bentuk yang sediaan padat (solida) saja. Mengingat betapa pentingnya materi yang akan dibahas ini, maka pahamiilah dengan baik dari setiap paparan yang disajikan.

Saudara mahasiswa, setelah mempelajari materi yang disajikan pada bab 1 Anda diharapkan dapat:

1. Menjelaskan ruang lingkup tentang Pengantar Sediaan Farmasi.
2. Menjelaskan aspek yang berkaitan dengan cara pembuatan obat yang baik (CPOB)
3. Menjelaskan studi preformulasi sediaan solid

Selanjutnya, untuk memudahkan pemahaman Anda, maka materi kuliah yang ada dalam bab 1 ini akan disajikan ke dalam 3 topik, yaitu:

4. Macam-macam sediaan solida
5. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)
6. Studi Preformulasi

Sekedar informasi buat Anda bahwa dengan memahami berbagai macam bentuk sediaan padat tersebut, maka Anda dapat melangkah lebih lanjut untuk memahami cara pembuatan obat yang baik, supaya sediaan obat yang dihasilkan sesuai persyaratan mutu yang diharapkan. Selain itu, Anda juga harus memahami bagaimana seharusnya mempersiapkan diri untuk membuat suatu bentuk sediaan obat dengan melakukan suatu studi preformulasi terlebih dahulu. Hal ini perlu dilakukan agar semua sifat dan karakteristik bahan obat maupun

bahan tambahan obat dapat diketahui dengan jelas, rancangan formulasi dapat dilakukan dengan baik, dan sesuai persyaratan yang dikehendaki.

Ada baiknya dalam mempelajari materi yang disajikan dalam bab ini, pahami dengan cermat setiap konsep dan ulangi membacanya jika Anda belum menangkap maksud dari penjabaran konsep tersebut. Andapun disarankan untu membaca materi yang sejenis yang disajikan pada buku-buku yang sesuai, serta melalui berbagai media elektronik.

TOPIK 1

MACAM-MACAM SEDIAAN SOLIDA

Seperti kita ketahui bersama bahwa sediaan solida adalah sediaan yang mempunyai bentuk dan tekstur yang padat serta kompak. Sediaan solida ini mempunyai bermacam-macam bentuk. Dalam topik ini, kita akan membahas 3 (tiga) macam bentuk sediaan solida, yaitu: Tablet, Kapsul, Supositoria dan Ovula.

A. TABLET

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang terdiri dari satu atau lebih bahan obat yang dibuat dengan pemadatan. Tablet juga memiliki perbedaan dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan ataupun ketebalannya. Kebanyakan tipe atau jenis tablet dimaksudkan untuk ditelan dan kemudian dihancurkan dan kemudian melepaskan bahan obat yang ada di dalam tablet tersebut ke dalam saluran pencernaan.

Saudara mahasiswa, sekedar rujukan untuk Anda bahwa dari berbagai informasi yang diperoleh di beberapa sumber, yang dimaksud dengan tablet adalah sebagai berikut.

- a. Tablet adalah sediaan padat, dibuat secara kempa-cetak, berbentuk rata atau cembung rangkap. Namun demikian, umumnya bulat yang didalamnya mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. (Ilmu Meracik Obat)
- b. Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa-cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, serta mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang di gunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok. (FI III hal 6)
- c. Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. (FI IV hal 4)
- d. Tablet dapat di definisikan sebagai bentuk sediaan solida yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa eksperimen (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat aliran bebas, sifat kohesivitas, kecepatan disintegrasi, dan sifat anti lekat serta dibuat dengan cara mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet. (Dasar Umum Pembuatan Tablet)

Bentuk Tablet

Saudara mahasiswa, sediaan solida yang berupa tablet ini terdapat dalam berbagai macam bentuk. Namun demikian, Tablet umumnya berbentuk bundar dengan permukaan

datar atau konveks. Tablet juga ada yang berbentuk khusus. Bentuk khusus tablet, seperti kaplet, segitiga, lonjong, empat persegi, dan enam persegi (heksagonal) juga telah dikembangkan oleh beberapa pabrik. Hal ini dimaksudkan oleh produsen tablet tersebut hanya sekedar untuk membedakan produknya terhadap produk dari pabrik lain. Selain itu, tablet dapat dihasilkan dalam berbagai bentuk, yaitu dengan membuat pons dan lubang kempa (lesung tablet) cetakkan yang di desain khusus.

Ukuran dan Bobot Tablet

Selain mempunyai bentuk, tablet juga mempunyai ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan, sifat solusi dan disintegrasi serta dalam aspek lain, tergantung pada penggunaan yang dimaksud dan metode pembuatannya. Berikut adalah penjelasan mengenai ukuran tablet yang diperoleh dari berbagai sumber, antara lain:

Menurut R.Voigt (sebutkan tahunnya), tablet memiliki garis tengah yang pada umumnya berkisar antara 15-17 mm dengan bobot tablet pada umumnya berkisar 0.1 - 1 gram. Menurut Lachman (sebutkan tahunnya), tablet oral biasanya berukuran $\frac{3}{16}$ - $\frac{1}{2}$ inc dengan berat tablet berkisar antara 120 - 700 mg \geq 800 mg dan berdiameternya $\frac{1}{4}$ – $\frac{7}{6}$ inci. Sementara itu, menurut FI III dan Formularium Nasional kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Tablet

Karena popularitasnya yang besar dan penggunaannya yang sangat luas sebagai sediaan obat, tablet terbukti menunjukkan suatu bentuk yang efisien, sangat praktis, dan ideal untuk pemberian zat aktif secara oral. Hal ini mengindikasikan bahwa tablet mempunyai keuntungan. Dari berbagai referensi, berbagai keuntungan terhadap pemberian obat dalam bentuk sediaan tablet, antara lain:

- a. Praktis dan efisien. Artinya waktu peresapan dan pelayanan di apotek dapat lebih cepat, lebih mudah dibawa, dan disimpan.
- b. Mudah digunakan dan tidak memerlukan keahlian khusus.
- c. Dosis mudah diatur karena merupakan sistem satuan dosis (*unit dose system*)
- d. Efek yang ingin dihasilkan dapat diatur, yaitu dapat lepas lambat, *extended release*, *enteric tablet*, *orros*, dan sebagainya.
- e. Bentuk sediaan tablet lebih cocok dan ekonomis untuk produksi skala besar.
- f. Dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak yaitu dengan penambahan salut selaput/salut gula.
- g. Bentuk sediaan tablet memiliki sifat stabilitas gabungan kimia, mekanik, dan mikrobiologi yang cenderung lebih baik dibanding bentuk sediaan lain.

Saudara mahasiswa, selain memiliki beberapa keuntungan seperti yang telah dijelaskan, tablet juga memiliki kelemahan atau kekurangan-kekurangan. Dari berbagai referensi diperoleh informasi bahwa kekurangan-kekurangan tablet adalah sebagai berikut.

- a. Dapat menimbulkan kesulitan dalam terapi individual. Mengapa demikian? Ya karena obat yang berbentuk tablet biasanya pahit dan terlalu besar. Akibat terlalu besar biasanya sulit ditelan dan juga dapat berakibat rasa sakit di tenggorokan, dan sebagainya.
- b. Waktu hancur lebih lama dibanding bentuk sediaan lain, seperti yang berbentuk larutan, injeksi, dan sebagainya.
- c. Tidak dapat digunakan terhadap pasien yang dalam kondisi tidak sadar atau pingsan.
- d. Sasaran kadar obat dalam plasma lebih sulit tercapai.

Bahan Tambahan dalam Tablet

Dalam suatu sediaan farmasi, selain zat aktif yang ada dalam tablet juga dibutuhkan eksipien atau semacam bahan tambahan. Eksipien disini merupakan bahan **bukan** zat aktif yang ditambahkan dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan atau fungsi. Walaupun eksipien bukan merupakan zat aktif, adanya eksipien sangat penting untuk keberhasilan produksi sediaan yang dapat diterima.

Menurut Anief (1994), zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai:

- a. Zat pengisi, yaitu digunakan untuk memperbesar volume tablet. Zat-zat yang digunakan seperti: Amilum Manihot, Kalsium Fosfat, Kalsium Karbonat, dan zat lain yang cocok.
- b. Zat pengikat, yaitu digunakan agar tablet tidak pecah atau retak, dapat merekat. Zat-zat yang digunakan seperti: Musilago 10-20% b /v, larutan Metilcellulosum 5% b /v.
- c. Zat penghancur, yaitu digunakan agar tablet dapat hancur dalam saluran pencernaan. Zat-zat yang digunakan seperti: Amilum Manihot kering, Gelatin, Natrium Alginat.
- d. Zat pelicin, yaitu digunakan untuk mencegah agar tablet tidak melekat pada cetakan. Zat-zat yang digunakan seperti: Talkum 5% b/b, Magnesium stearat, Natrium Benzoat.
 - stabil secara fisika dan kimia,
 - memenuhi peraturan perundangan,
 - tidak mempengaruhi bioavailabilitas obat,
 - bebas dari mikroba patogen dan tersedia dalam jumlah yang cukup dan murah.

B. KAPSUL

Kata kapsul berasal dari bahasa latin, yaitu *Capsula*. *Capsula* jika diterjemahkan berarti kotak kecil atau wadah kecil. Sekarang ini istilah kapsul dalam bidang farmasi menggambarkan sediaan solida dosis oral yang terdiri dari wadah dan berisi senyawa obat. Wadah yang dimaksud berupa cangkang dan biasanya biasanya terbuat dari gelatin. Namun demikian, cangkang dapat juga terbuat dari dari pati atau bahan lain yang sesuai. Kapsul dapat juga

diartikan sebagai sediaan padat yang terdiri dari satu macam obat atau lebih atau bahan *inert* lainnya yang dimasukkan ke dalam cangkang kapsul gelatin keras atau lunak yang dapat larut.

Kebanyakan kapsul yang diedarkan dipasaran biasanya digunakan sebagai obat dimana cara penggunaannya ditelan lewat oral. Namun demikian, ada juga kapsul yang penggunaannya disisipkan ke dalam rectum sehingga obat dilepaskan dan diabsorpsi ditempat tersebut. Contoh: Kapsul Rectum.

Keuntungan dan kerugian sediaan kapsul

Saudara mahasiswa, seperti halnya solida tablet maka pada solida yang berbentuk kapsul juga memiliki keuntungan dan kekurangan (kerugian). Berikut ini akan dipaparkan keuntungan dan kerugian dari solida kapsul.

Dari berbagai referensi diperoleh informasi bahwa keuntungan dari penggunaan solida kapsul adalah sebagai berikut:

- a. Bentuknya menarik dan praktis
- b. Tidak berasa sehingga bisa menutup rasa dan bau dari obat yang kurang enak
- c. Mudah ditelan dan cepat hancur di dalam perut sehingga bahan segera diabsorpsi usus
- d. Dokter dapat memberikan resep kombinasi dari bermacam-macam bahan obat dan dengan dosis yang berbeda-beda menurut kebutuhan seorang pasien
- e. Kapsul dapat diisi dengan cepat, tidak memerlukan bahan penolong seperti pada pembuatan pil atau tablet yang mungkin mempengaruhi absorpsi bahan obatnya

Sementara itu, kerugian atau kelemahan dari penggunaan solida kapsul yang juga diperoleh dari berbagai sumber diketahui sebagai berikut:

- a. Tidak dapat digunakan untuk diisi dengan zat-zat mudah menguap sebab pori-pori cangkang tidak menahan penguapan
- b. Tidak untuk zat-zat yang higroskopis (mudah mencair)
- c. Tidak untuk zat-zat yang bereaksi dengan cangkang kapsul
- d. Tidak untuk balita
- e. Tidak bisa dibagi (misal $\frac{1}{4}$ kapsul)

Cangkang Kapsul

Saudara mahasiswa, saat kita membicarakan pengertian kapsul telah kita singgung sedikit terkait dengan wadah kapsul yang berupa cangkang. Seperti kita ketahui bahwa cangkang kapsul dapat berupa kapsul keras dan kapsul lunak. Cangkang tersebut dibuat dari bahan baku gelatin, gula dan air. Selain itu, cangkang kapsul bentuknya dapat terlihat jernih dan buram. Buramnya cangkang kapsul ini karena dalam olahannya ditambah titanium oksida.

Cangkang kapsul ada juga yang berwarna atau polos, tidak berasa, mudah larut dalam air panas, serta bersifat higroskopis.

Bahan baku yang berupa gelatin bersifat stabil di udara bila dalam keadaan kering, tetapi mudah mengalami peruraian dari mikroba bila menjadi lembab atau bila disimpan dalam larutan berair. Cangkang kapsul gelatin yang lunak mengandung lebih banyak uap air daripada kapsul keras. Biasanya, pada pembuatan cangkang kapsul yang terbuat dari gelatin ditambahkan bahan pengawet untuk mencegah timbulnya jamur dalam cangkang kapsul tersebut. Selain itu, cangkang kapsul gelatin biasanya mengandung kelembaban antara 9 - 12 %. Namun demikian, ada juga yang mengatakan sekitar 13 - 16%.

Saudara mahasiswa, sekedar untuk Anda pahami bahwa apabila cangkang kapsul disimpan pada tempat yang kelembabannya tinggi, maka uap air akan terabsorpsi oleh kapsul gelatin dan kapsul akan terdistorsi dan kehilangan bentuk yang kaku. Sebaliknya, dalam kondisi lingkungan yang sangat kering, kelembaban yang ada dalam kapsul akan hilang dan kapsul menjadi rapuh sehingga apabila kapsul tersebut dipegang akan mudah hancur. Oleh karena itu, kapsul gelatin yang keras harus selalu dijaga pada lingkungan yang bebas dari kelembaban atau kekeringan yang berlebihan. Upaya mencegah cangkang kapsul gelatin keras terpapar oleh lembab, maka seringkali cangkang kapsul-kapsul tersebut dikemas bersama dengan kantong kecil yang berisi bahan penyerap lembab, seperti: silika gel kering dan arang aktif.

Bentuk kapsul gelatin cangkang keras umumnya bulat panjang dan ujungnya tumpul. Tetapi, di beberapa pabrik membuat cangkang kapsul dengan bentuk khusus. Misalnya, ujung cangkang lebih runcing atau rata. Cangkang kapsul keras yang diisi di pabrik seringkali mempunyai warna dan bentuk berbeda atau diberi tanda. Hal ini dimaksudkan untuk menandakan identitas pabrik pembuat.

Cangkang kapsul yang mengandung zat warna juga diizinkan. Biasanya zat warna ini berasal dari berbagai oksida besi, bahan seperti titanium dioksida, bahan pendispersi, dan ada juga yang berasal dari bahan pengeras seperti sukrosa dan pengawet. Biasanya bahan ini mengandung antara 10 - 15% air.

Cangkang Kapsul gelatin lunak

Saudara mahasiswa, cangkang kapsul lunak yang dibuat dari gelatin (kadang-kadang disebut juga dengan istilah gel lunak) kondisinya sedikit lebih tebal dibanding kapsul cangkang keras. Pembuatan cangkang kapsul lunak ini dapat diplastisasi dengan penambahan senyawa alkohol polihidrat, seperti: sorbitol atau gliserin. Selain itu, cangkang kapsul gelatin lunak dapat juga mengandung pigmen atau pewarna, bahan opak seperti titanium dioksida, pengawet seperti metilparaben dan/atau propilparaben (untuk mencegah pertumbuhan mikroba), pengharum, dan pemanis (sukrosa) 5%. Cangkang kapsul gelatin lunak umumnya

mengandung air 6 - 13% serta umumnya berbentuk bulat atau silindris atau bulat telur (disebut pearles atau globula).

Cangkang kapsul lunak tidak dipakai di apotek tetapi diproduksi secara besar-besaran di pabrik dan biasanya diisi dengan cairan. Cangkang kapsul lunak yang bekerja secara *long acting* umumnya berisi granula dan disebut spansule.

C. SUPOSITORIA DAN OVULA

Dalam pengertian yang mungkin sudah dikenal dikalangan farmasi, supositoria (Suppositoria) merupakan sediaan padat yang dikemas dalam berbagai bobot dan bentuk. Sediaan ini cara pemakaiannya diberikan melalui rektal, vagina atau uretra. Supositoria ini umumnya meleleh, melunak atau melarut pada suhu tubuh. Sementara itu, ovula merupakan bentuk sediaan padat yang saat digunakan melalui vaginal. Ovula ini umumnya berbentuk telur, dapat melarut, melunak, meleleh pada suhu tubuh. Saudara mahasiswa, sebenarnya ovula dapat dikategorikan kedalam jenis supositoria. Namun demikian, penggunaan nama ovula dimaksudkan agar dapat merujuk pada bentuk sediaan dan rute pemberiannya yang hanya lewat vaginal.

Saudara mahasiswa, dari berbagai rujukan terkait dengan definisi supositoria dan ovula diperoleh informasi sebagai berikut.

Menurut Farmakope Indonesia, yang dimaksud supositoria dan ovula adalah sediaan padat yang digunakan melalui dubur, umumnya berbentuk torpedo, dapat melarut, melunak atau meleleh pada suhu tubuh (Farmakope Indonesia Edisi III). Sementara itu menurut Farmakope Indonesia Edisi IV kedua sediaan tersebut didefinisikan sebagai sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk, yang diberikan melalui rektal, vagina atau uretra.

Menurut Ansel (. . . .), supositoria adalah suatu bentuk sediaan padat yang pemakaiannya dilakukan dengan cara memasukkan sediaan tersebut melalui lubang atau celah pada tubuh, dimana sediaan tersebut akan melebur, melunak atau melarut dan memberikan efek lokal atau sistemik. Penggunaan supositoria umumnya dimasukkan melalui rectum dan vagina. Namun demikian, kadang-kadang penggunaannya dilakukan melalui saluran urin. Sangat jarang dijumpai penggunaan supositoria dilakukan melalui telinga dan hidung. Supositoria untuk obat hidung dan telinga sekarang ini sudah tidak digunakan. Sementara itu, ovula adalah sediaan padat yang digunakan melalui vagina. Umumnya berbentuk seperti telur, dapat melarut, melunak atau meleleh.

Keuntungan Penggunaan Supositoria dan Ovula

Saudara mahasiswa, seperti halnya solida tablet maupun kapsul maka pada solida yang berbentuk supositoria dan ovula juga memiliki keuntungan dan kerugian. Berikut ini akan dipaparkan keuntungan dan kerugian dari solida supositoria dan ovula.

Keuntungannya:

1. Mudah digunakan untuk pengobatan lokal pada rectum, vagina ataupun urethra. Misalnya, wasir, infeksi dan lain sebagainya.
2. Sebagai alternatif bila penggunaan melalui oral tidak dapat dilakukan. Misalnya: pada bayi, pasien debil (lemas, tidak bertenaga), muntah-muntah, gangguan sistem pencernaan (mual, muntah), dan kerusakan saluran cerna.
3. Obat lebih cepat bekerja, karena absorpsi obat oleh selaput lendir rectal langsung ke sirkulasi pembuluh darah.
4. Untuk mendapatkan "*prolonged action*" (obat tinggal ditempat tersebut untuk jangka waktu yang dikehendaki).
5. Untuk menghindari kerusakan obat pada saluran cerna
6. Dapat menghindari first fast efek dihati.

Kerugiannya:

1. Pemakaiannya tidak menyenangkan dan kurang praktis.
2. Tidak dapat disimpan pada suhu ruang untuk supositoria dengan basis oleum cacao.
3. Daerah absorpsinya lebih kecil dan absorpsi hanya melalui difusi pasif
4. Tidak dapat digunakan untuk zat yang rusak pada pH rektum

Sebagai catatan bahwa bentuk dan ukuran dari sediaan suppositoria harus sedemikian rupa, sehingga supositoria dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam lubang atau celah yang ketika dimasukkan tanpa menimbulkan rasa tidak nyaman bagi pasien. Selain itu, harus dapat bertahan dalam waktu tertentu.

Macam-macam Supositoria

Terdapat bermacam-macam jenis untuk sediaan dari supositoria ini. Penggolongannya ada yang didasarkan kepada bentuk ataupun cara penggunaannya. Berikut adalah macam-macam jenis supositoria berdasarkan penggolongannya tersebut, yaitu:

1. **Rektal Supositoria** rectal (anus) dengan tangan
Bentuk seperti peluru dengan panjang \pm 32 mm (1,5 inci)
Berat supositoria untuk orang dewasa 3 g dan untuk anak-anak 2 g
Bentuk ini memberi keuntungan, yaitu apabila bagian yang besar masuk melalui otot penutup dubur, maka suppos akan tertarik masuk dengan sendirinya.
2. **Vaginal Supositoria** = Ovula = Pessary, dimasukkan ke dalam vagina dengan alat.
3. **Urethral Supositoria** = Bacilla = Bougies, dimasukkan ke dalam urethra (saluran kemih) pria dan wanita

Bahan Dasar (basis) Supositoria

Saudara mahasiswa, Bahan dasar (basis) supositoria yang paling umum digunakan adalah lemak coklat (Oleum cacao), gelatin tergliserinasi, minyak nabati terhidrogenasi, campuran polietilen glikol berbagai bobot molekul, lemak tengkawang (Oleum Shoreae) atau Gelatin, dan ester asam lemak polietilen glikol. Bahan dasar yang digunakan ini harus dapat larut dalam air atau meleleh pada suhu tubuh.

Bahan-bahan dasar supositoria tersebut jika dikategorikan berdasarkan sifatnya dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Basis berlemak yang meleleh pada suhu tubuh, misalnya: Oleum Cacao
2. Basis yang larut dalam air atau yang bercampur dengan air, misalnya: Gliserin Gelatin dan Polietilenglikol
3. Basis campuran, misalnya: polioksil 40 stearat (campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas).

Untuk menghasilkan sediaan supositoria yang baik, maka bahan-bahan dasar pembuatannya haruslah memenuhi syarat-syarat yang ideal, yaitu sebagai berikut:

- ✓ Baik secara fisiologis dan kimia serta tidak mengiritasi
- ✓ Mempunyai viskositas yang cukup saat dilelehkan
- ✓ Harus meleleh pada suhu badan dalam jangka waktu singkat
- ✓ Tidak mengganggu absorpsi atau pelepasan zat aktif
- ✓ Bercampur dengan bermacam obat
- ✓ Stabil pada penyimpanan, tidak menunjukkan perubahan warna, bau dan pemisahan obat.

Saudara mahasiswa, demikianlah bahasan materi yang disajikan pada topik 1 ini, selanjutnya Anda dapat mencoba mengerjakan soal-soal latihan 1 berikut.

Latihan

Saudara mahasiswa, untuk mengetahui pemahaman Anda terhadap materi yang baru saja dipaparkan, silakan kerjakan soal latihan berikut.

1. Buatlah penggolongan tablet berdasarkan cara pemakaian.
2. Jelaskan tujuan dan fungsi penambahan bahan tambahan dalam tablet
3. Jelaskanlah mengapa pada penyimpanan kapsul harus mempertahankan kadar air pada cangkang kapsul? Lalu apa akibatnya jika kita tidak melakukan penyimpanan dengan tidak mengindahkan aturannya!
4. Tolong buatlah soal untuk sediaan yang supositoria

Petunjuk Jawaban Latihan

Agar Anda memperoleh pemahaman yang baik saat menjawab soal-soal latihan tersebut, disarankan untuk membaca kembali materi-materi yang disajikan dalam topik 1, terutama terkait dengan penggolongan tablet, fungsi dan penambahan bahan tambahan ke dalam tablet, cara penyimpanannya, serta terkait dengan materi yang membahas tentang sediaan supositoria.

Ringkasan

- ✓ Tablet adalah bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi, dengan bentuk dan ukuran yang berbeda-beda.
- ✓ Tablet dapat digolongkan berdasarkan cara pembuatan yaitu kempa dan cetak dan cara pemakaian obat oral dan non oral sesuai kebutuhan dan lokasi kerjanya obat.
- ✓ Kata kapsul berasal dari bahasa latin, yaitu *Capsula*. *Capsula* jika diterjemahkan berarti kotak kecil atau wadah kecil. Sekarang ini istilah kapsul dalam bidang farmasi menggambarkan sediaan solida dosis oral yang terdiri dari wadah dan berisi senyawa obat. Wadah yang dimaksud berupa cangkang dan biasanya biasanya terbuat dari gelatin.
- ✓ Kapsul dapat juga diartikan sebagai sediaan padat yang terdiri dari satu macam obat atau lebih atau bahan *inert* lainnya yang dimasukkan ke dalam cangkang kapsul gelatin keras atau lunak yang dapat larut.
- ✓ Supositoria (Suppositoria) merupakan sediaan padat yang dikemas dalam berbagai bobot dan bentuk. Sediaan ini cara pemakaiannya diberikan melalui rektal, vagina atau uretra.
- ✓ Ovula merupakan supositoria yang penggunaannya dilakukan melalui vaginal. Ovula ini umumnya berbentuk telur, dapat melarut, melunak, meleleh pada suhu tubuh.
- ✓ Setiap sediaan, baik tablet, kapsul, maupun supositoria mempunyai keuntungan dan kerugian.

Tes 1

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

1. Bentuk tablet berikut ini merupakan sediaan untuk pemakaian oral, *kecuali*
 - A. implant
 - B. effervescent
 - C. kunyah
 - D. bukal
 - E. sublingual

2. Tujuan penggunaan bentuk sediaan tablet untuk bekerja lokal adalah (bunyi stem soal tidak jelas)
 - A. injeksi
 - B. vaginal
 - C. bukal
 - D. sublingual
 - E. Implant.

3. Sifat tablet yang sangat mendasar adalah
 - A. mudah dibelah
 - B. dapat disalut
 - C. non alkohol
 - D. mudah dibawa
 - E. tidak pahit

4. Bahan-bahan berikut ini yang merupakan pengikat dalam pembuatan tablet adalah
 - A. talkum
 - B. aerosil
 - C. metilselulose
 - D. Mg stearat
 - E. kalsium fosfat

5. Kecuali dinyatakan lain, maka keseragaman ukuran tablet adalah tidak lebih dari
 1. $\frac{4}{3}$ diameter tablet
 2. $\frac{4}{3}$ tebal tablet
 3. 3 x tebal tablet
 4. $\frac{1}{3}$ tebal tablet
 5. 3 x diameter tablet

6. Kapsul keras gelatin mengandung uap air berkisar
 - A. 5 - 9%
 - B. 6 - 10%
 - C. 7 - 12%
 - D. 13 - 16%
 - E. 9 - 12%

7. Pengawet yang perlu ditambahkan dalam pembuatan cangkang kapsul umumnya berupa

- A. Na bisulfit
 - B. NaCl
 - C. Nabicarbonat
 - D. NaOH
 - E. Na sulfat
8. Bahan dasar yang digunakan untuk pembuatan supositoria yang higroskopis berupa
- A. gliserin
 - B. ol.cacao
 - C. gliserin gelatin
 - D. polietilenglikol
 - E. Oleum shorea
9. Bahan penabur yang digunakan pada supositoria adalah
- A. likopodium
 - B. cera
 - C. spermaceti
 - D. emulgid
 - E. Amilum
10. Syarat yang ditetapkan terkait dengan waktu hancur supositoria dengan bahan dasar (basis) ol. cacao adalah
- A. 3 menit
 - B. 5 menit
 - C. 10 menit
 - D. 15 menit
 - E. 20 menit

Kunci Jawaban Tes

1. A
2. B
3. D
4. C
5. E
6. D
7. A
8. C
9. E
10. A

Glosarium

Daftar Pustaka

TOPIK 2

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Saudara mahasiswa, saya sangat yakin bahwa Anda pasti sudah sering mendengar informasi tentang cara pembuatan obat yang baik atau istilah ini sering disingkat dengan CPOB. Selain itu, Andapun tentu sudah memahami bagaimana suatu industri farmasi seharusnya menerapkan pedoman ini dalam memproduksi obat yang bermutu, aman, dan efektif.

Sebagai informasi bahwa dunia industri farmasipun dituntut menerapkan GMP (*Good Manufacturing Practice*), melalui SK Menkes No 43/Menkes/SK/11/1988. Melalui SK ini semua industri farmasi diwajibkan memproduksi obat yang terjamin khasiat, keamanan, dan mutu yang baik.

Di sisi lain, pasien sebagai konsumen tentu sangat kecil kemungkinan menyadari adanya kesalahan dalam produksi obat oleh pabrik farmasi. Misalnya dalam hal salah penandaan dari suatu *bets* obat yang mengakibatkan pasien akan mengalami bahaya fatal jika menggunakan obat tersebut. Oleh karena itu, jika CPOB diterapkan ini menandakan bahwa pembuatan obat sudah menjalankan misi kemanusiaan dan ikut menyelamatkan jiwa sesama dalam bidang kesehatan.

Saudara mahasiswa, yang harus Anda camkan bahwa obat yang bermutu dan digunakan dengan tepat tentu sangat membantu pasien dalam proses penyembuhan penyakitnya. Selain itu, dapat juga menyelamatkan jiwa penderita. Sebaliknya, jika obat tersebut proses pembuatannya dilakukan secara tidak bermutu dan khasiatnya kurang, tentulah akan membahayakan dan menambah keparahan, atau bahkan dapat menghilangkan nyawa penderita.

Sekedar informasi bahwa Pedoman CPOB pertama kali diterbitkan pada tahun 1998, kemudian disusul dengan penerbitan Petunjuk Operasional Penerapan CPOB pada tahun 1989. Hal ini dimaksudkan untuk memberikan penjelasan dalam penjabarannya agar pedoman tersebut dapat diterapkan secara efektif di industri farmasi. Kemudian, sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, pedoman CPOB dan Petunjuk Operasional Penerapannya mengalami revisi pada tahun 2001. Selanjutnya, untuk mengantisipasi era globalisasi dan harmonisasi dalam bidang farmasi terutama yang terkait dengan pemenuhan terhadap persyaratan dan standar produk farmasi global, pedoman CPOB tersebut direvisi kembali pada tahun 2006.

Suatu obat dikatakan bermutu harus memenuhi 5 persyaratan utama, yaitu:

1. Identitas pada label harus sesuai dengan isinya (*identity*)

2. Mutu harus seragam (*uniformity*)
3. Potensi zat aktif harus sesuai dengan yang tertera pada label (*potency*)
4. Bekhasiat (*efficacy*)
5. Aman (*safety*)

Saudara mahasiswa, dalam topik yang kedua ini kita akan membahas materi yang terkait dengan cara pembuatan obat yang baik. Cakupan materi yang akan dibahas meliputi: Manajemen Mutu, Personalia, Bangunan dan fasilitas, Peralatan, Sanitasi dan Higiene, Produksi, dan Pengawasan Mutu.

Manajemen Mutu

Sesuai ketentuan bahwa industri farmasi harus membuat obat sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi), dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan (tidak aman, mutu rendah atau tidak efektif). Menyikapi ketiga hal tersebut, tentu manajemen suatu perusahaan yang bergerak di bidang industri farmasi haruslah bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini dengan membuat suatu “Kebijakan Mutu”, yang dalam pelaksanaannya sangat memerlukan partisipasi dan komitmen dari semua jajaran di semua bagian dalam perusahaan, para pemasok, dan para distributor. Oleh karena itu, untuk mencapai tujuan mutu secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan manajemen mutu yang didisain secara menyeluruh dan dapat diterapkan secara benar.

Unsur dasar manajemen mutu yang harus didisain haruslah memenuhi 2 (dua) pokok berikut:

1. Adanya suatu infrastruktur atau sistem mutu yang tepat meliputi struktur organisasi, prosedur, proses, dan sumber daya.
2. Diperlukan suatu tindakan sistematis untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk yang dihasilkan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan ini disebut Pemastian Mutu.

Pemastian mutu yang dimaksud dalam point 2 tersebut tentu diperlukan cakupan yang sangat luas, baik secara tersendiri maupun kolektif. Selain itu, pemastian mutu juga merupakan totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan sesuai dengan mutu dan tujuan pemakaiannya. Oleh karena itu, Pemastian Mutu selain mencakup CPOB juga ada faktor lain di luar pedoman ini. Misalnya, terkait desain dan pengembangan produk.

Dari berbagai referensi diperoleh informasi bahwa sistem pemastian mutu yang benar dan tepat bagi industri farmasi dapat diinformasikan sebagai berikut:

1. Desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang sesuai persyaratann CPOB dan cara berlaboratorium yang baik.

2. Semua langkah produksi dan pengendalian diuraikan secara jelas dan CPOB diterapkan.
3. Tanggung jawab manajerial diuraikan dengan jelas dalam uraian jabatan.
4. Pengaturan disiapkan untuk pembuatan, pasokan, dan penggunaan bahan awal serta pengemasan yang benar.
5. Semua pengawasan terhadap produk antara dan pengawasan selama proses (*in-process controls*) lain serta validasi yang diperlukan dilakukan.
6. Pengkajian terhadap semua dokumen yang terkait dengan proses, pengemasan dan pengujian bets dilakukan sebelum memberikan pengesahan pelulusan untuk distribusi. Penilaian hendaklah meliputi semua faktor yang relevan termasuk kondisi pembuatan, hasil pengujian dan/atau pengawasan selama proses, pengkajian dokumen produksi termasuk pengemasan, pengkajian penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan, pemenuhan persyaratan dari spesifikasi produk jadi, dan pemeriksaan prosuk dalam kemasan akhir.
7. Obat tidak dijual atau dipasok sebelum kepala bagian manajemen mutu (pemastian mutu) menyatakan bahwa tiap bets produksi dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam izin edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan mutu, dan pelulusan produk;
8. Tersedia pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan, dan selanjutnya ditangani sedemikian rupa agar mutu tetap dijaga selama masa edar atau simpan obat.
9. Tersedia prosedur inspeksi diri dan/atau audit mutu yang secara berkala mengevaluasi efektivitas dan penerapan sistem pemastian mutu.
10. Pemasok bahan awal dan pengemas dievaluasi dan disetujui untuk memenuhi spesifikasi mutu yang telah ditentukan oleh perusahaan.
11. Penyimpangan dilaporkan, diselidiki, dan dicatat.
12. Tersedia sistem persetujuan terhadap perubahan yang berdampak pada mutu produk.
13. Prosedur pengolahan ulang dievaluasi dan disetujui.
14. Evaluasi mutu produk berkala dilakukan untuk verifikasi konsistensi proses yang berkesinambungan.

CPOB dalam hal ini adalah bagian dari pemastian mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk.

Selain itu, wilayah jangkauan atau sasaran dari CPOB mencakup pula produksi dan pengawasan mutu. Oleh karena itu, persyaratan dasar dari CPOB haruslah memenuhi hal-hal berikut ini.

1. Semua proses pembuatan obat dijabarkan dengan jelas dan dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman serta terbukti mampu secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan.
2. Tahap proses yang kritis dalam pembuatan, pengawasan proses dan sarana penunjang serta perubahannya yang signifikan divalidasi.
3. Tersedia semua sarana yang diperlukan dalam CPOB termasuk didalamnya:
 - ✓ Personil yang terqualifikasi dan terlatih.
 - ✓ Bangunan dan sarana dengan luas yang memadai.
 - ✓ Peralatan dan sarana penunjang yang sesuai.
 - ✓ Bahan, wadah dan label yang benar.
 - ✓ Prosedur dan instruksi yang disetujui.
 - ✓ Tempat penyimpanan dan transportasi yang memadai.
4. Prosedur dan insstruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa yang jelas, tidak bermakna ganda, dan dapat diterapkan secara spesifik pada sarana yang tersedia.
5. Operator memperoleh pelatihan untuk dapat menjalankan prosedur secara benar.
6. Pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedus dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan jumlah serta mutu produk yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan. Tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi.
7. Catatan pembuatan termasuk distribusi yang memungkinkan penelusuran riwayat bets secara lengkap, disimpan secara komprehensif, dan dalam bentuk yang mudah diakses.
8. Penyimpanan dan distribusi obat yang dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat.
9. Tersedia sitem penarikan kembali bets obat manapun dari peredaran.
10. Keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta dilakukan tindakan perbaikan yang tepat, dan pencegahan pengulangan kembali keluhan.

Pengawasan Mutu

Saudara mahasiswa, ada beberapa hal yang harus diperhatikan terkait dengan pengawasan mutu ini agar Anda dapat memahami dan memaknainya dengan tepat. Beberapa hal yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- ✓ Pengawasan mutu adalah bagian dari CPOB yang berhubungan dengan pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta dengan organisasi, dokumentasi, dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan yang belum diluluskan tidak digunakan serta produk yang belum diluluskan tidak dijual atau dipasok sebelum mutunya dinilai dan dinyatakan memenuhi syarat.

- ✓ Fungsi ini hendaklah independen dari bagian lain. Sumber daya yang memadai hendaklah tersedia untuk memastikan bahwa semua fungsi pengawasan mutu dapat dilaksanakan secara efektif dan dapat diandalkan.
- ✓ Persyaratan dasar dari pengawasan mutu yang harus dipenuhi adalah:
 - sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
 - pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personil dengan metode yang disetujui oleh pengawasan mutu;
 - metode pengujian disiapkan dan divalidasi;
 - pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, inspeksi, dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan;
 - produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang disetujui pada saat pendaftaran, dengan derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan diberi label yang benar;
 - dibuat catatan hasil pemeriksaan dan analisis bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi secara formal dinilai, serta dibandingkan terhadap spesifikasi; dan
 - sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir kecuali untuk kemasan yang besar.
- ✓ Personil pengawasan mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk melakukan pengambilan sampel dan investigasi bila diperlukan.

Pengkajian Mutu Produk

Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar, termasuk juga produk ekspor. Hal ini dimaksudkan dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dari spesifikasi bahan awal, bahan pengemas, dan produk jadi. Selain itu, juga dimaksudkan untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses. Oleh karena itu, dalam kegiatannya meliputi hal-hal sebagai berikut:

- ✓ Melakukan kajian terhadap bahan awal dan bahan pengemas.
- ✓ Melakukan kajian terhadap pengawasan selama proses yang kritis dan hasil pengujian produk jadi.

- ✓ Melakukan kajian terhadap semua bets yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan.
- ✓ Melakukan kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian yang signifikan, dan efektivitas hasil tindakan perbaikan, serta pencegahannya.
- ✓ Melakukan kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis.
- ✓ Melakukan kajian terhadap variasi yang diajukan, disetujui, dan ditolak dari dokumen registrasi yang telah disetujui termasuk dokumen registrasi untuk produk ekspor.
- ✓ Melakukan kajian terhadap hasil program pemantauan stabilitas dan segala tren yang tidak diinginkan.
- ✓ Melakukan kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan, dan penarikan obat yang terkait dengan mutu produk.
- ✓ Melakukan kajian kelayakan terhadap tindakan perbaikan proses produk atau peralatan yang sebelumnya.
- ✓ Melakukan kajian terhadap komitmen pasca pemasaran dilakukan pada obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan variasi persetujuan pendaftaran.
- ✓ Melakukan status kualifikasi peralatan dan sarana yang relevan misal sistem tata udara (*HVAC*), air, gas bertekanan, dan lain-lain.

Personalia

Saudara mahasiswa, beberapa hal pokok yang terkait dengan bahasan ini meliputi: Prinsip, Personil Kunci, Organisasi, Kualifikasi, dan Tanggung Jawab, serta bahasan tentang Pelatihan. Berikut ini penjelasan masing-masing bahasan tersebut.

Prinsip

Secara prinsip, industri farmasi harus bertanggung jawab untuk menyediakan personil yang terqualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tiap personil hendaklah memahami tanggung jawab masing-masing dan dicatat. Seluruh personil hendaklah memahami prinsip CPOB serta memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi mengenai higiene yang berkaitan dengan pekerjaannya.

Personil Kunci

Secara struktur, personil kunci mencakup kepala bagian Produksi, kepala bagian Pengawasan Mutu, dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Posisi utama tersebut dijabat oleh personil purnawaktu. Kepala bagian Produksi dan kepala bagian

Manajemen Mutu (Pemastian Mutu)/kepala bagian Pengawasan Mutu harus independen satu terhadap yang lain.

Organisasi, Kualifikasi, dan Tanggung Jawab

Beberapa hal yang perlu Anda ketahui terkait dengan organisasi, kualifikasi, dan tanggung jawab ini adalah sebagai berikut:

- a. Struktur organisasi industri farmasi hendaklah sedemikian rupa sehingga bagian produksi, pengawasan mutu, dan manajemen mutu (pemastian mutu) dipimpin oleh orang yang berbeda serta tidak saling bertanggung jawab satu terhadap yang lain.
- b. Kepala bagian Produksi hendaklah seorang apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dalam bidang pembuatan obat, dan memiliki keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional.
- c. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah seorang apoteker terqualifikasi dan memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai, dan memiliki pula keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam pengawasan mutu
- d. Masing-masing kepala bagian Produksi, Pengawasan Mutu dan Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) memiliki tanggung jawab bersama dalam menerapkan semua aspek yang berkaitan dengan mutu.

Pelatihan

Saudara mahasiswa, hal yang tidak kalah penting terkait dengan cara pembuatan obat yang baik dalam dunia industri farmasi adalah menyangkut masalah personalia. Dalam hal ini, dunia industri farmasi harus melakukan peningkatan keterampilan terhadap personil di dalamnya. Selanjutnya, dalam rangka peningkatan keterampilan personil tersebut beberapa ketentuan berikut ini perlu Anda ketahui, yaitu:

- a. Industri farmasi hendaklah memberikan pelatihan bagi seluruh personil yang karena tugasnya harus berada di dalam area produksi, gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personil teknik, perawatan dan petugas kebersihan), dan bagi personil lain yang kegiatannya dapat berdampak pada mutu produk.
- b. Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik CPOB, personil baru hendaklah mendapat pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektifitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui kepala bagian masing-masing. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.

- c. Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personil yang bekerja di area di mana pencemaran merupakan bahaya, misalnya area bersih atau area penanganan bahan berpotensi tinggi, toksik atau bersifat sensitisasi.
- d. Pengunjung atau personil yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak masuk ke area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Bila tidak dapat dihindarkan, hendaklah mereka diberi penjelasan lebih dahulu, terutama mengenai higiene perorangan dan pakaian pelindung yang dipersyaratkan serta diawasi dengan ketat.
- e. Konsep Pemastian Mutu dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan.

Bangunan dan Fasilitas

Saudara mahasiswa, pembuatan obat yang baik dalam dunia industri farmasi dari sisi bangunan dan fasilitas juga harus diperhatikan agar mutu obat yang dihasilkan terjaga kebersihan dan kualitasnya. Untuk menjaga masalah ini, beberapa ketentuan terkait dengan bangunan dan fasilitas dapat menjadi pertimbangan, yaitu:

1. Umum

Secara umum, dapat diinformasikan ketentuan-ketentuan dari bangunan dan fasilitas dalam dunia farmasi agar mutu obat yang dihasilkan dapat terjaga dengan baik.

Ketentuan-ketentuan yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- a. Bangunan dan fasilitas hendaklah didisain, dikonstruksi, dilengkapi, dan dirawat sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarang serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian binatang pengerat dan hama.
- b. Bangunan dan fasilitas hendaklah dirawat dengan cermat, dibersihkan, dan bila perlu didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah disimpan.
- c. Seluruh bangunan dan fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor, dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dirawat dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta perawatan bangunan dan fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak memengaruhi mutu obat.
- d. Tenaga listrik, lampu penerangan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak yang merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap produk selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap ketepatan / ketelitian fungsi dari peralatan.
- e. Disain dan tata letak ruang hendaklah memastikan:

- kompatibilitas dengan kegiatan produksi lain yang mungkin dilakukan di dalam sarana yang sama atau sarana yang berdampingan; dan
 - pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personil dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- f. Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah personil yang tidak berkepentingan masuk di area produksi dan area penyimpanan. Selain itu, di area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personil yang tidak bekerja di area tersebut.

2. Area Penimbangan

Penimbangan bahan awal dan perkiraan hasil nyata produk dengan cara penimbangan hendaklah dilakukan di area penimbangan terpisah yang didesain khusus untuk kegiatan tersebut. Area ini dapat menjadi bagian dari area penyimpanan atau area produksi.

3. Area Produksi

Untuk memperkecil risiko bahaya medis yang serius akibat terjadi pencemaran silang, disarankan adanya suatu sarana khusus dan *self-contained* harus disediakan untuk produksi obat tertentu. Misalnya, terhadap produk yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi, seperti golongan penisilin atau preparat biologis, seperti mikroorganisme hidup. Produk lain seperti antibiotika tertentu, hormon tertentu (misal hormon seks), sitotoksika tertentu, produk mengandung bahan aktif tertentu berpotensi tinggi, dan produk nonobat hendaklah diproduksi di bangunan terpisah.

4. Klasifikasi Kebersihan Ruang Pembuatan Obat

Untuk menjaga agar mutu obat yang dihasilkan dapat terjaga dengan baik, kiranya perlu adanya klasifikasi kebersihan ruang pembuatan obat. Dari berbagai referensi, terkait dengan pengklasifikasian kebersihan ruang pembuatan obat dapat diinformasikan sebagai berikut:

- a. Tingkat kebersihan ruang atau area untuk pembuatan obat hendaklah diklasifikasikan sesuai dengan jumlah maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas.
- b. Fasilitas pengemasan produk obat hendaklah didesain spesifik dan ditata sedemikian rupa untuk mencegah kecampurbauran atau pencemaran silang. Area produksi hendaklah mendapat penerangan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan. Pengawasan selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi obat.

5. Area Penyimpanan

Untuk dapat menjamin mutu obat yang dihasilkan dapat terjaga dengan baik, selain diperlukan pengklasifikasian ruang pembuatan obat juga perlu diperhatikan area penyimpanan obat tersebut. Saudara mahasiswa, berikut ini beberapa ketentuan yang harus diperhatikan terkait dengan area penyimpanan, yaitu:

- a. Area penyimpanan hendaklah memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk seperti bahan awal dan bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak, produk yang dikembalikan atau produk yang ditarik dari peredaran. Area penyimpanan hendaklah didisain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; terutama area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat penerangan yang cukup serta dipelihara dalam batas suhu yang ditetapkan
- b. Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan hendaklah didisain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk kebutuhan pembersihan wadah barang bila perlu sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah pencemaran atau pencemaran silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia. Bahan aktif berpotensi tinggi dan bahan radioaktif, narkotik, obat berbahaya lain, dan zat atau bahan yang mengandung risiko tinggi terhadap penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan hendaklah disimpan di area yang terjamin keamanannya. Obat narkotik dan obat berbahaya lain hendaklah disimpan di tempat terkunci.
- c. Bahan pengemas cetakan merupakan bahan yang kritis karena menyatakan kebenaran produk menurut penandaannya. Perhatian khusus hendaklah diberikan dalam penyimpanan bahan ini agar terjamin keamanannya.

6. Area Pengawasan Mutu

Seperti halnya area-area yang lain, maka area pengawasan mutu juga harus memperhatikan beberapa ketentuan berikut agar dapat memberikan hasil yang betul-betul diharapkan. Berikut adalah ketentuan yang dimaksud terkait dengan area pengawasan mutu yang harus dibangun oleh industri farmasi.

- a. Laboratorium pengawasan mutu hendaklah didisain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang hendaklah memadai untuk mencegah pencampurbauran dan pencemaran silang. Hendaklah disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang

memadai untuk sampel, baku pembanding (bila perlu dengan kondisi suhu terkendali), pelarut, pereaksi dan catatan.

- b. Suatu ruangan yang terpisah mungkin diperlukan untuk memberi perlindungan instrumen terhadap gangguan listrik, getaran, kelembaban yang berlebihan dan gangguan lain, atau bila perlu untuk mengisolasi instrumen.
- c. Disain laboratorium hendaklah memerhatikan kesesuaian bahan konstruksi yang dipakai, ventilasi dan pencegahan terhadap asap. Pasokan udara ke laboratorium hendaklah dipisahkan dari pasokan kearea produksi. Hendaklah dipasang unit pengendali udara yang terpisah untuk masing-masing laboratorium biologi, mikrobiologi dan radioisotop.

Peralatan

Saudara mahasiswa, beberapa hal pokok yang terkait dengan bahasan ini meliputi: Prinsip, Disain dan Konstruksi, Pemasangan dan Penempatan, dan Perawatan. Berikut ini penjelasan masing-masing bahasan tersebut.

Prinsip

Secara prinsip, peralatan yang harus dimiliki oleh industri farmasi untuk pembuatan obat hendaklah memiliki disain dan konstruksi yang tepat, ukuran yang memadai, serta ditempatkan dan dikualifikasi dengan tepat. Hal ini perlu dilakukan dan dipertimbangkan agar mutu obat yang dihasilkan terjamin sesuai disain serta seragam dari bets-ke-bets. Selain itu, untuk memudahkan pembersihan serta perawatan agar dapat mencegah kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran, dan hal-hal yang umumnya berdampak buruk pada mutu produk.

Disain dan Konstruksi

Saudara mahasiswa, untuk menjaga agar obat yang dihasilkan oleh suatu industri farmasi mutunya baik dan terstandar, kiranya disain dan konstruksi dari peralatan yang digunakan haruslah memenuhi ketentuan-ketentuan berikut ini.

- a. Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorpsi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian di luar batas yang ditentukan.
- b. Bahan yang diperlukan untuk pengoperasian alat khusus, misalnya pelumas atau pendingin tidak boleh bersentuhan dengan bahan yang sedang diolah sehingga tidak memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian bahan awal, dan produk antara ataupun produk jadi.

- c. Peralatan manufaktur hendaklah didisain sedemikian rupa agar mudah dibersihkan. Peralatan tersebut hendaklah dibersihkan sesuai prosedur tertulis yang rinci serta disimpan dalam keadaan bersih dan kering.
- d. Peralatan pencucian dan pembersihan hendaklah dipilih dan digunakan agar tidak menjadi sumber pencemaran.
- e. Peralatan produksi yang digunakan hendaklah tidak berakibat buruk pada produk. Bagian alat produksi yang bersentuhan dengan produk tidak boleh bersifat reaktif, aditif atau absorbtif yang dapat memengaruhi mutu dan berakibat buruk pada produk.
- f. Peralatan untuk mengukur, menimbang, mencatat dan mengendalikan hendaklah dikalibrasi dan diperiksa pada interval waktu tertentu dengan metode yang ditetapkan. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut hendaklah disimpan.
- g. Filter cairan yang digunakan untuk proses produksi hendaklah tidak melepaskan serat ke dalam produk. Filter yang mengandung asbestos tidak boleh digunakan walaupun sesudahnya disaring kembali menggunakan filter khusus yang tidak melepaskan serat.

Pemasangan dan Penempatan

Beberapa ketentuan berikut harus diperhatikan terkait dengan pemasangan dan penempatan peralatan oleh industri farmasi. Hal ini dimaksudkan agar dapat mencegah hal-hal yang tidak kita inginkan.

- a. Peralatan hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah risiko kesalahan atau kontaminasi.
- b. Peralatan satu sama lain hendaklah ditempatkan pada jarak yang cukup untuk menghindari kesesakan serta memastikan tidak terjadi kekeliruan dan kecampurbauran produk.
- c. Air, uap, dan udara bertekanan atau vakum serta saluran lain hendaklah dipasang sedemikian rupa agar mudah diakses pada tiap tahap proses. Pipa hendaklah diberi penandaan yang jelas untuk menunjukkan isi dan arah aliran.
- d. Peralatan yang rusak, jika memungkinkan, hendaklah dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

Perawatan

Saudara mahasiswa, agar peralatan yang digunakan untuk memproduksi obat dapat terawat dengan baik dan terhindar dari hal-hal yang tidak kita ingin, maka dalam perawatannya haruslah mengacu pada ketentuan-ketentuan berikut ini.

- a. Peralatan hendaklah dirawat sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau pencemaran yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.
- b. Pelaksanaan perawatan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaklah dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap bets atau lot yang diolah dengan alat tersebut.
- c. Peralatan umum (tidak didedikasikan) hendaklah dibersihkan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda untuk mencegah kontaminasi silang. Peralatan hendaklah diidentifikasi isi dan status kebersihannya dengan cara yang baik.

Sanitasi dan Higiene

Beberapa hal pokok yang akan dibahas dalam sub ini meliputi: Prinsip, Higiene Perorangan, Sanitasi Bangunan dan Fasilitas, Pembersihan dan Sanitas Peralatan, serta Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi. Berikut ini penjelasan masing-masing bahasan tersebut.

Prinsip

Secara prinsip, tingkat sanitasi dan higiene yang tinggi hendaklah diterapkan pada setiap aspek pembuatan obat.

Higiene Perorangan

Saudara mahasiswa, higiene perorangan perlu mendapat perhatian untuk keberlangsung produksi obat oleh industri farmasi. Hal ini perlu dilakukan untuk menjaga mutu obat yang dihasilkan industri farmasi tersebut agar terjaga kualitas dan kebersihannya. Oleh karena itu, kiranya perlu diperhatikan ketentuan-ketentuan berikut.

- a. Prosedur higiene perorangan termasuk persyaratan untuk mengenakan pakaian pelindung hendaklah diberlakukan bagi semua personil yang memasuki area produksi, baik karyawan purnawaktu, paruhwaktu atau bukan karyawan yang berada di area pabrik, misal karyawan kontraktor, pengunjung, anggota manajemen senior dan inspektur. Pakaian kerja kotor dan lap pembersih kotor (yang dapat dipakai ulang) hendaklah disimpan dalam wadah tertutup hingga saat pencucian, dan bila perlu, didisinfeksi atau disterilisasi. Semua personil hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat direkrut. Merupakan suatu kewajiban bagi industri agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa keadaan kesehatan personil yang dapat memengaruhi mutu produk diberitahukan kepada manajemen industri. Semua personil hendaklah menerapkan higiene perorangan yang baik. Hendaklah mereka dilatih mengenai penerapan higiene perorangan. Semua personil yang berhubungan dengan proses pembuatan hendaklah memerhatikan tingkat higiene perorangan yang tinggi.

- b. Semua personil hendaklah diperintahkan dan didorong untuk melaporkan kepada atasan langsung tiap keadaan (pabrik, peralatan atau personil) yang menurut penilaian mereka dapat merugikan produk.
- c. Personil hendaklah diinstruksikan supaya menggunakan sarana mencuci tangan dan mencuci tangannya sebelum memasuki area produksi. Untuk tujuan itu perlu dipasang poster yang sesuai.

Sanitasi Bangunan dan Fasilitas

Seperti halnya terhadap higiene perorangan, dunia industri farmasi juga harus memperhatikan sanitasi bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk memproduksi obat yang bermutu. Hal ini memang menjadi syarat mutlak agar obat yang dihasilkan terjaga dari hal-hal yang dapat merusak mutu obat itu sendiri. Berikut adalah ketentuan-ketentuan yang dapat dijadikan acuan industri farmasi dalam menjaga sanitasi bangunan dan fasilitas pendukungnya.

- a. Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah didisain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik. Penyiapan, penyimpanan, dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. Sarana ini hendaklah memenuhi standar saniter.
- b. Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah hendaklah dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter. Rodentisida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mencemari peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- c. Hendaklah ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodentisida, insektisida, fungisida, agens fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut hendaklah disusun dan dipatuhi untuk mencegah pencemaran terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi.
- d. Hendaklah ada prosedur tertulis yang menunjukkan penanggung jawab untuk sanitasi serta menguraikan dengan cukup rinci mengenai jadwal, metode, peralatan dan bahan pembersih yang harus digunakan untuk pembersihan sarana dan bangunan. Prosedur tertulis terkait hendaklah dipatuhi.

Pembersihan dan Sanitasi Peralatan

Saudara mahasiswa, seperti halnya terhadap higiene perorangan serta sanitasi bangunan dan fasilitas maka industri farmasi juga harus melakukan pembersihan dan sanitasi peralatan. Hal ini perlu dilakukan agar tidak terjadi pencemaran terhadap produk obat yang

dihasilkan. Berikut adalah ketentuan-ketentuan yang dapat dijadikan acuan industri farmasi dalam rangka melakukan pembersihan dan sanitasi terhadap peralatannya.

- a. Setelah digunakan peralatan hendaklah dibersihkan, baik bagian luar maupun bagian dalam. Pembersihan harus dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan serta dijaga dan disimpan dalam kondisi yang bersih. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihannya diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari betas sebelumnya telah dihilangkan.
- b. Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan hati-hati dan bila mungkin dihindarkan karena menambah risiko pencemaran produk.
- c. Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan. Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan obat hendaklah dibuat, divalidasi dan ditaati. Prosedur ini hendaklah dirancang agar pencemaran peralatan oleh agens pembersih atau sanitasi dapat dicegah.
- d. Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan inspeksi sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.
- e. Disinfektan dan deterjen hendaklah dipantau terhadap pencemaran mikroba; enceran disinfektan dan deterjen hendaklah disimpan dalam wadah yang sebelumnya telah dibersihkan dan hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu kecuali bila disterilkan.

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

Untuk menjaga kekonsisten terhadap implementasi prosedur pembersihan dan sanitasi, kiranya industri farmasi perlu melakukan hal-hal sebagai berikut:

- a. Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan alat dan persetujuan untuk penggunaan bagi produksi obat, termasuk produk antara. Prosedur pembersihan hendaklah rinci supaya operator dapat melakukan pembersihan tiap jenis alat secara konsisten dan efektif.
- b. Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan pelaksanaan tindakan dan, bila perlu, kesimpulan yang dicapai untuk pembersihan dan sanitasi, hal - hal tentang personel termasuk pelatihan, seragam kerja, hygiene, pemantauan lingkungan, dan pengendalian hama.

Produksi

Beberapa hal pokok yang akan dibahas dalam sub ini meliputi: Prinsip, Umum, Bahan Awal, Sistem penomoran Bets/Lot, Kegiatan Pengemasan, Pengawasan Selama Proses, serta Karantina dan Penyerahan Produk Jadi. Berikut ini penjelasan masing-masing bahasan tersebut.

Prinsip

Secara prinsip, produksi obat oleh industri farmasi hendaklah dilaksanakan dengan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan. Selain itu, harus memenuhi pula ketentuan CPOB yang menjamin senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar.

Umum

Secara umum, dapat diinformasikan beberapa ketentuan yang menyangkut produksi obat oleh industri farmasi. Ketentuan-ketentuan yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- a. Produksi hendaklah dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten. Penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.
- b. Seluruh bahan yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pesanan. Bahan yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.
- c. Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah hendaklah dilakukan sedemikian untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan. Pengolahan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan secara bersamaan atau bergantian dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadi kecampurbauran ataupun kontaminasi silang.
- d. Produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba atau pencemaran lain pada tiap tahap pengolahan. Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, hendaklah dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat aktif atau menyebabkan sensitisasi.
- e. Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label yang berwarna sering kali sangat membantu untuk menunjukkan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain). Pemeriksaan perlu dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer produk dari satu ke tempat lain telah terhubung dengan benar. Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur sedapat mungkin dihindarkan.
- f. Pada umumnya pembuatan produk nonobat hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk produk obat.

Bahan Awal

Saudara mahasiswa, beberapa ketentuan pokok yang harus dijadikan pertimbangan oleh industri farmasi terkait dengan produksi obat harusnya mempertimbangkan hal-hal berikut ini. Hal ini dimaksudkan agar obat yang dihasilkan memenuhi segala aspek yang disyaratkan.

- a. Pembelian bahan awal adalah suatu aktifitas penting dan oleh karena itu hendaklah melibatkan staf yang mempunyai pengetahuan khusus dan menyeluruh perihal pemasok. Pembelian bahan awal hendaklah hanya dari pemasok yang telah disetujui dan memenuhi spesifikasi yang relevan, dan bila memungkinkan, langsung dari produsen. Dianjurkan agar spesifikasi yang dibuat oleh pabrik pembuat untuk bahan awal dibicarakan dengan pemasok. Sangat menguntungkan bila semua aspek produksi dan pengawasan bahan awal tersebut, termasuk persyaratan penanganan, pemberian label dan pengemasan, juga prosedur penanganan keluhan dan penolakan, dibicarakan dengan pabrik pembuat dan pemasok. Catatan hendaklah berisi keterangan mengenai pasokan, nomor bets/lot, tanggal penerimaan atau penyerahan, tanggal pelulusan dan tanggal daluwarsa bila ada.
- b. Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal hendaklah memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi hendaklah tidak dipakai.
- c. Tiap pengiriman atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas pengiriman atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang pengiriman atau bets yang akan diperiksa.
- d. Pada tiap penerimaan hendaklah dilakukan pemeriksaan visual tentang kondisi umum, keutuhan wadah dan segelnya, ceceran dan kemungkinan adanya kerusakan bahan, dan tentang kesesuaian catatan pengiriman dengan label dari pemasok. Sampel diambil oleh personil dan dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- e. Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi. Dalam keadaan tertentu, pemenuhan sebagian atau keseluruhan terhadap spesifikasi dapat ditunjukkan dengan sertifikat analisis yang diperkuat dengan pemastian identitas yang dilakukan sendiri.
- f. Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- g. Bahan awal di area penyimpanan hendaklah diberi label yang tepat. Label hendaklah memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut:
 - nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
 - nomor bets/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan;
 - status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak);
 - tanggal daluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu.

- h. Untuk menjamin identitas isi bahan awal dari tiap wadah hendaklah dibuat prosedur atau dilakukan tindakan yang tepat. Wadah bahan awal yang telah diambil sampelnya hendaklah diidentifikasi (Lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.18 – 7.19).
- i. Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan hanya oleh personil yang ditunjuk oleh kepala bagian Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut hendaklah berbeda dengan label yang digunakan oleh pemasok (misal dengan mencantumkan nama atau logo perusahaan). Persediaan bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik.

Sistem Penomoran Bets/Lot

Dalam hal penomoran Bets/Lot ini, beberapa ketentuan berikut ini kiranya dapat dijadikan acuan oleh industri farmasi.

- a. Sistem penomoran bets/lot yang digunakan pada tahap pengolahan dan tahap pengemasan hendaklah saling berkaitan.
- b. Sistem penomoran bets/lot hendaklah menjamin bahwa nomor bets/lot yang sama tidak dipakai secara berulang. Alokasi nomor bets/lot hendaklah segera dicatat dalam suatu buku log. Catatan tersebut hendaklah mencakup tanggal pemberian nomor, identitas produk dan ukuran bets/lot yang bersangkutan.

Kegiatan Pengemasan

Saudara mahasiswa, kegiatan pengemasan ini dapat berfungsi untuk membagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Oleh karena itu, pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan, dan mutu produk akhir yang dikemas. Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa area kerja dan peralatan telah bersih serta bebas dari produk lain, sisa produk lain atau dokumen lain yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan. menggunakan label dalam gulungan.

Pengawasan Selama Proses

Guna memastikan bahwa obat yang dihasilkan sesuai dengan CPOB, maka perlu dilakukan pengawasan selama proses pembuatan obat berjalan. Maksud dari pengawasan selama proses ini dapat dijelaskan sebagai berikut.

- a. Pengawasan tersebut dimaksudkan untuk memantau hasil dan memvalidasi kinerja dari proses produksi yang mungkin menjadi penyebab variasi karakteristik produk dalam-proses.

- b. Prosedur tertulis untuk pengawasan selama-proses hendaklah dipatuhi. Prosedur tersebut hendaklah menjelaskan titik pengambilan sampel, frekuensi pengambilan sampel, jumlah sampel yang diambil, spesifikasi yang harus diperiksa dan batas penerimaan untuk tiap spesifikasi. Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personil yang ditunjuk.
- c. Spesifikasi pengawasan selama-proses hendaklah konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut hendaklah berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

Karantina dan Penyerahan Produk Jadi

Saudara mahasiswa, sebelum obat yang dihasilkan dilimpahkan ke divisi atau bagian yang lain, kiranya industri farmasi perlu melakukan kegiatan karantina terhadap obat tersebut. Hal ini perlu dilakukan karena mempertimbangkan acuan berikut ini.

- a. Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengemasan bets memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.
- b. Prosedur tertulis hendaklah mencantumkan cara penyerahan produk jadi ke area karantina, cara penyimpanan sambil menunggu pelulusan, persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh pelulusan, dan cara pemindahan selanjutnya ke gudang produk jadi.
- c. Area karantina merupakan area terbatas hanya bagi personil yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.

Pengawasan Mutu

Saudara mahasiswa, pada sub bahasan ini kita akan membahas suatu prosedur yang harus dijalankan oleh industri farmasi dalam memproduksi obat. Prosedur yang dimaksud terkait dengan suatu tahapan kegiatan yang harus dilakukan dalam rangka menjaga kualitas mutu obat yang diproduksinya, yaitu tentang pengawasan mutu. Dalam tahap ini, beberapa hal pokok yang dibicarakan mencakup: Prinsip, Umum, Cara Berlaboratorium Pengawasan Mutu yang Baik, Dokumentasi, Pengambilan Sampel, dan Pengujian.

Prinsip

Secara prinsip, pengawasan mutu merupakan bagian yang essential dari cara pembuatan obat yang baik guna memberikan kepastian bahwa produk secara konsisten mempunyai mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Keterlibatan dan komitmen semua pihak yang

berkepentingan pada semua tahap merupakan keharusan untuk mencapai sasaran mutu mulai dari awal pembuatan sampai kepada distribusi produk jadi.

Umum

Secara umum, dapat diinformasikan beberapa ketentuan yang menyangkut pengawasan mutu obat oleh industri farmasi. Ketentuan-ketentuan yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- a. Tiap pemegang izin pembuatan harus mempunyai Bagian Pengawasan Mutu. Tugas utama kepala bagian pengawasan mutu ini sudah dijelaskan saat kita membahas tentang personalia. Bagian pengawasan mutu secara keseluruhan juga mempunyai tanggung jawab, antara lain:
 - membuat, memvalidasi, dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu,
 - menyimpan sampel pembanding dari bahan dan produk,
 - memastikan pelabelan yang benar pada wadah bahan dan produk,
 - memastikan pelaksanaan pemantauan stabilitas dari produk,
 - ikut serta pada investigasi dari keluhan yang terkait dengan mutu produk.
- b. Semua kegiatan tersebut hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis, dan dicatat di mana perlu.
- c. Dokumentasi dan prosedur pelulusan yang diterapkan bagian pengawasan mutu hendaklah menjamin bahwa pengujian yang diperlukan telah dilakukan sebelum bahan digunakan dalam produksi dan produk disetujui sebelum didistribusikan.

Cara Berlaboratorium Pengawasan Mutu yang Baik

Ketentuan-ketentuan berikut dapat dijadikan acuan bagi industri farmasi dalam mewujudkan cara berlaboratorium yang baik, yaitu sebagai berikut:

- a. Personil, bangunan, dan fasilitas serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai untuk jenis tugas yang ditentukan dan skala kegiatan pembuatan obat.
- b. Bangunan dan fasilitas laboratorium pengawasan mutu memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk Pengawasan Mutu.
- c. Personil pengawasan mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum yang diuraikan.
- d. Peralatan pengawasan mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum yang diuraikan, yaitu:
 - Pereaksi dan Media Perbenihan
 - Baku Pembanding
- e. Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, pereaksi dan baku pembanding) hendaklah tercantum pada wadahnya. Instruksi penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan pereaksi pada waktu diterima atau sebelum digunakan.

- f. Hewan yang digunakan untuk pengujian komponen, bahan atau produk, bila perlu dikarantina, dipelihara, dan diawasi sedemikian untuk memastikan kesesuaian tujuan penggunaannya sebelum digunakan.

Dokumentasi

Yang dimaksud dengan dokumentasi adalah suatu tahapan kegiatan pendokumentasian merekam semua kegiatan yang dilakukan dalam laboratorium. Beberapa ketentuan yang harus dijadikan acuan oleh industri farmasi terkait dengan kegiatan pendokumentasian ini adalah sebagai berikut:

- a) Dokumentasi laboratorium hendaklah mengikuti prinsip yang diuraikan. Bagian penting dokumentasi yang berkaitan dengan pengawasan mutu berikut ini hendaklah tersedia di bagian pengawasan mutu, yaitu terkait dengan:
- spesifikasi;
 - prosedur pengambilan sampel;
 - prosedur dan catatan pengujian (termasuk lembar kerja analisis dan/atau buku catatan laboratorium);
 - laporan dan/atau sertifikat analisis;
 - data pemantauan lingkungan, bila diperlukan;
 - catatan validasi metode analisis, bila diperlukan; dan
 - prosedur dan catatan kalibrasi instrumen serta perawatan peralatan.
- b) Revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam edisi farmakope nasional terakhir atau kompendial resmi lain.
- c) Semua dokumentasi pengawasan mutu yang terkait dengan catatan bets hendaklah disimpan sampai satu tahun setelah tanggal daluwarsa bets yang bersangkutan.

Pengambilan Sampel

Saudara mahasiswa, pengambilan sampel merupakan kegiatan penting dalam suatu sistem pengawasan mutu di mana hanya sebagian kecil saja dari satu bets yang diambil. Keabsahan kesimpulan secara keseluruhan tidak dapat didasarkan pada pengujian yang dilakukan terhadap sampel yang tidak mewakili satu bets. Oleh karena itu, cara pengambilan sampel yang benar adalah bagian yang penting dari sistem pemastian mutu. Pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis yang telah disetujui, dimana dalam prosedur pengambilan sampel telah diuraikan berbagai ketentuan yang harus dilaksanakan, yaitu:

- metode pengambilan sampel;
- peralatan yang digunakan;
- jumlah sampel yang harus diambil;
- instruksi untuk semua pembagian sampel yang diperlukan;

- tipe dan kondisi wadah sampel yang digunakan;
- penandaan wadah yang disampling;
- semua tindakan khusus yang harus diperhatikan, terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
- kondisi penyimpanan;
- instruksi pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.

Hal lain yang harus diperhatikan pula dalam kegiatan pengambilan sampel ini adalah menyangkut wadah sampel dan penentuan sampel pembanding. Wadah sampel hendaklah diberi label yang menjelaskan isinya, disertai nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan wadah yang diambil sampelnya. Sementara itu, Sampel pembanding hendaklah mewakili bets bahan atau produk yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau bagian proses dengan kondisi yang terberat (misalnya, awal atau akhir suatu proses). Selain itu, Sampel pembanding tiap bets produk akhir hendaklah disimpan sampai satu tahun pasca tanggal daluwarsa. Produk akhir hendaklah disimpan dalam kemasan akhir dan dalam kondisi yang direkomendasikan. Sampel bahan awal (di luar bahan pelarut, gas, dan air) hendaklah disimpan selama paling sedikit dua tahun pasca pelulusan produk. Periode waktu ini dapat diperpendek apabila stabilitasnya lebih singkat. Jumlah sampel pertinggal bahan dan produk hendaklah cukup untuk memungkinkan pelaksanaan minimal satu pengujian ulang lengkap.

Pengujian

Saudara mahasiswa, bagian penting lainnya dalam serangkaian prosedur pengawasan mutu adalah menyangkut kegiatan pengujian. Beberapa ketentuan pokok yang dapat dijadikan acuan industri farmasi terkait dengan kegiatan pengujian ini adalah sebagai berikut.

- a. Metode analisis hendaklah divalidasi. Semua kegiatan pengujian yang diuraikan dalam izin edar obat hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui.
- b. Hasil pengujian yang diperoleh hendaklah dicatat dan dicek untuk memastikan bahwa masing-masing konsisten satu dengan yang lain. Semua kalkulasi hendaklah diperiksa dengan kritis.
- c. Pengujian yang dilakukan hendaklah dicatat dan catatannya hendaklah mencakup paling sedikit mencakup data sebagai berikut:
 - nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;
 - nomor bets dan, di mana relevan, pembuat dan/atau pemasok;
 - rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;
 - hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;
 - tanggal pengujian;
 - paraf orang yang melaksanakan pengujian;

- paraf orang yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;
 - pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan orang yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal.
- d. Semua pengawasan selama proses, termasuk yang dilakukan dalam area produksi oleh personil produksi, hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui kepala bagian Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.
- e. Hasil uji di luar spesifikasi (HULS) yang diperoleh selama pengujian bahan atau produk, hendaklah diselidiki menurut prosedur yang disetujui. Catatannya hendaklah disimpan. Selain itu, Uji stabilitas lanjut hendaklah dilakukan terhadap produk hasil pengolahan ulang sesuai keperluan.

Latihan

Saudara mahasiswa, untuk mengetahui pemahaman Anda terhadap materi yang baru saja dipaparkan, silakan kerjakan soal latihan berikut.

1. Jelaskan perbedaan antara pengawasan mutu, pemastian mutu, dan pengkajian mutu!
2. Jelaskan persyaratan yang harus dipenuhi dalam area pengawasan mutu oleh suatu industri obat!
3. Bagaimana prosedur penanganan bahan awal dalam produksi suatu obat yang harus dilakukan oleh industri farmasi?

Petunjuk Jawaban Latihan

Agar Anda memperoleh pemahaman yang baik saat menjawab soal-soal latihan tersebut, disarankan untuk membaca kembali materi-materi yang disajikan dalam topik 2, yaitu tentang cara pembuatan obat yang baik (CPOB) dan terutama yang terkait dengan pengawasan, pemastian, dan pengkajian mutu. Selain itu, baca pula hal-hal yang menyangkut tentang prosedur penanganan bahan awal dalam memproduksi suatu obat.

Ringkasan

Cara Pembuatan Obat yang Baik merupakan suatu pedoman yang harus diterapkan oleh setiap industri farmasi dengan memperhatikan: manajemen mutu dari produk yang akan dihasilkan, didukung oleh personil yang kompeten dengan organisasi sumber daya yang solid, peralatan

dan instalasi yang dapat menunjang produksi serta sanitasi dan higiene yang memenuhi standar suatu industri obat yang baik.

Tes 2

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

1. Semua tindakan yang terencana dan sistematis menyiapkan bukti bukti yang cukup bahwa suatu produk memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan. Statemen tersebut merupakan pernyataan yang terkait dengan
 - A. pengawasan mutu
 - B. pengujian mutu
 - C. perlindungan mutu
 - D. pemastian mutu
 - E. pemahaman mutu
2. Untuk memastikan efektivitas bahwa prosedur memenuhi persyaratan, maka harus dilakukan validasi dan
 - A. studi banding
 - B. penelitian
 - C. evaluasi
 - D. intervensi
 - E. perlakuan
3. Alat produksi yang bersentuhan dengan produk tidak boleh bersifat
 - A. higroskopis
 - B. absorptif
 - C. degeneratif
 - D. sensitif
 - E. integrative
4. Bahan yang kritis harus disimpan dengan benar karena menyatakan kebenaran produk menurut penandaannya (bunyi stem tidak jelas ingin menanyakan masalah apa)
 - A. pengemas cetakan
 - B. wadah
 - C. label No Lot
 - D. buku log

- E. instruksi kerja
5. Kepala bagian produksi adalah seorang apoteker yang terdaftar, terqualifikasi, dan mempunyai keterampilan dalam hal
- A. meracik
 - B. mendidik
 - C. pemasaran
 - D. berbicara
 - E. manajerial

Kunci Jawaban Tes 2

1. D
2. C
3. B
4. A
5. E

Glosarium

Daftar Pustaka

TOPIK 3

Studi Preformulasi

Saudara mahasiswa, pada topik yang ke 3 ini kita akan membahas suatu materi yang secara prosedur masih terkait dengan topik-topik sebelumnya, yaitu tentang studi preformulasi. Menurut Anda, apa yang dimaksud dengan preformulasi? Baik, tentu kita sepakat bahwa yang dimaksud dengan preformulasi dapat diartikan sebagai langkah awal yang dilakukan ketika akan membuat formula suatu obat. Preformulasi meliputi pengkajian tentang karakteristik atau sifat-sifat dari bahan obat dan bahan tambahan obat yang akan diformulasikan.

Preformulasi dapat juga dikatakan sebagai tahap awal dalam rangkaian proses pembuatan sediaan farmasi yang berpusat pada sifat-sifat fisika kimia zat aktif dimana dapat mempengaruhi penampilan obat dan perkembangan suatu bentuk sediaan farmasi. Dengan kata lain, preformulasi merupakan suatu investigasi sifat sifat fisik dan kimia zat aktif tunggal atau digabung dengan eksipien.

Tujuan Preformulasi untuk menghasilkan informasi yang berguna bagi formulator dalam mengembangkan bentuk sediaan yang stabil dan ketersediaan hayati yang dapat di produksi dalam skala besar. Selanjutnya, preformulasi dalam arti luas digunakan untuk berbagai macam sediaan farmasi tertentu, dan di definisikan sebagai pendahuluan untuk penetapan formula akhir yang sebenarnya dan arah kerja untuk pembuatan produk. Sediaan harus stabil, kompatibel, tersedia hayati, dan dapat dibuat suatu cara yang ekonomis. Studi Preformulasi awal mempelajari sifat fisik dan kimia senyawa dengan sasaran pemilihan formulasi sediaan dalam komposisi yang optimal.

Saudara mahasiswa, dalam topik yang ketiga ini kita akan membahas materi yang terkait dengan studi preformulasi untuk sediaan tablet dengan cakupan materi meliputi:

- a. Organoleptis
- b. Analisis Fisikokimia
- c. Sifat – sifat fisikomekanik
- d. Sifat kristal
- e. Stabilitas solid
- f. Studi kompatibilitas
- g. Parameter yang mempengaruhi absorpsi

Organoleptis

Dalam istilah organoleptis ini menekankan bahwa preformulasi harus dimulai dengan pemerian zat aktif, warna, bau, dan rasa zat aktif harus dicatat dengan menggunakan terminologi deskriptif.

Analisis Fisikokimia

Analisis fisikokimia merupakan bagian penting dalam preformulasi. Mengapa dikatakan sebagai bagian yang penting? Ya, karena analisis fisikokimia ini dilakukan untuk identitas dan kadar zat aktif. Untuk penetapan kualitatif digunakan kromatografi lapis tipis, spektrum serapan inframerah, reaksi warna, spektrum serapan ultraviolet, dan reaksi lainnya. Penetapan kadar dilakukan dengan metode spektrofotometri, kromatografi gas, kromatografi cair kinerja tinggi, titrasi kompleksometri, asam basa, argentometri, dan iodometri.

Sifat-sifat Fisikomekanik

Saudara mahasiswa, sifat-sifat fisikomekanik yang dibahas ini mencakup ukuran partikel, luas permukaan, pembahasan higroskopisitas, aliran serbuk, karakteristik pengempaan, dan bobot jenis.

- Ukuran partikel
Berbagai sifat kimia dan fisik zat aktif dipengaruhi oleh distribusi ukuran dan bentuk partikel. Zat aktif yang sangat halus sulit di tangani, tetapi banyak kesulitan dapat diatasi dengan membuat dispersi padat zat aktif dengan suatu pembawa, seperti polimer larut air. Ukuran partikel mempengaruhi faktor dalam stabilitas, bahan halus agak lebih terbuka pada pajanan oksigen atmosfer, panas, cahaya, kelembapan, dan interaksi eksipien daripada bahan kasar. Tidak hanya ukuran, tetapi bentuk juga mempengaruhi aliran dan efisiensi pencampuran serbuk dan granul.
- Teknik menetapkan ukuran partikel
Metode yang digunakan untuk memantau ukuran partikel, antara lain metode mikroskopik, pengayakan, penetapan volume partikel. Pengukuran volume partikel meanggunakan alat yang disebut coulter counter, memungkinkan menghitung suatu diameter setara dengan volume. Untuk analisis kuantitatif, distribusi ukuran partikel bahan yang berkisar lebih dari 50 μ m dapat menggunakan metode pengayakan, walaupun bentuknya mempunyai pengaruh kuat pada hasil.
- Bentuk dan luas permukaan partikel
Bentuk dan luas permukaan partikel diperlukan karena bentuk memengaruhi aliran dan sifat permukaan suatu serbuk dan mempunyai pengaruh pada luas permukaan.
- Sifat aliran serbuk

Sifat aliran serbuk sangat penting untuk pembuatan tablet yang efisien. Sifat aliran serbuk yang baik merupakan hal penting untuk pengisian yang seragam dan untuk memudahkan gerakan bahan disekitar fasilitas produksi. Sifat aliran dipengaruhi oleh aliran, ukuran partikel, bobot jenis, muatan elektrostatik dan kelembapan.

- Karakteristik pengempaan/ kompaktilitas/ ketertampatan
Ketertampatan adalah kemampuan mengurangi volume di bawah tekanan. Manfaat dari uji ketertampatan adalah memberi petunjuk tentang sifat serbuk yang elastis, plastis atau rapuh. Kompaktilitas adalah kemampuan bahan serbuk yang dikempa menjadi suatu tablet dengan kekuatan regang tertentu.
- Sifat terbasahi
Sifat terbasahi dapat memengaruhi granulasi solid, perembesan cairan disolusi ke dalam tablet dan granul, dan adhesi bahan solut pada tablet. Sifat terbasahi diuraikan dengan sudut kontak dengan menempatkan setetes cairan pada bahan yang dipadatkan. Semakin hidrofobik suatu bahan, semakin tinggi sudut kontak.
- Higroskopisitas
Jumlah lembap yang diadsorpsi oleh suatu bobot tetap sampel anhidrat berada dalam keseimbangan dengan lembap dari udara pada suhu tertentu disebut "kandungan keseimbangan lembap". Zat-zat higroskopis harus disimpan dalam suatu wadah tertutup rapat, yang lebih baik dilengkapi dengan suatu zat pengering.

Sifat Kristal

Polimorfisa adalah sifat zat aktif yang terdiri atas satu bentuk kristal dengan pengaturan ruang kisi-kisi yang berbeda. Polimorf adalah bentuk kristal yang berbeda. Pseudopolimorf adalah suatu kristal solid yang sering menjerat molekul pelarut dalam suatu posisi kisi-kisi tertentu dan dalam stokiometri.

Banyak solid dapat dibuat dalam suatu bentuk polimorfisa tertentu melalui perlakuan kondisi kristalisasi yang tepat. Ada 2 (dua) tipe polimorfisa, yaitu tipe monotropik dan tipe polimorf enantiotropik.

- Monotropik adalah polimorfisa yang hanya satu bentuk zat aktif yang stabil (terlepas dari suhu dan tekanan) dan bentuk menstabil akan kembali ke bentuk stabil seiring dengan waktu.
- Polimorf enantiotropik adalah perubahan dari suatu bentuk ke bentuk lain yang bersifat reversible.

Pseudopolimorfisa

Perubahan dalam proses kristalisasi juga dapat menyebabkan masuknya molekul pelarut dalam kristal, menghasilkan solvant (atau terutama jika air yang masuk berupa hidrat). Kristal

ini mempunyai sifat-sifat yang berbeda dari sampel nonsolvent, dalam cara yang sama dengan bentuk polimorf yang berbeda disebut *pseudopolimorfisa*.

Crystal habit

Habit adalah istilah yang diberikan pada penampilan luar kristal. Habit suatu kristal dapat berubah dengan tanpa mengubah bentuk polimorf. Kedua parameter ini bersifat independen. Dapat diberikan oleh variasi pada motif tujuh sistem (kubik, tetragonal, ortorombik, monoklinik, triklinik, trigonal, dan hexagonal). Perubahan habit dapat mempengaruhi proses (misalnya aliran dan pengempaan selama pentabletan) dan penggunaan bentuk sediaan. Laju disolusi dipengaruhi oleh rasio permukaan terhadap volume. habit dapat diubah dengan pengubahan proses kristalisasi.

Cacat kristal

Kristalisasi suatu zat aktif akan cenderung menghasilkan kristal yang tidak sempurna yang disebabkan oleh cacat dan pergeseran selama pengaturan kisi-kisi. Penambahan/ yang tanpa sengaja ditambah ketidakmurniaan berkonsentrasi rendah akan meningkatkan gangguan dalam kisi-kisi. Gangguan dalam kisi-kisi kristal dapat menyebabkan perubahan utama dalam kemudahan proses, reaktivitas kimia dan laju disolusi dan ketersediaan hayati.

Stabilitas Solid

Saudara mahasiswa, dalam mengimplementasikan studi stabilitas harus mempertimbangkan dua hal, yaitu:

- a. Pengembangan suatu profil zat aktif
- b. Pada tahap dini, perlu dipertimbangkan interaksi yang mungkin terjadi antara zat aktif dan excipien yang merupakan calon untuk dimasukkan pada formulasi yang diinginkan stabilitas solid berkaitan dengan stabilitas fisik dan kimia. Umumnya bahan solid farmasetik terdegradasi sebagai akibat solvolisis, oksidasi, fotolisis, dan pirolisis. Sifat fisik zat aktif seperti kelarutan, pKa, titik cair, bentuk kristal, dan kandungan keseimbangan lembap juga memengaruhi stabilitasnya. Faktor paling umum yang menyebabkan reaksi dalam keadaan solid adalah panas, cahaya, oksigen, dan kelembapan. Reaksi dalam keadaan solid umumnya lambat dan biasanya menggunakan kondisi perlakuan tekanan dalam menginvestigasi stabilitas.
 - ✓ Studi stabilitas pada suhu yang ditingkatkan
Menggunakan peningkatan suhu yang paling umum sekitar 30°, 40°, 50°, dan 60° C. Sampel yang disimpan pada suhu tertinggi harus diperiksa perubahan fisik dan kimianya pada jarak waktu yang sering dan setiap perubahan fisik dan kimianya pada jarak waktu yang sering dan setiap perubahan dibandingkan terhadap suatu sampel

kendali yang sesuai (biasanya sampel yang disimpan pada suhu 5° C atau -2° C), harus dicatat. Bukti yang nyata harus diperoleh dengan memantau sampel yang disimpan pada suhu yang lebih rendah untuk waktu yang lebih lama. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk menetapkan untuk kecepatan degradasi pada suhu yang lebih rendah.

✓ **Stabilitas fotolitik**

Banyak zat aktif menjadi pudar atau gelap pada jajan terhadap cahaya. Menjadi pudar atau gelap pada pajanan terhadap cahaya. Hal tersebut mengakibatkan masalah estetik yang dapat dikendalikan dengan menggunakan wadah kaca coklat atau wadah buram dengan menambahkan suatu zat pewarna dalam sediaan untuk menutupi perubahan warna. Pewarna yang digunakan untuk tujuan ini harus cukup fotostabil. Selama periode ini, sampel harus sering diperiksa terhadap perubahan penampilan dan dalam perubahan/kehilangan kimiawi dan harus dibandingkan terhadap sampel yang disimpan di bawah kondisi yang sama, tetapi terlindung dari cahaya.

✓ **Stabilitas dalam oksidasi**

Sensitivitas tiap zat aktif terhadap oksigen atmosfer harus dievaluasi, jika perlu sediaan jadi dikemas di bawah kondisi atmosfer inert dan mengandung suatu antioksidan. Sensitivitas zat aktif terhadap oksidasi dapat dipastikan dengan menginvestigasi kestabilannya dalam suatu atmosfer dengan tekanan oksigen yang tinggi.

Studi Kompabilitas

Suatu sediaan tablet mengandung beberapa jenis eksipien, yaitu pengisi, pengikat, penghancur, pelubrikan, glidan, antilekat, dan adjuvan (jika perlu). Perbandingan tersebut harus konsisten dengan perbandingan yang paling mungkin dihadapi dalam tablet jadi dan akan tergantung pada sifat eksipien, ukuran dan potensi tablet.

Parameter yang Mempengaruhi Adsorpsi

Absorpsi zat aktif solid yang diberikan secara oral terdiri dari dua proses berurutan yaitu proses disolusi, diikuti dengan transportasi zat terdisolusi. Sifat fisikokimia yang berkaitan dengan proses absorpsi yaitu koefisien partisi, yang merefleksikan kelarutan **relatif dalam air dan lemak suatu zat dan perilaku ionisasi. Ketiga parameter ini secara** bersamaan/masing-masing membantu mengkarakterisasi perilaku permeasi suatu zat aktif.

✓ **Koefisien Partisi**

Koefisien Partisi diterapkan untuk:

1. penilaian kelarutan dalam air

2. petunjuk respon biologis
3. mengekstraksi zat aktif dari cairan berair (terutama darah dan urine)
4. membantu pemilihan kolom atau fase gerak untuk analisis kromatografi
5. menetapkan konsentrasi zat aktif dan/ pengawet dalam fase berair sediaan emulsi
6. memperkirakan pelepasan zat aktif sediaan semisolid seperti dasar salep

✓ **Konstanta Ionisasi**

Absorpsi zat aktif yang bersifat asam atau basa lemah dalam saluran cerna merupakan fraksi zat aktif tidak terionisasi. Faktor penting dalam absorpsi zat aktif yang bersifat asam dan basa lemah adalah pH pada tempat absorpsi, konstanta ionisasi, dan kelarutan spesi takterionisasi dalam lemak. Semua faktor ini merupakan teori pH partisi yang diterima secara luas.

Kecepatan Disolusi, yaitu untuk memprediksi absorpsi dan sifat fisikokimia.

Konstanta Disosiasi, yaitu menyangkut proses transfer melalui sel membran, untuk penelitian stabilitas dan solubilitas obat dalam larutan. Konstanta disosiasi ini biasanya ditentukan dengan titrasi potensiometri.

Latihan

Saudara mahasiswa, untuk mengetahui pemahaman Anda terhadap materi yang baru saja dipaparkan, silakan kerjakan soal latihan berikut.

1. Apa yang dimaksud dengan studi preformulasi?
2. Komponen apa saja yang harus diketahui dalam melaksanakan studi preformulasi! Jelaskan!

Petunjuk jawab Latihan

Agar Anda memperoleh pemahaman yang baik saat menjawab soal-soal latihan tersebut, disarankan untuk membaca kembali materi-materi yang disajikan dalam topik 3, yaitu tentang studi preformulasi dan komponen-komponen yang ada di dalamnya.

Ringkasan

Preformulasi adalah tahap pertama dalam pembentukan suatu sediaan obat atau aktivitas formulasi dengan pertimbangan yang hati-hati dari data preformulasi. Preformulasi penting bagi formulator untuk mendapatkan profil fisika-kimia yang lengkap dari bahan-bahan aktif yang tersedia sebelum memulai suatu aktifitas perkembangan formulai seluruh informasi ini diketahui sebagai preformulasi.

Tes 3

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

1. Data Preformulasi yang menunjukkan stabilitas suatu bahan adalah
 - A. ukuran partikel
 - B. pH
 - C. kelarutan
 - D. titik leleh
 - E. Kelembaban
2. Studi preformulasi tentang fisikomekanik meliputi
 - A. ukuran partikel
 - B. aliran serbuk
 - C. higroskopisitas
 - D. bobot jenis
 - E. pH
3. Sifat alir yang buruk dapat mengakibatkan pengaruh terhadap produk farmasi dari sisi ...
 - A. Bentuk
 - B. Ukuran
 - C. bobot
 - D. harga
 - E. penampilan
4. Solusi untuk memperbaiki sifat alir yang buruk dengan menambahkan eksipien
 - A. Laktosum
 - B. Gelatin
 - C. PVP
 - D. Aerosol
 - E. Avicel
5. Koefisien Partisi dalam bentuk sediaan semi solid untuk melihat
 - A. kelarutan
 - B. respon biologis
 - C. kadar zat aktif
 - D. kelarutan dalam air
 - E. pelepasan zat aktif

Glosarium

Kunci Jawaban Tes

Kunci Jawaban Tes 3

1. B
2. A
3. C
4. D
5. E

Daftar Pustaka

Anonim. 1976 . *Farmakope Indonesia Edisi III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Anonim, 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Howard C. Ansel, 1985 , *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, ed 4, UI Press, Jakarta.
R. Voigt, 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, ed 5, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.

Anief M., 1998, *Ilmu Meracik Obat*, Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.

Martin A, dkk, 1993, *Dasar – Dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*, ed 2, UI – Press, Jakarta.

A.V.Loyd, P.G.Nicolas, A.C.Howard , 2013 , *Bentuk Sediaan Farmasetis & sistem Pengantaran Obat*, ed 9, Penerbit buku Kedokteran EGC, Jak

Anonim, (2006). ***Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)***. Depkes RI : Jakarta

L, Leon, dkk. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri* Jilid II. Universitas Indonesia Press, Jakarta.

Agoes, G. , 2006, *Pengembangan Sediaan Farmasi* , Edisi Revis dan perluasan, penerbit ITB

<http://files.Google.com>. Preformulasi obat. Diunduh pada 26 November 2015

Bab 2

SEDIAAN KAPSUL

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, pasti Anda sudah tahu apa itu kapsul, yaitu salah satu sediaan padat berbentuk lonjong atau bulat yang berisi serbuk, cair atau setengah padat yang dimasukkan kedalam cangkang terbuat dari gelatin, dapat digunakan untuk pemakaian oral maupun eksternal. Pada bab 2 ini akan disampaikan materi dengan pembahasan tentang sediaan Kapsul, dimana pada bab 2 ini akan dibagi menjadi 3 topik yaitu : Jenis dan fungsi bahan tambahan; pembuatan sediaan kapsul; dan evaluasi sediaan kapsul. Secara garis besar dalam bab ini membahas tentang kapsul keras dan kapsul lunak yang berbeda tujuan pemakaian serta bahan aktif yang terkandung didalamnya. Setelah mempelajari materi pada bab 2 ini diharapkan Anda dapat:

1. Menjelaskan jenis dan fungsi bahan tambahan untuk sediaan kapsul
2. Menjelaskan bahan baku pembuat kapsul
3. Menjelaskan cara membuat cangkang kapsul keras dan lunak
4. Menjelaskan cara membuat sediaan kapsul dengan bahan padat
5. Menjelaskan cara membuat sediaan kapsul dengan bahan cair
6. Menjelaskan langkah langkah penggunaan alat pengisi kapsul bahan padat dan cair
7. Menjelaskan cara mengevaluasi sediaan kapsul sesuai dengan persyaratan
8. Menjelaskan langkah langkah penggunaan alat evaluasi kapsul

Selanjutnya, untuk memudahkan pemahaman Anda, maka materi kuliah yang ada dalam bab 2 ini akan disajikan ke dalam 3 topik, yaitu

Topik 1: Jenis dan fungsi bahan tambahan sediaan kapsul

Topik 2 : Pembuatan sediaan kapsul

Topik 3 : Evaluasi sediaan kapsul

Topik 1

Jenis dan Fungsi Bahan Tambahkan Sediaan Sapsul

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, seperti diketahui bahwa kapsul adalah sediaan berupa serbuk yang dimasukkan dalam cangkang kapsul atau sediaan cair atau setengah padat yang dibungkus dengan kapsul dasar. Nama resmi dari kapsul adalah *Capsulae operculate*. Dalam ilmu farmasi, sediaan kapsul dapat diartikan sebagai campuran homogen dua atau lebih bahan obat yang telah dihaluskan. Menurut farmakope Indonesia Edisi IV (1995), sediaan kapsul adalah campuran kering bahan obat atau zat kimia yang dihaluskan, yang ditujukan untuk pemakaian oral atau untuk pemakaian luar.

Perlu saudara ketahui, disamping kapsul keras yang terdiri dari tutup dan badan kapsul, juga ada kapsul gelatin lunak yang sering disebut kapsul kenyal/ *capsulae molles*/soft capsul. Kapsul ini terbuat dari gelatin yang ditambah gliserin atau alkohol polivalen dan sorbitol supaya gelatin bersifat elastis seperti plastik. Umumnya kapsul ini berbentuk bundar, lonjong, bentuk pipa, membuljur yang dapat diisi cairan, suspensi, bahan bentuk pasta, atau serbuk kering. Pembuatan kapsul ini, pengisian dan penyegelan dilakukan secara berkesinambungan dengan mesin khusus. Kapsul ini digunakan untuk diisi obat- obat cair, atau larutan obat, dan juga bahan- bahan mudah menguap, atau obat yang mudah mencair bila terkena udara.

Saudara mahasiswa, sekilas sejarah tentang kapsul yang perlu diketahui Anda, pada tahun 1834, paten kapsul gelatin keras untuk pertama kali dibeikan kepada F.A.B. Mothes (mahasiswa) dan Dublanc (apoteker) di Paris. Kapsul dibuat dengan mencelupkan cetakan berbentuk buah olive ke dalam larutan hangat gelatin yang mengandung gom dan gula. Terbentuk lapisan tipis hasil proses gelasi pada permukaan cetakan, kemudian dilepaskan dan dikeringkan di udara. Cangkang gelatin ini diisi dengan obat dan disegel dengan satu tetes larutan gelatin.

Kemudian dalam perkembangannya, pada tahun 1839 di paris, Garot mengembangkan untuk pertama kali produk yang disebut dengan lapisan tipis, yaitu pil disalut gelatin.

Selanjutnya pada tahun 1846 J.C. Lehuby (apoteker, Paris) mempatenkan kapsul gelatin yang terdiri atas 2 bagian, tutup dan badan kapsul yang digunakan sampai saat ini.

Secara besar-besaran untuk skala industri, produksi kapsul keras dilakukan pada tahun 1874 oleh F. Hubel (apoteker, Detroit), tahun 1897 produksi kapsul skala industri oleh Eli Lilly dan tahun 1901 oleh Parke Davis

A. BAHAN BAKU KAPSUL

1. Gelatin

a. Kapsul gelatin keras

Saudara mahasiswa, cangkang kapsul kosong keras dan lunak dibuat dari bahan baku gelatin, gula, air, pewarna, dan bahan pembantu untuk proses, pada dasarnya cangkang kapsul tidak mempunyai rasa. Khusus untuk kapsul lunak mengandung sejumlah bahan pemlastik secara signifikan.

Menurut Farmakope Amerika (USP), Gelatin, dihasilkan dari hidrolisis sebagian dari kolagen yang diperoleh dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang-tulang binatang. Namun didalam perdagangan didapat gelatin dalam bentuk serbuk halus, serbuk kasar, parutan, serpihan-serpihan atau lembaran-lembaran. Sifat bahan gelatin tidak larut dan tersolubilisasi dengan cara hidrolisis. Jika direaksikan dalam suasana asam akan menghasilkan gelatin tipe A dan pada suasana alkali menghasilkan gelatin tipe B. Saudara, Gelatin merupakan produk heterogen dengan campuran spesies molekul α , β , dan λ peptida. Merupakan material yang ideal untuk pembentukan cangkang kapsul karena gelatin mempunyai sifat-sifat sebagai berikut : dapat dimakan dan larut, lapisan tipis dan berubah dari bentuk larutan menjadi bentuk gel jika suhu sedikit di atas temperatur kamar. Stabil di udara bila dalam keadaan kering, mudah mengalami peruraian oleh mikroba, bila menjadi lembab atau bila disimpan dalam larutan berair. Oleh karena itu kapsul gelatin yang lunak mengandung lebih banyak uap air daripada kapsul keras, pada pembuatannya ditambahkan bahan pengawet untuk mencegah timbulnya jamur dalam cangkang kapsul. Biasanya kapsul gelatin mengandung uap air antara 9- 12 %.

Jika kapsul disimpan lingkungan dengan kelembaban yang tinggi, penambahan uap air akan diabsorpsi oleh kapsul sehingga bentuk kekerasannya akan rusak. Sebaliknya dalam lingkungan udara yang sangat kering, sebagian dari uap air yang terdapat dalam kapsul gelatin mungkin akan hilang, dan kapsul akan menjadi rapuh serta mungkin akan remuk bila ditekan.



Gambar 1. Kapsul keras

b.

c. Kapsul Gelatin Lunak

Saudara mahasiswa, selain kapsul keras dalam dunia farmasi terdapat juga kapsul lunak yang dapat dibuat dengan cara proses lempeng menggunakan seperangkat cetakan untuk membentuk kapsul, atau dengan cara die process (berputar bolak-balik) yang lebih efisien dan produktif. Produksi kapsul gelatin lunak dan pengisian berlangsung dalam satu operator secara berkesinambungan. Jadi, ada 2 formulasi yang harus dikembangkan, yaitu formulasi cangkang gelatin lunak dan formulasi isi/kandungan. Formulasi kandungan kapsul lunak untuk setiap produk dikembangkan secara individual untuk memenuhi spesifikasi dan tujuan penggunaan akhir dari produk. Setelah diisi dan diukur, dimasukkan diantara kedua pita secara tepat, ketika itu *dies* membentuk kantung-kantung dari pita gelatin., kemudian kantung yang sudah terisi disegel dengan tekanan dan panas, dan akan terlempar dari pita.

Saudara mahasiswa, proses pembuatan kapsul lunak ada 2 cara, yaitu :

a) Proses Lempeng

Saudara, dalam proses lempeng ini dilakukan dengan cara : selembar gelatin hangat yang tidak berwarna ditempatkan pada permukaan cetakan bagian bawah kemudian obat yang cair dituangkan kedalamnya, selanjutnya selembar gelatin lainnya diletakkan di atasnya dan diberi tekanan, sehingga tekanan ini bertindak sebagai pembuat kapsul. Pengisian bahan obat dan pemasangan segelnya dilakukan dalam waktu bersamaan dan secara simultan. Kapsul yang sudah dicetak dipindahkan dan dicuci dengan pelarut yang tidak mengganggu atau merusak kapsul.

b) Rotary die process atau Robert P. Scherer

Saudara mahasiswa disamping cara lempeng, Anda akan diperkenalkan juga pembuatan kapsul lunak dengan cara *rotary die process*. Cairan gelatin yang ada dalam tangki dan diletakkan lebih tinggi dituangkan melalui mesin dan membentuk menjadi dua buah pita yang berurutan oleh mesin rotary die. Dalam waktu yang bersamaan bahan obat yang akan diisi dan telah diukur, dimasukkan diantara kedua pita secara tepat, ketika itu *dies* membentuk kantung-kantung dari pita gelatin. Kemudian kantung yang sudah terisi disegel dengan tekanan dan panas, dan akan terlempar dari pita.



Gambar 2. Kapsul lunak

2. Zat warna

Saudara mahasiswa, selain gelatin sebagai bahan baku pembuat kapsul, hal lain yang penting untuk kapsul adalah zat warna. Kapsul diberi warna supaya lebih menarik dan sebagai identitas pabrik. Adapun cara pemberian zat warna pada kapsul ialah dengan menambahkan zat warna ke dalam larutan gelatin selama proses manufaktur. Perlu anda ketahui, pewarna yang digunakan dalam bentuk pigmen dan dapat larut serta merupakan zat warna yang diizinkan oleh undang-undang.

3. Pengawet

Saudara mahasiswa, Anda sudah mengetahui bahwa larutan gelatin mengandung air jadi sangat ideal untuk media pertumbuhan bakteri pada temperatur di bawah 55° C. Oleh karena itu perlu penambahan pengawet pada larutan gelatin untuk mereduksi pertumbuhan mikroorganisme sampai kandungan air lapisan gelatin di bawah 16% b/v, pada keadaan kadar air seperti ini populasi bakteri akan menurun jumlahnya. Adapun pengawet yang digunakan dalam produksi kapsul gelatin ialah sulfur dioksida dalam bentuk garam natrium, yaitu natriumbisulfat atau metabisulfit; asam askorbat atau ester metil propil PABA, dan asam organik, asam benzoat.

4. Komponen dalam sediaan kapsul

Sediaan kapsul selain mengandung bahan aktif juga ada bahan tambahan yang jenis dan fungsinya berbeda-beda.

a. Bahan aktif

Bahan aktif merupakan zat yang memberikan respon terapeutik setelah dikonsumsi ke dalam tubuh dengan dosis yang sesuai. Sediaan kapsul dengan bahan aktif tertentu mempunyai tujuan antara lain :

- Menutupi bau dan rasa tidak enak
- Melindungi bahan aktif kontak langsung dengan udara dan sinar matahari
- Membantu pasien yang tidak dapat minum obat dalam bentuk serbuk
- Dapat dicampur beberapa bahan obat yang tidak tercampur secara fisik
- Meningkatkan penampilan

Bahan aktif yang sering dibuat kapsul antara lain : antibiotika, analgetika, vitamin dll.

b. Bahan tambahan

Bahan tambahan dalam kapsul dimaksudkan untuk membantu memperbaiki keadaan formula yang kurang memenuhi persyaratan, supaya hasil produk kapsul dapat memenuhi kriteria yang diharapkan dan sesuai tujuan yang diinginkan.

a) Pengisi /dilu

Bahan tambahan pengisi diberikan dalam campuran sediaan kapsul tujuannya ialah supaya menambah bobot dan volume dari campuran yang dibuat.

Bahan pengisi yang sering digunakan dalam formulasi sediaan kapsul adalah laktosa, mikrokristalin Selulosa dan amilum.

- Laktosa

Laktosa merupakan pengisi yang paling sering digunakan dalam formulasi sediaan kapsul. Laktosa mempunyai dua bentuk yaitu hidrat dan anhidrat. Bentuk hidrat dapat memberikan reaksi menjadi berubah warna kecoklatan dengan adanya senyawa amin dan senyawa alkali, sementara bentuk anhidrat tidak memberikan reaksi ini. Stabilitas baik dalam pencampuran dengan bahan aktif yang hidrat maupun anhidrat. Pelepasan bahan aktif sangat cepat.

- Mikrokristalin selulosa (Avicel)

Mikrokristalin selulosa disebut juga Avicel, dalam perdagangan ada yang berbentuk serbuk yaitu Avicel PH 101, dan bentuk granul Avicel PH 102. Merupakan bahan pengisi yang relatif mahal, akan tetapi mempunyai fungsi daya pengikat , kemampuan disintegan, lubrikan dan glidan yang baik.

- Amilum (pati)

Pati dalam Farmakope edisi IV mengatakan berasal dari singkong, amilum manihot; jagung , amilum maidis; bersa, amilum orizae; kentang, amilum solani, dan gandum, amilum tritici. Pati mengandung lembap antara 11-14%. Pati dapat digunakan sebagai pengisi dan pengikat dalam formulasi kapsul. Sifat pati yang mengalir tidak baik, maka dalam formulasi perlu ditambahkan glidan. Pati yang dapat mengalir dengan baik yaitu Starch 1500, dibuat dari pati jagung, mengandung lembab kira-kira 10%.

b) Pengikat /binder

Bahan pengikat diperlukan dalam formulasi sediaan kapsul, supaya menyatukan partikel partikel bahan umumnya serbuk sehingga menjadi suatu masa yang kompak dan menjadi agregat yang lebih besar, terutama dalam granulasi yang membuat campuran serbuk dapat mengalir bebas.

- Gelatin

Pengikat gelatin sering digunakan karena daya ikatnya baik. Perlu pemanasan untuk melarutkan gelatin supaya tidak terbentuk gel. Umumnya kadar gelatin sebagai pengikat 2-10%, jika terlalu besar konsentrasi akan menyebabkan laju disolusi yang lambat.

- **Pati (Amilum)**

Pati atau amilum sebagai pengikat dibuatkan musilago amili dengan kadar 5-10%, cara membuat musilago yaitu dengan suspensikan amilum dengan air sedikit dingin, kemudian tuangkan kedalam sisa air yang sudah dididihkan, aduk sampai jernih.

- **Polivinilpirolidon (PVP)**

PVP merupakan pengikat polimer sintetik yang banyak digunakan sebagai pengikat. Umumnya konsentrasi sebagai pengikat 3-15%. PVP sangat mudah larut dalam air dan alcohol. Jika menggunakan pelarut alcohol maka campuran cepat kering sehingga lebih mudah diporses selanjutnya.

- **Metilselulosa**

Sebagai pengikat metilselulosa digunakan dengan konsentrasi 1-5% mempunyai kekentalan yang baik, menghasilkan campuran yang dapat mengalir bebas.

c) Penghancur /disintegran

Sediaan kapsul yang ditelan harus mengalami hancur atau terdisintegrasi di dalam lambung supaya bahan aktif dapat diabsorpsi. Penghancur yang sering digunakan dalam formulasi sediaan kapsul antara lain sebagai berikut :

- Amilum

Afinitas amilum sangat besar terhadap air, sehingga melalui sistim kerja kapiler yang menyebabkan granul yang berada dalam kapsul menjadi pecah.

- Selulosa

Selulosa yang sering digunakan sebagai penghancur adalah yang sudah dimurnikan, metilselulosa, natrium karboksimetilselulosa dan karboksimetilselulosa. Golongan selulosa mempunyai daya tarik yang sangat tinggi terhadap air, sehingga terjadi pengembangan dan granul –granul dalam kapsul akan pecah setelah ditelan.

d) Pelicin /lubrikan

Pelicin adalah bahan tambahan yang mempunyai fungsi mencegah perlekatan antara masa granul yang akan dimasukkan kedalam kapsul dengan alat pengisi kapsul. Mekanismenya dengan membentuk suatu film pada permukaan granul-granul sehingga kekuatan gesek menjadi rendah. Misalnya magnesium stearate, talcum, magnesium lauril sulfat.

e) Pelincir /glidan

Supaya antar granul atau masa yang akan dimasukkan kedalam kapsul tidak terjadi gesekan dan dapat mengalir dengan baik, perlu ditambahkan suatu bahan eksipien pelincir. Bahan pelincir yang sering digunakan antara lain, pati, talcum dan aerosol.

Latihan

Agar Anda lebih memahami tentang bahan pembuat kapsul, bahan aktif dan bahan tambahan dalam formulasi sediaan kapsul kerjakan latihan yang diberikan dibawah ini.

1. Cangkang kapsul keras terbuat dari gelatin, jelaskan apa itu gelatin.
2. Mengapa pada penyimpanan kapsul harus mempertahankan kadar air pada cangkang kapsul, apa akibatnya, jelaskan.
3. Bagaimana cara pembuatan kapsul lunak, jelaskan
4. Bahan tambahan yang perlu dimasukkan dalam formulasi sediaan kapsul

Petunjuk menjawab latihan

Silakan Anda membaca kembali materi yang sudah disajikan tentang kapsul gelatin keras serta pedoman formulasi sediaan kapsul.

Ringkasan

- ✓ Sediaan kapsul merupakan salah satu sediaan farmasi berbentuk padat yang praktis dan mudah penggunaannya
- ✓ Selain bahan aktif sediaan kapsul juga perlu ditambahkan bahan penolong yang lain yang kompatibel
- ✓ Kapsul terbuat dari bahan dasar gelatin dan terdiri dari kapsul keras dan kapsul lunak.
- ✓ Umumnya kapsul keras berisi bahan padat dan setengah padat, sementara kapsul lunak berisi bahan cair
- ✓ Cara pembuatan kapsul lunak dengan lempeng gelatin dan *Rotary die Process*

Tes 1

Petunjuk menjawab : Pilih satu jawaban paling benar

1. Kapsul keras gelatin mengandung uap air....
 - A. 5-9%
 - B. 6-10%
 - C. 7-12%
 - D. 13-16%
 - E. 9-12%

2. Pengawet yang perlu dalam pembuatan cangkang kapsul antara lain
 - A. Na bisulfit
 - B. NaCl
 - C. Nabicarbonat
 - D. NaOH
 - E. Na sulfat
3. Eksipien sebagai pengikat partikel serbuk disebut
 - A. Binder
 - B. filler
 - C. lubrikan
 - D. desintegran
 - E. glidan
4. Kapsul gelatin lunak dibuat dengan penambahan pemlastik
 - A. Gom Arab
 - B. parafin cair
 - C. Sorbitol
 - D. manitol
 - E. CMC
5. Supaya terjadi tiksotropik sistem dalam formulasi kapsul lunak diberi pengental
 - A. Silika koloidal
 - B. vaselin
 - C. Sorbitol
 - D. Gliserin
 - E. Tragacan

TOPIK 2

Pembuatan Sediaan Kapsul

Saudara mahasiswa, secara panjang lebar telah disajikan materi tentang kapsul pada topic 1 bab 2, untuk menambah wawasan Anda dalam formulasi maka perlu mempelajari juga materi tentang cara pembuatan sediaan kapsul seperti yang dipaparkan pada topik 2 ini.

A. SEDIAAN KAPSUL KERAS

Saudara mahasiswa, beberapa hal penting yang perlu diperhatikan untuk sediaan kapsul keras, yaitu :

1. Kapsul keras dapat diisi dengan berbagai bentuk fisik obat :
 - a. padat kering : serbuk, granul, pelet, tablet, kapsul
 - b. semisolid : campuran tiksotropik, campuran thermosoftening, pasta
 - c. cairan : cairan minyak, suspensi, larutan
2. Bahan yang tidak dapat dimasukkan kedalam cangkang kapsul gelatin :
 - a. bahan yang dapat bereaksi dengan cangkang gelatin akan menyebabkan reaksi sambung-silang dan menurunkan kelarutan gelatin, seperti formaldehid
 - b. Suatu formula yang mengandung air bebas dalam kadar tinggi, karena cangkang akan menarik air dan terjadi perubahan bentuk.
 - c. Untuk formulasi yang jumlah dosis besar BJ ruahan rendah (voluminus), karena keterbatasan ukuran kapsul yang dapat ditelan menimbulkan masalah.
3. Mesin pengisian kapsul

Saudara mahasiswa, mesin untuk pengisi kapsul dapat dibedakan berdasarkan keluaran dan cara mengoperasikan alat, yaitu : secara manual, semi otomatis, dan otomatis. Sementara mesin otomatis ada yang dapat beroperasi secara selang-seling atau kontinyu.

Mekanisme pengisian

Saudara mahasiswa, proses pengisian bahan obat kedalam cangkang kapsul dengan cara sebagai berikut, badan kapsul dipisahkan dari penutup menggunakan alat penghisap atau vakum. Bagian badan yang sudah terbuka siap diisi melalui "*dosing head*" yang menghisap serbuk/granul dan dimasukkan kedalam badan kapsul dengan tekanan, kemudian dilakukan penutupan kapsul.

Saudara mahasiswa, secara umum bahan-bahan yang dapat diisikan kedalam cangkang kapsul yaitu:

- a. Bentuk serbuk, bahan obat dalam bentuk serbuk lebih sering dimasukkan kedalam cangkang kapsul.
- b. Bahan padatan kering, bentuk padatan yang dapat diisikan kedalam kapsul seperti granul, pelet, tablet menggunakan mesin pengisi otomatis.
- c. Bahan multipel (partikel, pelet), Saudara, perlu diketahui mesin untuk pengisi bahan bahan multipel adalah secara otomatis dan dilengkapi dengan bermacam alat pengisi sehingga kombinasi bahan seperti campuran serbuk, pelet dan formulasi semisolid atau serbuk dan tablet dapat diisikan ke dalam kapsul gelatin keras yang sama.
- d. Bahan cairan, Saudara mahasiswa, cairan encer yang diisikan ke dalam kapsul akan bocor melalui ruang antara badan dan penutup kapsul. Untuk mengatasi kebocoran ini dapat dilakukan dengan cara penyegelan yang baik, dapat juga dengan membuat formulasi dalam bentuk solid kemudian masukkan kedalam kapsul, atau lakukan pemanasan selama proses pengisian bahan cair kedalam kapsul, sehingga penyegelan kapsul dapat tertutup rapat. Dosis obat diatur oleh pompa volumetrik sehingga keseragaman bobot isi kapsul menjadi homogen.

4. Panduan dalam formulasi sediaan kapsul

Saudara mahasiswa, Sediaan padat non kempa terdiri dari serbuk, granul dan pelet dapat dalam bentuk bebas baik dengan bahan tunggal maupun campuran, juga dapat dimasukkan kedalam cangkang kapsul. Beberapa hal perlu mendapat perhatian dalam proses formulasi sediaan kapsul, yaitu meliputi :

a. Kelembaban

Saudara, sudah Anda ketahui bahwa kelembaban di daerah pengisian dan penyimpanan sangat penting untuk bentuk sediaan serbuk, karena luas permukaan serbuk yang luas sehingga akan menyebabkan pengambil lembab yang signifikan. Sementara cangkang kapsul gelatin juga mudah menarik lembab. Sebaliknya jika kelembaban sangat rendah kapsul akan menjadi getas, oleh karena itu kadar kelembaban yang sesuai harus memenuhi persyaratan yang sudah ditentukan.

b. Luas permukaan

Saudara, serbuk mempunyai luas permukaan yang besar sehingga mempunyai peluang sangat besar untuk menghasilkan muatan elektrostatis selama friksi aliran dan penanganan serbuk. Oleh karena itu alat yang digunakan harus dihubungkan dengan tanah (grounded)

c. Distribusi ukuran partikel

Pengayakan kering dapat dilakukan untuk serbuk kasar dan granul, ayakan disusun dengan bagian atas lubang yang lebih besar, bagian bawah lubang yang lebih kecil. Serbuk dimasukkan

kedalam ayakan paling atas dan diguncang (shaken) selama waktu tertentu. Berat serbuk pada tiap ayakan dapat ditimbang beratnya, sehingga diperoleh distribusi ukuran partikel. Namun demikian ayakan mempunyai keterbatasan karena tidak dapat membuat lubang ayakan yang sangat halus.

d. Sifat-sifat aliran serbuk

Selanjutnya, saudara mahasiswa, sudut istirahat merupakan salah satu cara untuk mengukur sifat alir serbuk. Caranya serbuk dimasukkan kedalam alat seperti corong, dengan diameter tabung aliran lebih besar dari corong biasa, kemudian diisi serbuk yang dipereskan pada permukaan atasnya, kemudian diletakkan pada suatu penyangga (penjepit), corong diatas cawan petri. Selanjutnya penutup tabung bagian bawah dibuka, serbuk akan mengalir turun dan ditampung dalam cawan petri. Tinggi tumpukan ditentukan berbentuk segitiga serbuk. Setelah didapatkan jari-jari tumpukan (r cm) dan tinggi tumpukan (h cm), maka dapat dihitung besarnya sudut istirahat ($\sin \alpha$ atau tangen α).

Disamping dengan cara sudut istirahat, kecepatan aliran serbuk dapat juga ditentukan dengan cara mengukur serbuk yang mengalir bebas dari suatu alat seperti corong yang dibawahnya ada bukaan. Kecepatannya diukur dalam satuan waktu dan berat

e. Bobot jenis real dan mampat dari ruahan

bobot jenis real dan bobot jenis mampat merupakan ukuran derajat kemampatan (susunan serbuk dalam sistem), atau sebaliknya dapat dinyatakan sebagai jumlah antar ruang di antara partikel serbuk. Bobot jenis ruahan ditentukan dengan cara memasukkan suatu sampel serbuk yang diketahui beratnya ke dalam tabung silinder berskala (gelas ukur). Bobot jenis mampat ditentukan dengan cara memampatkan (menghentakkan) serbuk dalam silinder berskala, sampai tidak terjadi lagi pemampatan volume serbuk. Sementara bobot jenis real dapat ditentukan dengan pignometer helium atau adsorpsi gas.

Dengan cara membagi bobot jenis real dengan bobot jenis mampat akan didapatkan suatu bilangan yang berkaitan dengan jumlah ruangan dalam serbuk.

f. Pencampuran serbuk

Saudara mahasiswa, Prinsip utama dalam pencampuran serbuk terjadi mekanisme sebagai berikut:

- Gesekan konvektif yaitu perpindahan sekelompok partikel dalam jumlah besar terjadi dari satu bagian ke bagian yang lain. disebut juga sebagai pencampuran makro.
- Kegagalan geseran (shear) yang terutama akan mengurangi skala pemisahan
- Gerakan difusif dari partikel individual, yaitu partikel dari bahan-bahan menjadi miring sehingga gaya gravitasi menyebabkan lapisan atas tergelincir dan difusi partikel

individu berlangsung di atas permukaan yang baru dikembangkan, disebut sebagai pencampuran mikro (Purnamasari, 2007)

Alat pencampur skala besar meliputi :

- Pengaduk berputar (rotating)
- Pengaduk tetap
- Pengaduk vertikal
- Unggun Udara (fluid bed)

Alat pencampur skala kecil meliputi :

- Alu dan mortir
- Spatula
- Kantong (kertas, plastik dan lain2)

g. Masalah dalam penanganan serbuk

Bahan baku berbentuk serbuk menimbulkan banyak tantangan teknologi dalam proses produksi, penyimpanan, transportasi, pencampuran, pembentukan debu, karakterisasi, peking, penghancuran dan pencampuran.

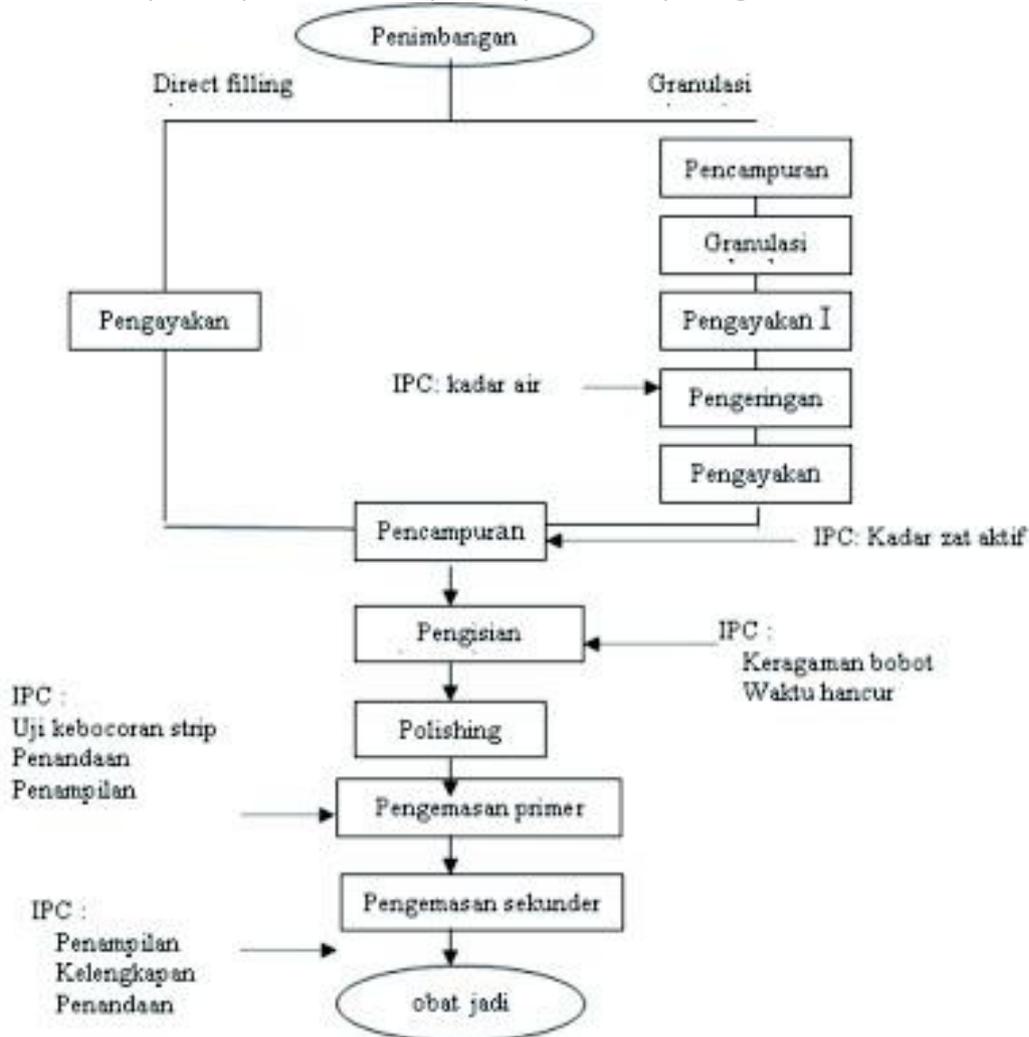
Penggunaan eksipien yang berbentuk serbuk juga banyak menimbulkan dampak yang cukup signifikan. Disamping itu juga muncul masalah khusus seperti keragaman sifat kimia dan bentuk permukaan serbuk, disolusi, kelarutan, pH.

h. Metode formulasi sediaan kapsul

Saudara mahasiswa, Pengolahan sediaan kapsul dimulai dari penimbangan bahan aktif dan bahan tambahan yang sudah diperhitungkan secara seksama. Formulasi kapsul dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu pencampuran langsung serbuk menggunakan *mixer* atau melalui proses granulasi basah.

- a. Saudara, untuk formulasi sediaan kapsul dengan metode granulasi basah, dilakukan proses granulasi seperti pada formulasi sediaan tablet, dimana bahan aktif dan sebagian bahan tambahan dibuat granul, kemudian granul yang dihasilkan dicampur dengan bahan tambahan lainnya, kemudian dilakukan proses pengisian dengan menggunakan mesin pengisi kapsul. Produk kapsul yang sudah selesai proses pengisian, tahap selanjutnya adalah *polishing* kapsul yang fungsinya untuk menghilangkan serbuk yang lengket pada permukaan cangkang kapsul sehingga kapsul tampak lebih bersih dan mengkilap.
- b. Selain metode granulasi basah, formulasi sediaan kapsul dapat juga dilakukan dengan metode pencampuran langsung, caranya ialah : bahan aktif dan bahan tambahan yang sudah ditimbang, lakukan pengayakan dengan pengayak derajat halus tertentu kemudian dapat langsung dilakukan proses pengisian kedalam cangkang kapsul.

Alur proses pembuatan kapsul dapat dilihat pada gambar



B. SEDIAAN KAPSUL LUNAK

1. Pemakaian Kapsul Gelatin Lunak

Saudara mahasiswa, seperti sudah Anda ketahui bahwa kapsul lunak berisi bahan cairan dapat juga diisi bahan padat.

1.1. cairan yang dapat dimasukkan kedalam kapsul gelatin lunak, antara lain :

- a. Bahan bahan yang tidak dapat bercampur dengan air, seperti cairan yang mudah menguap dan tidak menguap, misal; minyak menguap, minyak nabati, hidrokarbon aromatik, hidrokarbin alifatik, hidrokarbon yang diklorinasi, eter, alkohol, dan asam organik.
- b. Bahan bahan yang tersatukan dengan air, cairan yang tidak menguap, mis; poli etilenglycol, surfaktan nonionik seperti polisorbitat 80.

c. Bahan bahan yang tersatukan dengan air dan kelompok komponen yang tidak menguap, mis; propilenglikol dan isopropil alkohol .

1.2. Cairan yang tidak dapat dimasukkan kedalam kapsul gelatin lunak ;

Bahan bahan cair yang mudah berpindah ke cangkang kapsul tidak dapat dimasukkan kedalam kapsul lunak, seperti air dengan konsentrasi diatas 5%, senyawa organik yang larut dalam air dengan BM rendah, serta senyawa yang mudah menguap seperti alkohol keton, asam amino, dan ester- ester.

1.3. Zat padat dapat juga dimasukkan kedalam kapsul gelatin lunak, namun begitu harus dalam bentuk larutan dengan pelarut yang cocok sebagai suspensi, serbuk kering, granul, atau bahan yang dibentuk menjadi pelet.

Kapsul keras	Kapsul lunak
<ul style="list-style-type: none"> - terdiri atas tubuh dan tutup - tersedia dalam bentuk kosong - isi biasanya padat, dapat juga cair - cara pakai per oral - bentuk hanya satu macam 	<ul style="list-style-type: none"> - satu kesatuan - selalu sudah terisi - isi biasanya cair, dapat juga padat - bisa oral, vaginal, rectal, topikal - bentuknya bermacam - macam

2. Strategi formulasi

Saudara mahasiswa, dalam formulasi sediaan kapsul lunak perlu suatu strategi supaya hasil yang diperoleh tidak bocor, mengingat isinya berupa cairan. Ada beberapa strategi yang dapat dilakukan, yaitu :

a. Formulasi tiksotropik

Saudara mahasiswa, dengan sistem tiksotropik dalam formulasi kapsul lunak, dilakukan dengan cara pengadukan, sistem dalam campuran bahan menjadi encer dan mudah mengalir, akan tetapi Jika pengadukan dihentikan, sistem kembali ke struktur gel, sehingga akan mencegah kebocoran.

b. Formulasi “*thermal setting*”

Selain dengan sistem tiksotropik, pembuatan nsediaan kapsul juga dapat dilakukan dengan cara formulasi thermal setting, yaitu : menggunakan eksipien berbentuk cair pada temperatur pengisian. Sesudah bahan campuran berada di dalam kapsul, formulasi ini akan membentuk gel yang memadat sehingga dapat mencegah kebocoran, contoh bahan yang dapat digunakan ialah ***clofibrat***.

c. Sistem gabungan tiksotropik dengan *Mixed thermal*

Saudara, dalam formulasi sediaan kapsul, untuk meningkatkan resistensi terhadap kebocoran maka dapat dilakukan pada sistem dengan suhu lebur yang rendah atau sedang di atas suhu leburnya, cairan tidak bergerak karena sifat tiksotropi

C. FORMULASI SEDIAAN KAPSUL AMOKSILIN 500 m

Amoksilin	500mg
Avicel	15%
Aerosil	1%
Talk	1%
Mg. Stearat	1%
Laktosa ad	650mg
m.f caps 50	

1. Preformulasi

a. Bahan Aktif

Amoksilin

- Ø Pemerian : - Warna : putih
 - Rasa : tidak berasa
 - Bau : Praktis tidak berbau
 - Bentuk : Serbuk Hablur
- Ø Kelarutan :
 - sukar larut dalam air dan metanol
 - Tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform.
- Ø pH larutan : 3,5 dan 6,0
- Ø Polimorfisme : Kristal amorf

b. Bahan tambahan

b.1. Mikrokrystalin (Avicel)

- Pemerian : Serbuk kristal berporos, serpihan putih, murni, tidak berbau, tidak berrasa
- Kegunaan dalam formula : Pengisi (10-30%) , pengikat dan penghancur

b.2. Aerosil

- Pemerian : Serbuk amorf, terang, dan tidak berrasa
- Kegunaan dalam formula : Pelincir

b.3. Talk

- Pemerian : Serbuk hablur, sangat halus licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih atau putih kelabu
- Kegunaan dalam formula : Pelincir

b.4. Magnesiun Stearat

- Pemerian : Serbuk halus, putih dan volumnus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran
- Kegunaan dalam formula : Pelicin

b.5. Laktosa

- Pemerian : Serbuk hablur, putih atau putih krem, tidak berbau, rasa agak manis, keras, stabil di udara, tetapi mudah meyerap bau.
- Kegunaan dalam formula : pengisi

2. Proses Formulasi

a. Alat dan bahan

- Timbangan digital kasar
- Kantong plastik untuk timbang bahan
- Spatel
- Baskom steenless
- Ayakan mesh 40
- sarung tangan
- Amoksilin
- Avicel
- Aerosil
- Talk
- Mg stearat
- Laktosa
- Cangkang kapsul no 00

b. Perhitungan bahan

Saudara mahasiswa, untuk formulasi sediaan kapsul dengan bahan aktif dan bahan tambahan yang sudah disiapkan, harus dilakukan penghitungan jumlah bahan yang diperlukan :

- Bobot satu kapsul 650 mg
- Bobot 50 kapsul : $50 \times 650 \text{ mg} = 32.500 \text{ mg} = 32.5 \text{ g}$
- Amoksilin : $500 \text{ mg} \times 50 = 25.000 \text{ mg} = 25 \text{ g}$
- Avicel : $15\% \times 32.500 \text{ mg} = 4.875 \text{ g}$
- Aerosil : $1\% \times 32.500 \text{ mg} = 0.325 \text{ g}$
- Talk : $1\% \times 32.500 \text{ mg} = 0.325 \text{ g}$
- Mg. Stearat : $1\% \times 32.500 \text{ mg} = 0.325 \text{ g}$
- Laktosa : $32.5 \text{ g} - (25 + 4.875 + 0.325 + 0.325 + 0.325)$

= 1.65 g

c. Proses Kerja

Saudara, setelah Anda siapkan bahan dan alat untuk formulasi sediaan kapsul, maka langkah-langkah yang dapat dilakukan selanjutnya adalah:

- Siapkan alat dan bahan, kemudian timbang semua bahan sesuai hasil penghitungan.
- Ayak bahan – bahan dengan mesh 40, kecuali Mg stearat ayak terakhir
- Campur semua bahan dan aduk sampai homogen
- Setelah semua bahan homogen, timbang kembali bahan yang sudah tercampur dan catat bobotnya
- Lakukan uji alir, kompresibilitas
- Setelah semua uji untuk serbuk kapsul sudah memenuhi persyaratan, lakukan pengisian kapsul, jika jumlah sedikit dapat dilakukan dengan alat semi manual
- Kemudian kapsul yang dihasilkan di evaluasi sesuai persyaratan farmakope

d. Pengisian kapsul

Setelah langkah –langkah diatas selesai, Anda dapat lakukan pengisian kapsul, ada tiga cara pengisian kapsul, yaitu :

i. Dengan tangan

Merupakan cara yang paling sederhana, yaitu dengan tangan tanpa bantuan alat lain. Pada pengisian dengan cara ini sebaiknya digunakan sarung tangan untuk mencegah alergi yang mungkin timbul akibat tidak tahan terhadap obat tersebut.

Untuk memasukkan obat dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- a) Serbuk dibagi dahulu sesuai dengan jumlah kapsul yang diminta.
- b) Tiap bagian serbuk tadi dimasukkan kedalam badan kapsul dan ditutup.

ii. Dengan alat bukan mesin

Alat yang dimaksud disini adalah alat yang menggunakan tangan manusia. Dengan menggunakan alat ini akan didapatkan kapsul yang lebih seragam dan pengerjaannya dapat lebih cepat, sebab sekali buat dapat dihasilkan berpuluh-puluh kapsul. Alat ini terdiri atas 2 bagian, yaitu bagian yang tetap dan bagian yang bergerak. Cara pengisian dilakukan :

- a) Buka bagian-bagian kapsul
- b) Badan kapsul dimasukkan kedalam lubang pada bagian alat yang tidak bergerak/tetap.
- c) Taburkan serbuk yang akan dimasukkan ke dalam kapsul

- d) Ratakan dengan bantuan alat kertas film.
 - e) Tutup kapsul dengan cara merapatkan atau menggerakkan bagian alat yang bergerak
- iii. Dengan mesin
- Untuk memproduksi kapsul secara besar-besaran dan menjaga keseragaman kapsul, perlu dipergunakan alat yang otomatis mulai dari membuka, mengisi sampai dengan menutup kapsul.

Latihan

1. Apa yang saudara ketahui tentang proses pembuatan kapsul keras dan lunak
2. Bagaimana mekanisme pengisian serbuk ke dalam kapsul

PETUNJUK JAWAB LATIHAN:

Anda diharapkan mengulang kembali baca materi pembuatan kapsul untuk dapat menjawab soal latihan ini,

Ringkasan

- ✓ Pembuatan sediaan kapsul keras umumnya berisi bahan padat, bisa berupa serbuk, granul maupun pelet, kadang-kadang dapat diisi dengan bahan cair. Sebaliknya pembuatan kapsul lunak umumnya berisi bahan cair dan hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki mesin pembuat dan pengisi kapsul lunak.
- ✓ Metode pembuatan kapsul sama seperti pembuatan tablet, dapat dilakukan secara pengisian langsung dan dilakukan secara granulasi. Selain bahan aktif dalam proses pembuatan sediaan kapsul ditambahkan juga eksipien yang fungsi dan jenisnya sama seperti pada formulasi tablet.
- ✓ Mekanisme dalam pembuatan sediaan kapsul lunak, supaya tidak bocor dapat dilakukan dengan sistem tiksotropik, thermal setting dan gabungan kedua sistem
- ✓ Proses pengisian kapsul dapat dilakukan dengan 3 cara yaitu : menggunakan tangan; dengan alat bukan mesin dan dengan mesin.

Tes 2

Petunjuk menjawab : pilih satu jawaban yang paling benar

1. Eksipien bentuk cair yang dapat berfungsi sebagai sistem *thermal setting*
 - A. Gliserin
 - B. parafin cair
 - C. PEG
 - D. clofibrat
 - E. titanium
2. Bahan dibawah ini tidak boleh dicampur terlalu lama dalam formulasi kapsul....
 - A. Talkum
 - B. Mg stearat
 - C. Aerosil
 - D. Avicel
 - E. Amilum
3. Meningkatkan resistensi kebocoran saat pengisian kapsul lunak dilakukan hal ini, **kecuali**....
 - A. Pengadukan
 - B. menggunakan eksipien cair
 - C. membentuk struktur gel
 - D. kondisi suhu lebur tinggi
 - E. membuat mudah mengalir
4. Zat ini tidak boleh dimasukkan kedalam kapsul lunak....
 - A. Polisorbat
 - B. minyak zaitun
 - C. alkohol keton
 - D. PEG
 - E. minyak menguap
5. Digunakan metode granulasi basah dalam formulasi kapsul, perlu uji....
 - A. Kadar air
 - B. sifat granul
 - C. kadar granul
 - D. jumlah fine
 - E. jenis air

Topik 3

Evaluasi Sediaan Kapsul

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, semua produk sediaan farmasi yang dihasilkan harus bermutu, untuk itu semua proses dari bahan awal sampai produk akhir harus mengikuti kaidah Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Sediaan kapsul yang selesai diproduksi harus dilakukan evaluasi sesuai parameter uji yang disyaratkan Farmakope Indonesia atau farmakope lain yang dijadikan acuan.

1. Syarat/ Karakteristik Sediaan Kapsul

- a. Homogen : setiap bagian campuran kapsul harus mengandung bahan yang sama dalam perbandingan yang sama pula.
- b. Kering : tidak boleh menggumpal atau mengandung air karena mengandung bahan yang higroskopis, efloresen, deliquesen ataupun campuran eutektik.
- c. Derajat kehalusan tertentu, bila ukuran partikel kapsul sangat halus, maka kapsul lebih homogen.

2. Parameter uji kapsul

Saudara mahasiswa, kapsul yang sudah selesai diformulasi selanjutnya dilakukan serangkaian uji terhadap massa kapsul, serbuk / granul sebelum diisi ke dalam kapsul yakni : sifat alir; sudut istirahat dan kompresibilitas. Selain itu juga dilakukan uji terhadap kapsul yang sudah diisi massa serbuk/granul yaitu : keseragaman bobot; waktu hancur; disolusi dan kadar.

A. PROSES EVALUASI KAPSUL

1. Massa serbuk / granul

a. Sifat alir

Salah satu hal yang penting dalam produksi sediaan padat adalah sifat aliran serbuk atau granul. Aliran massa akan mempengaruhi keseragaman bobot dalam sediaan. Kecepatan aliran serbuk ini ditentukan oleh faktor ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, bentuk partikel, bobot jenis. Uji terhadap sifat alir ini dilakukan dengan menggunakan flow meter. Timbang sejumlah serbuk/granul (50 g) kemudian masukkan ke dalam flow meter, buka bagian bawah dan catat waktu alir.

Tabel 1. Laju alir dan kategorinya

Laju alir (gram/detik)	Keterangan
> 10	Sangat baik
4 – 10	Baik
1,6 – 4	Sukar
< 1,6	Sangat sukar

b. Sudut Istirahat

Cara uji ini juga merupakan uji untuk menentukan sifat aliran massa. Uji ini dilakukan dengan menggunakan corong, dimana serbuk atau massa dialirkan melalui corong, kemudian diukur jari-jari dan tinggi dari serbuk yang jatuh kebawah.

Tabel 2. Sudut istirahat dan kategorinya

Sudutistirahat (α)	Keterangan
25 – 30	Istimewa
31 – 35	Baik
36 – 40	Cukup baik
41 – 45	Agak baik
46 – 55	Buruk
56 – 65	Sanga tburuk
> 66	Sangat buruk sekali

c. kompresibilitas

Volume dan kerapatan serbuk ditentukan dari ukuran dan bentuk partikel. Ukuran partikel dan kerapatan serbuk berpengaruh dengan volume serbuk. Sehingga uji ini berguna untuk penentuan ukuran cangkang kapsul yang akan digunakan. Bobot serbuk ditimbang dan dituang hati-hati kedalam suatu gelas ukur kemudian permukaannya diratakan, volume yang terbaca adalah volume tuang. Bobot ketukan diperoleh melalui ketukan vertikal timbunan serbuk yang diisikan ke sebuah gelas ukur tertutup yang terletak di atas dasar lunak. Ketukan tersebut dilakukan sampai diperoleh volume konstan.

Tabel 3. Indeks kompresibilitas (%) dan kategorinya

Indekskompresibilitas (%)	Keterangan
< 10	Istimewa
11 – 15	Baik
16 – 20	Cukup baik
21 – 25	Agak baik
26 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat buruk
> 38	Sangat buruk sekali

2. Evaluasi Kapsul

a. Uji keseragaman bobot

Uji ini dilakukan untuk mengetahui kesesuaian keseragaman bobot sediaan kapsul yang dihasilkan dengan persyaratan keseragaman bobot dan kandungan dari Farmakope Indonesia Edisi IV.

Timbang 20 kapsul lalu timbang satu persatu

☐ Keluarkan isi semua kapsul, timbang seluruh bagian cangkang kapsul

☐ Hitung bobot isi kapsul dan bobot rata-rata tiap isi kapsul

- ☐ Perbedaan dalam persen bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata tiap isi kapsul tidak boleh lebih dari yang ditetapkan kolom “A” dan untuk setiap 2 kapsul tidak lebih dari yang ditetapkan kolom “B”

Tabel 4. Keseragaman Bobot

Bobot rata-rata isi tiap kapsul	Perbedaan bobot isi kapsul dalam %	
	A	B
≤ 120 mg	10	20
≥ 120 mg	7,5	15

b. Uji Waktu Hancur

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa kapsul digunakan untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan jarak waktu yang jelas di antara periode pelepasan tersebut.

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 masa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas, kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut.

Caranya pengujian :

- ☐ Masukkan 1 kapsul yang akan diuji pada masing-masing tabung dari keranjang,tanpa menggunakan cakram
- ☐ Sebagai pengganti cakram digunakan suatu kasa berukuran 10 mesh seperti yang diuraikan pada rangkaian keranjang.Kasa ini ditempatkan pada permukaan lempengan atas dari rangkaian keranjang
- ☐ Amati kapsul dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi:semua kapsul harus hancur kecuali bagian dari cangkang kapsul
- ☐ Bila 1 atau 2 kapsul tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 kapsul lainnya, tidak kurang 16 dari 18 kapsul yang diuji harus hancur sempurna.
- ☐ Persyaratan waktu hancur kapsul tidak lebih dari 15 menit

c. Uji disolusi

Uji disolusi dimaksudkan untuk mengetahui seberapa banyak persentase bahan aktif dalam sediaan obat (kapsul) yang terabsorpsi dan masuk kedalam peredaran darah

untuk memberikan efek terapi. Persyaratan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket.

d. Penetapan kadar

Penetapan kadar dilakukan untuk memastikan bahwa kandungan bahan aktif yang terkandung dalam kapsul telah memenuhi persyaratan dan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Metode penetapan kadar yang digunakan sesuai dengan bahan aktif yang terkandung dalam sediaan kapsul.

Cara penetapan :

- Timbang 10-20 kapsul,
- isinya di gerus dan bahan aktif yang larut diekstraksi menggunakan pelarut yang sesuai menurut prosedur yang sudah ditetapkan
- Secara umum rentang kadar bahan aktif yang ditentukan berada diantara 90-110% dari pernyataan pada etiket.

Latihan

Setelah belajar materi diatas supaya Anda lebih memahami tentang rancangan formulasi kapsul lunak, maka Anda diharapkan menjawab soal latihan ini:

1. Jelaskan mengapa sediaan kapsul perlu dilakukan uji keseragaman bobot?
2. Bagaimana cara menguji waktu hancur sediaan kapsul, berapa persyaratannya?
3. Mengapa massa serbuk / granus kapsul di lakukan uji kompresibilitas?

Petunjuk jawab latihan

Anda dipersilakan membaca kembali materi yang sudah tersaji diatas dan membaca buku-buku yang tersedia, kemudian jawablah latihan tersebut.

Ringkasan

- ✓ Kapsul merupakan alternatif terbaik di dunia farmasi. Kapsul mudah diterima oleh para konsumen karena penampilannya yang menarik dan bentuknya yang didesain sedemikian rupa sehingga mudah untuk ditelan.
- ✓ Untuk mendapatkan sediaan kapsul yang bermutu perlu dilakukan serangkaian uji sesuai parameter uji yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia atau farmakope lain sebagai acuan. Pengujian dilakukan terhadap massa serbuk /granul sebelum diisi kedalam cangkang kapsul dan terhadap sediaan kapsul yang sudah diisi.

Tes 3

Petunjuk jawab: Pilih satu jawaban yang paling benar

1. laju alir serbuk/granul kapsul yang “baik” adalah.... gram/detik
 - A. >10
 - B. 4-10
 - C. 1,6-4
 - D. 1,6
 - E. <1,6
 2. Penyimpangan dalam uji kapsul lunak menurut persyaratan Farmakope Indonesia
 - A. 5%
 - B. 7,5%
 - C. 10%
 - D. 12,5%
 - E. 15%
 3. Persyaratan waktu hancur kapsul menurut Farmakope Indonesia.....menit
 - A. 5
 - B. 10
 - C. 15
 - D. 30
 - E. 60
 4. Uji kemampuan serbuk untuk kapsul digunakan alat
 - A. flow meter
 - B. desintegrator
 - C. jangka sorong
 - D. hardness tester
 - E. tapped density
 5. Index kompresibilitas 16-20% merupakan kategori kemampuan
- A. Istimewa
 - B. sangat baik
 - C. baik
 - D. cukup baik
 - E. E. buruk

Kunci Jawaban Tes

Kunci Jawaban : Tes 1

1. E
2. A
3. A
4. C
5. A

Kunci jawaban Tes 2

1. D
2. B
3. D
4. C
5. A

Kunci jawaban Tes 3

1. C
2. A
3. E
4. B
5. D

Daftar Pustaka

Agoes, G. , 2006, Pengembangan Sediaan Farmasi , Edisi Revis dan perluasan, penerbit ITB

Anief, Moh. 2007. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Ansel, H. C. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: UI Press.

Augsburger, L.L. (2000).*Modern Pharmaceutics: Hard and Soft Gelatin Capsules*. Edisi 2. *Farmakope Indonesia edisi ketiga* (1979).

Farmakope IV, (1995).

Howard C.Ansel. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi keempat*. Jakarta : Universitas Indonesia. <http://pharmacy-zone.blogspot.co.id/2013/01/proses-pembuatan-sediaan-kapsul.html>, diunggah tanggal 31-12-2017

Lieberman, H. A., Lachman, L., & Schwartz, J.B. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms*.Volume I. New York: Marcel Dekker, Inc.

L., Leon, dkk. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri* Jilid II. Universitas Indonesia Press, Jakarta.

Purnamasari S A. Dkk, 2012, *Teknologi Sediaan Farmasi: Teknik Pencampuran Dalam Pembuatab Sediaan Semi solid*. <https://tsffarmasioed> 2012 woedpress.com. diundu tgl 15 maret 2018, pk 16.00
Syamsuni, H.A. 2005. *Ilmu Resep*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC

Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Zubaidah. Dkk, (2004) *Ilmu Resep*, untuk Sekolah Menengah Farmasi

BAB 3

SEDIAAN TABLET

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, terkait dengan istilah tablet pasti Anda sudah pernah dengar dan sudah mengenal apa itu tablet, bahkan langsung sudah tahu itu pasti berkaitan dengan dunia kefarmasian, yaitu suatu sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan. Bab 3 ini dengan judul **sediaan tablet** yang terdiri dari 2 topik, akan memaparkan tentang bagaimana suatu bahan baik obat maupun bahan tambahan, dapat di formulasikan menjadi tablet yang diinginkan sesuai tujuan pemakaian. Suatu tablet dapat terbentuk bukan hanya dari bahan aktif saja, melainkan perlu adanya bantuan dari bahan tambahan yang memiliki jenis dan fungsi yang berbeda. Tablet yang dihasilkan dapat digolongkan berdasarkan cara pemberian, efek kerja yang diharapkan, bentuk, penyalutan yang dilakukan dan lain sebagainya. Ada beberapa macam metode dalam formulasi sediaan tablet, tergantung jenis dan sifat bahan aktif yang akan dibuat, disamping itu juga harus memperhatikan kompatibilitas bahan tambahan terhadap bahan aktif. Selain tablet biasa ada juga tablet yang dibuat salut sesuai dengan tujuan penyalutan yang diharapkan. Setelah belajar bab 3 ini Anda diharapkan dapat:

1. Menjelaskan Jenis dan fungsi bahan pengisi tablet
2. Menjelaskan Jenis dan fungsi bahan pengikat
3. Menjelaskan jenis dan fungsi bahan penghancur
4. Menjelaskan jenis dan fungsi bahan pelican, pelincir dan Antilengket
5. Menjelaskan jenis dan fungsi zat warna dalam tablet
6. Menjelaskan penggolongan tablet
7. Menjelaskan prinsip penyalutan tablet
8. Menjelaskan macam-macam tablet salut

Saudara mahasiswa, supaya mempermudah mempelajari materi bab 3, maka perlu dikelompokkan dalam 2 topik yaitu :

1. Jenis dan fungsi bahan tambahan untuk sediaan tablet
2. Penggolongan dan salut tablet

Topik 1

Jenis dan Fungsi Bahan Tambahan untuk Tablet

A. TABLET

1. PENGERTIAN

Saudara mahasiswa, seperti informasi yang sudah disampaikan pada pendahuluan, tablet merupakan sediaan padat dan mengandung bahan obat, dapat dengan bahan tambahan atau tanpa menambahkan bahan penolong/eksipien, namun pada topic ini akan disampaikan juga definisi menurut beberapa sumber, yaitu :

- e. Tablet adalah sediaan padat, dibuat secara kempa-cetak, berbentuk rata atau cembung rangkap, umumnya bulat, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. (Anief. M 1996)
- f. Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempacetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang di gunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah, atau zat lain yang cocok. (FI III 1997)
- g. Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. (FI IV 1995)
- h. Tablet dapat di definisikan sebagai bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa eksperimen (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat aliran bebas, sifat kohesivitas, kecepatan disintegrasi, dan sifat anti lekat dan di buat dengan cara mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet. (Charles S.2010)

2. BENTUK dan UKURAN TABLET

Tablet terdapat dalam berbagai bentuk, ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan, sifat solusi dan disintegrasi dan dalam aspek lain, tergantung pada penggunaan yang di maksud dan metode pembuatannya. Tablet biasanya berbentuk bundar dengan permukaan datar, atau konveks. Bentuk khusus, seperti kaplet, segitiga, lonjong, empat persegi, dan enam persegi (heksagonal) telah di kembangkan oleh beberapa pabrik untuk membedakan produknya untuk membedakan produknya terhadap produk pabrik lainnya. Tablet dapat dihasilkan dalam berbagai bentuk, dengan membuat pons dan lubang kempa (lesung tablet) cetakkan yang di desain khusus.

3. UKURAN dan BOBOT TABLET

Berikut adalah penjelasan mengenai ukuran tablet menurut berbagai sumber, antara lain :

Menurut R.Voigt : Garis tengah pada umumnya 15-17 mm: Bobot tablet pada umumnya 0.1-1 gram.

Menurut Lachman :

- Tablet oral biasanya berukuran 3/16-1/2 inc
- Berat tablet berkisar antara 120-700 mg \geq 800 mg
- Diameternya 1/4 – 7/6 inci

Menurut Dom Martin : Diameternya 1/8 – 1 1/5 inci

Menurut FI III dan Formularium Nasional

Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

4. KELEBIHAN dan KEKURANGAN SEDIAAN TABLET

Karena popularitasnya yang besar dan penggunaannya yang luas sebagai sediaan obat, tablet terbukti menunjukkan suatu bentuk yang efisien, sangat praktis dan ideal untuk pemberian zat aktif secara oral. Adapun berbagai keuntungan pemberian obat dalam bentuk sediaan tablet antara lain adalah :

- Praktis dan efisien : - waktu peresepan dan pelayanan di apotek dapat lebih cepat, lebih mudah dibawa dan disimpan
- Mudah digunakan, tidak memerlukan keahlian khusus.
- Dosis mudah diatur karena merupakan sistem satuan dosis (unit dose system)
- Efek yang ingin dihasilkan dapat diatur : lepas lambat, extended release, enteric tablet, orros, dsb.
- Bentuk sediaan tablet lebih cocok dan ekonomis untuk produksi skala besar.
- Dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak (dengan penambahan salut selaput/salut gula).
- Bentuk sediaan tablet memiliki sifat stabilitas gabungan kimia, mekanik, dan mikrobiologi yang cenderung lebih baik dibanding bentuk sediaan lain.

kelemahan peberian obat dalam bentuk sediaan tablet, antara lain:

- Dapat menimbulkan kesulitan dalam terapi individual : pahit, terlalu besar → sulit ditelan, sakit tenggorokan, dsb.
- Waktu hancur lebih lama dibanding bentuk sediaan lain, seperti larutan, injeksi, dsb.
- Tidak dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar / pingsan.
- Sasaran kadar obat dalam plasma lebih sulit tercapai.

5. BAHAN TAMBAHAN DALAM FORMULASI TABLET:

- e. Zat pengisi, digunakan untuk memperbesar volume tablet. Zat-zat yang digunakan seperti: Amilum Manihot, Kalsium Fosfat, Kalsium Karbonat, dan zat lain yang cocok.
- f. Zat pengikat, digunakan agar tablet tidak pecah atau retak, dapat merekat. Zat-zat yang digunakan seperti: Musilago 10-20% b /v, larutan Metilcellulosum 5% b /v.
- g. Zat penghancur, digunakan agar tablet dapat hancur dalam saluran pencernaan. Zat-zat yang digunakan seperti: Amilum Manihot kering, Gelatin, Natrium Alginat.
- h. Zat pelicin, digunakan untuk mencegah agar tablet tidak melekat pada cetakan. Zat-zat yang digunakan seperti: Talkum 5% b /b, Magnesium stearat, Natrium Benzoat

Dalam suatu sediaan farmasi, selain bahan aktif juga dibutuhkan excipien/bahan tambahan. Excipien merupakan bahan bukan bahan aktif yang ditambahkan dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan atau fungsi. Walaupun excipien bukan merupakan bahan aktif, excipien sangat penting untuk keberhasilan produksi sediaan yang dapat diterima.

6. BEBERAPA PERNYATAAN TENTANG BAHAN TAMBAHAN /EKSIPIEN

- a. IPEC (*The International Pharmaceutical Excipients Council*) membagi excipien untuk sediaan padat dalam 13 kategori umum berdasarkan fungsinya yaitu: pengikat, penghancur, pengisi, pelubrikan, glidan, pembantu pengempaan, pewarna, pemanis, pengawet, zat pensuspensi/pendispersi, material penyalut, pemberi rasa, dan tinta untuk *printing*.
- b. Dalam buku *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, excipien atau bahan penolong didefinisikan sebagai bahan tambahan yang digunakan untuk merubah bahan aktif menjadi bentuk sediaan farmasi yang sesuai untuk digunakan pada pasien.
- c. *The International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) mendefinisikan *Pharmaceutical excipients* sebagai substansi selain obat atau prodrug yang telah dievaluasi keamanannya dan dimaksudkan untuk sistem penghantaran obat untuk berbagai tujuan berikut:
 - i. Untuk membantu selama proses pembuatan
 - ii. Melindungi, mendukung dan meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas
 - iii. Membantu dalam identifikasi produk
 - iv. Meningkatkan keamanan dan efektifitas produk selama distribusi dan penggunaan

7. KRITERIA UMUM YANG ESENSIAL UNTUK EKSIPIEN

- a. netral secara fisiologis,

- b. stabil secara fisika dan kimia,
- c. memenuhi peraturan perundangan,
- d. tidak mempengaruhi bioavailabilitas obat,
- e. bebas dari mikroba patogen dan tersedia dalam jumlah yang cukup dan murah.

Eksipien mempunyai peranan atau fungsi yang sangat penting dalam formulasi tablet. Hal ini karena tidak ada satupun zat aktif yang dapat langsung dikempa menjadi tablet tanpa membutuhkan eksipien.

8. KLASIFIKASI EKSIPIEN BERDASARKAN PERANANNYA

- a. Pertama adalah eksipien yang berperan dalam membantu proses pengempaan (berpengaruh pada fluiditas dan kompaktibilitas) massa yaitu: bahan pengisi-pengencer, pengikat, glidan dan lubrikan.
- b. Kedua adalah eksipien yang membantu memperbaiki karakter sifat fisik tablet, yaitu bahan: penghancur, pewarna, serta pembasah dan *surface-active agents*. Tablet yang diperuntukkan untuk hancur dan memberi rasa dimulut juga membutuhkan bahan pemanis dan *flavors*.

9. BAHAN TAMBAHAN YANG UMUM DIGUNAKAN :

a. Bahan pengisi /Fillers / Diluent

Bahan pengisi dibutuhkan untuk membuat *bulk* (menambah bobot sehingga memiliki bobot yang sesuai untuk dikempa), memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif yang sulit dikempa serta untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung. Bahan pengisi dapat dibagi berdasarkan katagori: material organik (karbohidrat dan modifikasi karbohidrat), material anorganik (kalsium fosfat dan lainnya), serta *co-processed diluents*. Jumlah bahan pengisi yang dibutuhkan bervariasi, berkisar 5-80% dari bobot tablet (tergantung jumlah zat aktif dan bobot tablet yang diinginkan). Bila bahan aktif berdosisi kecil, sifat tablet (campuran massa yang akan ditablet) secara keseluruhan ditentukan oleh sifat bahan pengisi.

Tabel 1. Macam-macam bahan pengisi tablet

Tidak larut	Larut
Kalsium sulfat	Laktosa
Kalsium fosfat, dibasic dan tribasik	Sukrosa
Kalsium karbonat	Dektrosa
Amilum	Mannitol
Modifikasi amilum	Sorbitol
Mikrokritalin selulosa	

Bahan pengisi yang dapat digunakan untuk kempa langsung disebut dengan *filler-binders*. *Filler-binders* adalah bahan pengisi yang sekaligus memiliki kemampuan meningkatkan daya alir dan kompaktilitas massa tablet. *Filler binders* digunakan dalam kempa langsung. Persyaratan suatu material dapat berfungsi sebagai *filler-binders* adalah mempunyai fluiditas dan kompaktilitas yang baik. Material yang mempunyai sifat demikian biasanya mempunyai ukuran partikel yang relatif besar (bukan *finer*) dengan bentuk yang sferis. Bahan pengisi yang dapat berfungsi sebagai *filler-binders* biasanya hasil modifikasi, termasuk *co-processed diluents*. *Co-processed diluents* merupakan material hasil modifikasi dan kombinasi 2 atau lebih material dengan proses yang sesuai. Material *co-processed diluents* lebih baik untuk kempa langsung dibandingkan hasil modifikasi 1 macam *diluents* saja.

b. Pengikat / *Binders*

Binders atau bahan pengisi dapat ditambahkan dalam bentuk kering dan bentuk larutan (lebih pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada massa serbuk pada granulasi dan kempa langsung serta untuk menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan efektif). Bahan pengikat secara umum dapat dibedakan menjadi: pengikat dari alam, polimer sintetik/semisintetik dan gula.

Pada granulasi basah, bahan pengikat biasanya ditambahkan dalam bentuk larutan (dibuat solution, musilago atau suspensi), namun dapat juga ditambahkan dalam bentuk kering, setelah dicampur dengan massa yang akan digranul baru ditambahkan pelarut.

Tabel 2. Pengikat yang biasanya digunakan dalam granulasi basah

Nama	Konsentrasi (%dari formula)	Pelarut
Selulosa mikrokristalin	10-50	Air
Polimer (turunan selulosa)	1-5	Air

CMC Na	2-7	Alcohol
HPC	2-5	Alkohol, air
HPMC	1-3	Air
MC	2-5	Air
HEC	10-25	Air (pasta)
EC	2-20	Air
PVP	5-10	Air
Gelatin	5-10	Air
Gom Alam		

Pada proses granulasi, dengan adanya bahan pengikat dalam bentuk cair maka bahan pengikat akan membasahi permukaan partikel, selanjutnya terbentuk jembatan cair (*liquid bridges*) antar partikel. Selanjutnya partikel yang berikatan akan semakin banyak sehingga terjadi pertumbuhan/pembesaran granul. Setelah proses pengayakan dilakukan proses pengeringan yang mengakibatkan terbentuknya jembatan padat antara partikel yang saling mengikat membentuk granul. Banyaknya larutan pengikat yang dibutuhkan dalam proses granulasi bervariasi tergantung pada: jumlah bahan, ukuran partikel, kompresibilitas, luas permukaan, porositas, hidrofobisitas, kelarutan dalam larutan pengikat, dan cara/metode penggranulan. Pada tabel IV terlihat perkiraan volume larutan pengikat yang dibutuhkan untuk menggranul berbagai bahan pengisi.

Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi kering dan kempa langsung, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk kering.

Tabel 3. Bahan pengikat yang umum digunakan pada kempa langsung

Bahan Pengikat	Kelas
Avicel (PH 101)	Mikrokristalinselulosa
SMCC (50)	<i>Silicified</i> Mikrokristalinselulosa
UNI-PURE(DW)	Amilum pregelatin partial
UNI-PURE (LD)	Amilum densitas rendah
DC Lactose	DC laktosa anhydrous
DI TAB	DC-Calsium fosfat dihidrat dibasa

c. Penghancur /Disintegrans

Bioavailabilitas suatu tablet tergantung pada absorpsi obatnya. Absorpsi obat tergantung pada kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal dan permeabilitas obat melintasi membran. Kecepatan kelarutan suatu obat dalam tablet tergantung pada sifat fisika-kimia obat, dan juga kecepatan disintegrasi dan disolusi dari tablet. Untuk mempercepat disintegrasi tablet, maka ditambahkan disintegran/bahan penghancur. Bahan penghancur akan membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel partikel penyusun sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi tablet.

Bahan penghancur dapat ditambahkan langsung (pada kempa langsung) atau dapat ditambahkan secara intragranular, ekstragranular serta kombinasi intra-ekstra pada granulasi. Aksi bahan penghancur dalam menghancurkan tablet, ada beberapa mekanisme, yaitu: aksi kapiler, *swelling*/pengembangan, *heat of wetting*, *particle repulsive forces*, *deformation*, *release of gases*, *enzymatic action*.

Tabel 4. Jenis dan konsentrasi bahan penghancur

Disintegran	Konsentrasi (%)
Amilum	5-20
Amilum 1500	5-15
Avicel (mikrokristalin selulosa)	5-10
Solka floc	5-15
Asam alginat	5-10
Explotab (sodium starch glycolate)	2-8
Gom guar	2-8
Policlar AT (Crosslinked PVP)	0,5-5
Amberlite IPR 88	0,5-5
Metilselulosa, CMC, HPMC.	5-10

d. Bahan pelicin

Bahan pelicin sebagai eksipien mempunyai 3 fungsi, yaitu:

i. Lubricants

Lubrikan adalah bahan yang berfungsi untuk mengurangi friksi antara permukaan dinding/tepi tablet dengan dinding *die* selama kompresi dan ejeksi. Lubrikan ditambahkan pada pencampuran akhir/*final mixing*, sebelum proses pengempaan. Lubrikan dapat diklasifikasikan berdasarkan kelarutannya dalam air yaitu larut dalam air dan tidak larut dalam air. Pertimbangan pemilihan lubrikan tergantung pada cara

pemakaian, tipe tablet, sifat disintegrasi dan disolusi yang diinginkan, sifat fisika-kimia serbuk/granul dan biaya.

Tabel 5. Lubrikan yang biasa digunakan pada sediaan tablet

Jenis Lubricants	Konsentrasi(%)
<i>Water insoluble lubricants</i>	
Stearates(Magnesium Stearate, Calcium Stearate, Sodium stearate)	0,25-1
Talc	1-2
Sterotex	0,25-1
Waxes	1-5
Stearowet	1-5
Glyceryl behapate(Compritol®888)	1-5
Liquid paraffin	Sampai 5
<i>Water soluble lubricants</i>	
Boric acid	1
Sodium benzoate, Sodium oleate, Sodium acetate	5
Sodium Lauryl sulfate (SLS)	1-5
Magnesium lauryl sulfate (MLS)	1-5

ii. *Glidants*

Glidants ditambahkan dalam formulasi untuk menaikkan/meningkatkan fluiditas massa yang akan dikempa, sehingga massa tersebut dapat mengisi die dalam jumlah yang seragam. Amilum adalah glidan yang paling populer karena disamping dapat berfungsi sebagai glidan juga sebagai disintegran dengan konsentrasi sampai 10%. Talk lebih baik sebagai glidan dibandingkan amilum, tetapi dapat menurunkan disintegrasi dan disolusi tablet.

Tabel 6. Tipe dan jumlah glidan yang biasa digunakan

Glidants	Konsentrasi (%)
Logam stearat	< 1
Asam stearat	1-5
Talk	1-5
Amilum	1-10
Natrium benzoat	2-5
Natrium klorida	5-20
Natrium dan magnesium lauril sulfat	1-3
PEG 4000 dan 6000	2-5

iii. *Antiadherents*

Antiadherents adalah bahan yang dapat mencegah melekatnya (*sticking*) permukaan tablet pada *punch* atas dan *punch* bawah. Talk, magnesium stearat dan amilum jagung merupakan material yang memiliki sifat *antiadherent* yang sangat baik.

Tabel 7. Daftar *antiadherent* yang biasa digunakan

Jenis antiadherents	Konsentrasi (% b/b)
Talk	1-5
Magnesium stearat	< 1
Amilum jagung	3-10
Colloidal silica	0,1-0,5
DL-Leucine	3-10
Natrium lauril sulfat	< 1

e. **Pewarna dan Pigmen**

Bahan pewarna tidak mempunyai aktifitas terapeutik, dan tidak dapat meningkatkan bioavailabilitas atau stabilitas produk, tetapi pewarna ditambahkan kedalam sediaan tablet untuk fungsi menutupi warna obat yg kurang baik, identifikasi produk, dan untuk membuat suatu produk lebih menarik (*aesthetic appearance and brand image in the market*). Akan tetapi penggunaan pewarna yang tidak tepat/salah akan mempengaruhi mutu produk. Pewarna yang digunakan haruslah pewarna yang diperbolehkan oleh undang-undang untuk digunakan sebagai pewarna untuk sediaan obat.

Bahan pewarna ada yang larut dalam air dan ada tidak larut. Pewarna ditambahkan dalam bentuk larutan atau suspensi dalam granulasi basah, tergantung apakah pewarna

tersebut larut atau tidak. Penggunaan pewarna yang larut kemungkinan dapat terjadi migrasi zat warna selama proses pengeringan yang dapat mengakibatkan tidak meratanya warna. Penggunaan pewarna yang tidak larut dapat mengurangi resiko interaksi yang kemungkinan terjadi dengan zat aktif dan bahan tambahan yang lain. Terhadap tablet yang telah diberi pewarna, sangat penting untuk dilakukan pengukuran keseragaman warna pengkilapan, serta perubahan warna karena pengaruh cahaya pada permukaan tablet. Pengukuran dapat dilakukan dengan *Reflectance Spectrophotometry*, *Tristimulus Colourimetric Measurements* dan *Microreflectance Photometer*

Tabel 8. Jenis pewarna (sintetik)

Pewarna	Nama umum
Red 3	Erythrosine
Red 40	Allura red AC
Yellow 5	Tartrazine
Yellow 6	Sunset Yellow
Blue 1	Brilliant Blue
Blue 2	Indigotine
Green 3	Fast Green

f. Pemanis dan , *FLAVORS*

Penambahan Pemanis dan pemberi rasa biasanya hanya untuk tablet-tablet kunyah, hisap, buccal, sublingual, effervescent dan tablet lain yg dimaksudkan untuk hancur atau larut dimulut.

Tabel 9. Beberapa pemanis yang umum digunakan

Pemanis alami	Pemanis sintesis/buatan
Mannitol	Sakarin
Lactosa	Siklamat
Sukrosa	Aspartame
Dektrosa	

Sakarin 500 kali lebih manis dibandingkan sukrosa, kekurangannya berasa pahit pada akhir dan bersifat karsinogenik, sama seperti siklamat yang juga karsinogenik. Aspartame 180 kali lebih manis dibanding sukrosa, tetapi kurang stabil pada kondisi lembab sehingga tidak dapat digunakan dengan komponen yang higroskopis.

Flavors digunakan untuk memberi rasa atau meningkatkan rasa pada tablet-tablet yang dikehendaki larut atau hancur dimulut sehingga lebih dapat diterima oleh konsumen. *Flavors* dapat ditambahkan dalam bentuk padat (*spray dried flavors*) atau dalam bentuk minyak atau larutan (*water soluble*) *flavors*. Dalam bentuk padat lebih mudah penanganannya dan secara umum lebih stabil dari pad bentuk minyak. Minyak biasanya ditambahkan pada tahap lubrikasi sebab minyak sensitif terhadap *moisture* dan bertendensi menguap ketika dipanaskan pada pengeringan. Jadi yang paling mungkin adalah diadsorbsikan ke dalam excipien dan ditambahkan pada proses lubrikasi. Maksimum penambahan minyak yang ditambahkan pada granul tanpa mempengaruhi karakter tablet atau proses penabletan adalah 0,5-0,75. *Aqueous flavors* tidak banyak digunakan sebab tidak stabil because pada penyimpanan.

10. PERTIMBANGAN DALAM PEMILIHAN EKSIPIEN UNTUK TABLET

Excipien yang dibutuhkan dalam formulasi sediaan padat begitu banyak (jenis dan fungsinya), dengan pilihan yang beragam pula. Dalam beberapa decade terakhir, produsen terus mengembangkan dan meriset berbagai excipien generasi baru dengan berbagai sifat kimia-fisika dan keunggulannya. Dalam memilih excipien, dituntut kejelian dan kecerdasan dari formulator sehingga dapat dihasilkan suatu tablet yang bermutu (aman, manjur, *acceptable* dan stabil).

Banyak faktor yang harus dipertimbangkan dalam memilih excipien seperti: sifat fisika kimia zat aktif dan excipien, proses/metode pembuatan, cara/rute pemakaian, dosis dan profil pelepasan yang diinginkan, dan lain sebagainya. Semua pertimbangan tersebut harus dikaji secara komprehensif, sehingga akan dapat dihasilkan suatu formula yang baik. Prinsip dasar yang dapat menjadi landasan adalah penggunaan excipien sebaiknya dalam jumlah (jenis dan kuantitas) yang sesedikit mungkin untuk menghindari interaksi yang lebih besar yang mungkin terjadi antar komponen yang ada. Sebaliknya suatu ketika mungkin akan dibutuhkan jumlah (jenis dan kuantitas) yang besar untuk mencapai tujuan tertentu.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai materi diatas, kerjakanlah latihan berikut!

1. Mengapa perlu dibuat sediaan tablet
2. Apa fungsi masing-masing bahan tambahan dalam formulasi tablet dan berikan masing-masing 1 contoh.

PETUNJUK JAWAB LATIHAN

Supaya lancar mengerjakan latihan ini Anda dipersilakan membaca ulang materi diatas.

Ringkasan

- ✓ Tablet merupakan sediaan padat yang sangat praktis penggunaannya, dalam formulasi perlu penambahan bahan eksipien sesuai kebutuhan dan karakteristik bahan aktif obat
- ✓ Dalam formulasi sediaan tablet, selain bahan aktif juga dibutuhkan eksipien/bahan tambahan, karena zat aktif tidak memiliki semua sifat yang baik untuk langsung dibuat tablet.
- ✓ Bahan tambahan bukan merupakan bahan aktif, namun secara langsung atau tidak langsung akan berpengaruh pada kualitas/mutu tablet yang dihasilkan. Pemilihan bahan tambahan harus disesuaikan dengan sifat kimia-fisika dari bahan obat, serta dengan tujuan yg ingin dicapai.

Tes Formatif 1

1. Zat tambahan “ primojel “ dalam formulasi tablet berfungsi sebagai
 - a. pengisi
 - b. pengikat
 - c. penghancur
 - d. glidan
 - e. lubrikan
2. Nama lain dari zat tambahan “ binder “ adalah
 - a. pewarna
 - b. pelincir
 - c. penghancur
 - d. pengisi
 - e. pengikat
3. Bahan tambahan yang dapat berfungsi sebagai pengisi dan penghancur....
 - a. laktosa DC
 - b. starch 1500
 - c. HPMC
 - d.aerosil
 - e.amprotab
4. Mikrokrystalin selulosa merupakan pengisi-pegikat dalam kempa langsung, nama dagang....

- a. primojel
- b. DC-Lactoce
- c. explotab
- d. vitacel
- e. avicel

5. Zat tambahan yang mempengaruhi biofarmasetika suatu tablet adalah

- a. pengisi
- b. pengikat
- c. disintegran
- d. glidan
- e. lubrikan

Topik 2

Penggolongan dan Salut Tablet

A. PENGGOLONGAN TABLET

Tablet dapat dibedakan berdasarkan atas:

1. Prinsip pembuatan:

Berdasarkan prinsip pembuatannya, dikenal dua jenis tablet, yaitu tablet cetak dan tablet kempa.

- a. Tablet cetak dibuat dari bahan obat dan bahan pengisi yang umumnya mengandung laktosa dan serbuk sukrosa dalam berbagai perbandingan. Massa serbuk dibasahi dengan etanol persentase tinggi. Kadar etanol tergantung pada kelarutan zat aktif dan bahan pengisi dalam sistem pelarut, serta derajat kekerasan tablet yang diinginkan. Massa serbuk yang lembab ditekan dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kemudian dikeluarkan dan dibiarkan kering.
- b. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja.

2. Cara Pemakaian

Berdasarkan cara pemakaiannya, tablet dapat dibagi menjadi:

a. Tablet oral :

- Tablet Kempa/Tablet standar (TK)
tablet tak bersalut yang dibuat dengan siklus pengempaan tunggal dan biasanya terdiri atas zat aktif tunggal atau lebih dengan penambahan zat pembantu/pembawa.
- Tablet Multikempa
tablet yang dibuat dengan lebih dari satu siklus kempa tunggal.
- Tablet Salut Kempa
tablet kempa yang di buat dengan mengempa granulasi tablet tambahan di sekeliling tablet inti, di sebut juga tablet salut kering.
- Tablet Kerja Cepat
tablet berlapis dimana satu lapisan segera melepaskan zat aktifnya atau salut yang segera disintegrasi ke lambung, sementara lapisan yang lain di formulasikan larut dalam usus.
- Tablet Lepas-Lambat Diperpanjang
tablet yang memberikan sejumlah zat aktif awal yang cukup untuk menimbulkan kerja dengan cepat terhadap respon terapi awal yang di inginkan dan sejumlah zat aktif

tambahan yang mempertahankan responsi terapi yang di timbulkan konsentrasi awal selama beberapa jam yang di inginkan melebihi masa kerja yang di berikan.

- **Tablet Salut enterik**

tablet kempa konvensional di salut dengan suatu zat seperti selak atau suatu senyawa selulosa, yang tidak terdisolusi dalam lambung, tetapi larut dalam saluran usus.

- **Tablet Salut Gula/Cokelat**

tablet kempa konvensional yang di salut dengan beberapa lapisan tipis larutan gula berwarna atau tidak berwarna secara berturut-turut.

- **Tablet Salut Film (tipis)**

Tablet kempa konvensional di salut dengan film tipis polimerik larutan-air di beri warna atau tidak di beri warna yang terdisintegrasikan segera dalam saluran cerna.

- **Tablet Kunyah**

Tablet kempa yang di desain untuk di kunyah sebelum di telan.

- **Tablet effervescent**

Tablet berbuih dilakukan dengan cara kompresi granulasi yang mengandung garam-garam effervescent atau bahan-bahan lain yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air. Campurannya biasanya adalah asam dan basa. Asamnya adalah Asam Sitrat atau Asam Tartrat. Sedangkan basanya adalah Basa Karbonat.

- **Tablet pembagi**

Tablet untuk membuat resep, lebih tepat disebut tablet campuran, karena hanya digunakan untuk pencampuran. Obat ini tidak pernah diberikan kepada pasien sebagai tablet tersendiri.

- **Tablet Bukal dan Tablet Sublingual**

Tablet yang di desain untuk ditahan dalam mulut ; yaitu tablet yang disisipkan di antara pipi dan gusi (*tablet bukal*) → tujuannya supaya hancur dan melarut perlahan-lahan (contoh : tablet progesteron)

Sedangkan yang digunakan di bawah lidah (*tablet sublingual*) → Tujuannya agar obat dapat cepat diabsorpsi melalui mukosa oral → efek yang dihasilkan lebih cepat. Biasanya bentuknya datar.

Kedua cara ini berguna untuk penyerapan obat yang dirusak oleh asam lambung dan atau sedikit sekali diabsorpsi oleh saluran pencernaan. empat tablet ini melepaskan zat aktif yang di kandunginya, guna di absorpsi langsung melalui mukosa mulut.

- **Tablet Kulum (Tablet Isap)**

Tablet kempa berbentuk piringan dan solid yang di buat dari zat aktif dan zat pemberi aroma dan rasa yang menyenangkan, dimaksudkan untuk terdisolusi secara lambat untuk efek lokal pada selaput moluska mulut.

b. Tablet Non-Oral

- Tablet dispensing
Tablet kempa yang biasa digunakan apoteker untuk meracik bentuk sediaan solid dan cairan.
- Tablet Triturat
fungsinya sama dengan tablet dispensing, sangat toksik dan keras.
- Tablet Hipodermik
Tablet kempa yang mudah larut sempurna dalam air. Tablet ini dimasukkan di bawah kulit dibuat secara septik dan se-steril mungkin. Asalnya merupakan tablet triturat → tujuannya untuk digunakan oleh dokter dalam membuat larutan parenteral secara mendadak. Sekarang jarang diproduksi karena kesukarannya dalam mengusahakan sterilitas dan tersedianya obat dalam jumlah besar.
- Tablet Implantasi
Tablet yang di desain dan dibuat secara aseptik untuk implantasi subkutan pada hewan atau manusia.
- Tablet Vaginal
Tablet sisipan yang didesain untuk terdisolusi dan pelepasan zat aktif dalam rongga vaginal. Pemberiannya melalui vagina.
- Tablet Rektal
Tablet yang didesain untuk dimasukkan melalui rektal/dubur. Biasanya pengobatan ini memiliki 2 tujuan : absorpsi sistemik, dan untuk meringankan atau mengobati gejala penyakit lokal.

Tabel 10. Penggolongan sediaan tablet berdasarkan cara pemakaian:

1. Tablet Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Tablet Kempa • Tablet Multikempa • Tablet Salut Kempa • Tablet Kerja Cepat • Tablet Lepas-Lambat • Tablet Salut Enterik • Tablet Salut Gula/Coklat • Tablet Salut Film • Tablet Kunyah • Tablet Effervescent • Tablet Pembagi • Tablet Bukal/Sublingual • Tablet Kulum/Isap
2. Tablet Non-Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Tablet Dispensing

	<ul style="list-style-type: none"> • Tablet Triturat • Tablet Hipodermik • Tablet Implantasi • Tablet Vaginal • Tablet Rektal
--	--

3. SIFAT SEDIAAN TABLET

Tujuan merancang dan formulasi tablet kempa adalah untuk menghantar bahan aktif secara oral dan terlindung kedalam organ target reseptornya, sesuai bentuk sediaan yang sudah didesain

Sifat sediaan tablet yang dapat di terima adalah sebagai berikut :

- a. Cukup kuat dan tahan terhadap goncangan dan goresan selama pembuatan, pengemasan, pengiriman, dan penggunaan.
- b. Keseragaman bahan aktif dalam bobot dan dalam kandungan tiap tablet.
- c. Bahan aktif yang dikandung memenuhi ketersediaan hayati
- d. Penampilannya menarik dan harus memiliki bentuk, warna, dan penandaan lain yang di butuhkan.
- e. Mempertahankan semua atribut fungsinya, termasuk stabilitas fisik, kimia dan daya kerja sediaan tablet

B. TABLET SALUT

1. Pengertian

Tablet salut adalah suatu tablet yang disalut dengan satu atau lebih lapisan dari campuran beberapa bahan, misalnya damar alam atau sintetik, gom, gelatin, gula, poliol, malam, pewarna yang diizinkan, kadang –kadang ditambahkan bahan perasa (flavoring)

Gambar 1. Tablet salut



2. Prinsip-prinsip penyalutan tablet

Tujuan untuk menyalut tablet biasanya didasarkan atas salah satu atau beberapa tujuan berikut :

- a. Untuk menutupi rasa, bau, atau warna obat
- b. Untuk memberikan perlindungan fisik atau kimia pada obat
- c. Untuk mengendalikan pelepasan obat dari tablet
- d. Untuk melindungi obat dari suasana asam lambung, dengan menyalutnya dengan salut enterik tahan asam
- e. Untuk menggabungkan obat lain atau membantu formula dalam penyalutan untuk menghindari tidak tercampurnya obat secara kimia, atau untuk menjamin terselenggaranya pelepasan obat secara berurutan
- f. Untuk memperbaiki penampilan obat dengan menggunakan warna khusus
- g. Mengurangi debu sehingga meminimalkan kontaminasi silang
- h. Meningkatkan mutu penampilan tablet dengan penggunaan warna khusus dan logo

3. Komponen utama penyalutan tablet

Tablet salut terdiri atas tablet inti dan proses penyalutan

a. Sifat-sifat tablet inti

- a) Tablet harus tahan terhadap abrasi atau gumpil, agar mampu menahan benturan sesama tablet atau benturan tablet dengan dinding panci karena dalam proses penyalutan tablet-tablet bergulir di dalam panci atau berhamburan di dalam aliran udara dari suatu penyalut suspensi udara ketika proses penyalutan berlangsung
- b) Tablet harus memiliki permukaan yang halus
- c) Bentuk fisik tablet idealnya bulat yang memungkinkan tablet tersebut bergulir bebas di dalam panci penyalut, dengan kontak sekecil mungkin antara sesama tablet
- d) Permukaan tablet yang hidrofobik sukar disalut dengan penyalut yang bahan dasarnya air, karena penyalut tersebut tidak membasahi permukaan tablet. Walaupun demikian, susunan formulasi penyalut dapat disesuaikan dengan penambahan surfaktan yang tepat untuk mengurangi tegangan permukaan dari campuran penyalut, dan untuk memperbaiki adhesi bahan penyalut

b. Proses penyalutan

Prinsip penyalutan tablet adalah pemakaian suatu campuran penyalut pada sejumlah tablet yang bergerak dengan menggunakan udara panas untuk mempermudah penguapan pelarut.

i. Peralatan penyalutan

- Panci penyalut standar

- Panci penyalut berlubang à dipakai secara luas di industri karena merupakan sistem pengering yang efisien dengan kapasitas penyalutan yang besar, dan dapat dibuat otomatis seluruhnya, baik untuk penyalutan gula maupun untuk penyalutan dengan lapisan tipis.
- Penyalut bahan cair (Suspensi udara)



Gambar 2. Mesin penyalut tablet

ii. Tolok ukur proses penyalutan

- Kapasitas udara

Menggambarkan jumlah air atau pelarut yang dapat dihilangkan selama proses penyalutan, yang tergantung pada jumlah aliran udara melalui tumpukan tablet, temperatur udara, dan jumlah air yang terkandung dalam udara masuk.

- Komposisi penyalut

Penyalut mengandung bahan yang akan dilekatkan ke permukaan tablet, dan juga menhandung pelarut yang bertindak sebagai pembawa bahan-bahan tersebut. Pelarut ini harus dihilangkan selama proses penyalutan.

- Luas permukaan tablet
- Efisiensi peralatan

5. Macam-macam penyalutan tablet

Proses penyalutan tablet tergantung pada jenis penyalut yang akan dipakai, kekerasn inti tablet, dan kehematan proses.

a. Penyalutan Gula (Salut Gula)

(a) Proses dasar penyalutan gula :

2. Seal Coating (Penyalutan lapisan penutup)

Untuk mencegah penyusupan air ke dalam inti tablet, perlu diberikan suatu lapisan penutup. Contoh Formula larutan lapisan penutup (Sealant) : Selulosa asetat ftalat, Zein, asam oleat, propilen glikol, propilen glikol 4000, metilen klorida, alkohol.

3. Sub Coating (Pelapisan dasar)

Digunakan untuk membulatkan tepi tablet dan meningkatkan ukuran tablet. Tahap pelapisan dasar ini terdiri dari pemakaian larutan pengikat yang lekat, diikuti dengan penaburan bubuk pelapis dasar secara bergantian, disusul oleh pengeringan. Contoh formula larutan pelapis dasar : gelatin, akasia, gula, sirup jagung, sirup, air.

4. Syrup Coating (Smoothing/Color)

Tujuan untuk menutupi dan mengisi cacat pada permukaan tablet yang disebabkan oleh tahap pelapisan dasar, dan untuk memberikan warna yang diinginkan bagi tablet. Pelapisan dengan sirup biasanya terdiri dari tiga fase dasar: sirup kasar, sirup kental, sirup biasa

5. Polishing (Pengkilapan)

Tablet dapat dikilapkan di dalam panci penyalut standar yang bersih, atau di dalam panci pengkilap berlapis kanvas dengan memakai bubuk lilin (lilin lebah atau karnauba) secara hati-hati ataupun dengan memakai larutan yang hangat dari lilin-lilin ini di dalam pelarut yang mudah menguap dan sesuai. Contoh formula larutan pengkilap : wax carnauba yellow, beeswax white, wax paraffin, naphtha

(b) Bahan dasar penyalutan gula

- i. Pengisi : kalsium karbonat, talkum, titanium dioksida
- ii. Pewarna : yang larut dalam air seperti besi oksida, titanium dioksida
- iii. Pembentuk salut selaput : gom arab, gelatin. Senyawa selulosa
- iv. Antiadhesi : talkum
- v. Penambah rasa
- vi. Surfaktan : sebagai bahan pembasah dan pembantu dispersi

(c) Masalah dalam tablet salut gula :

i. Erosi pada tablet inti

Tablet inti harus mempunyai kekuatan yang cukup untuk menahan tekanan yang dialami selama proses penyalutan. Perhatian khusus diberikan terutama pada sifat fisik tablet inti yaitu tentang kekerasan, kerenyahan dan laminasi.

ii. Salut sumbing

Jika penanganan salah dalam proses penyalutan, misalnya penambahan yang berlebih bahan pengisi dan pigmen (pewarna) yang tidak larut dapat menyebabkan tablet yang disalut menjadi sumbing, karena meningkatkan kerapuhan dalam proses salut gula.

iii. Keretakan salut

Keretakan salut dapat terjadi karena tablet inti memuai selama atau sesudah proses penyalutan, pemuaian ini disebabkan oleh absorpsi lembab oleh tablet inti, atau terjadi karena akibat relaksasi tekanan tablet inti setelah mengalami pengempaan . Masalah ini dapat diatasi dengan penyegehan yang tepat atau memperpanjang waktu antara pengempaan dan mulainya penyalutan.

iv. Salut yang tidak kering

Hal ini sering terjadi akibat konsentrasi gula invert yang berlebih, lebih besar dari 5%. Atau dengan membiarkan sirup gula sukrosa pada suhu yang ditinggikan dalam kondisi asam pada waktu tertentu, mungkin juga dengan mencairkan kembali gula yang sudah mulai mengkristal.

v. Tablet salut kembar

Tablet salut yang kembar dapat terjadi karena larutan salutnya terlalu lengket, terutama jika sudah mulai mengering, maka tablet yang berdekatan akan menempel satu sama lain.

vi. Warna yang tidak merata

vii. Berbunga dan berkeringat

b. Penyalutan dengan Lapisan Tipis (Salut Film)

- a) Metode Panci Tuang
- b) Metode Panci Semprot
- c) Proses Fluidized Bed

(a). Bahan-bahan yang digunakan dalam penyalutan lapis tipis harus mempunyai sifat-sifat sebagai berikut :

- a) Larut dalam pelarut yang digunakan untuk persiapan penyalutan
- b) Larut dalam keadaan tertentu yang dimaksud misalnya kelarutan yang mudah dalam air, lambat larut dalam air, atau kelarutan yang tergantung pada pH (lapisan enterik)
- c) Kemampuan untuk menghasilkan produk yang tampak anggun
- d) Stabilitas dalam keadaan panas, cahaya, kelembapan, udara dan substrat yang akan di salut. Sifat-sifat lapisan tipis harus tidak berubah dengan berlalunya waktu
- e) Tidak memiliki warna, rasa, ataupun bau
- f) Serasi dengan aditif larutan penyalut pada umumnya
- g) Tidak toksis, tidak mempunyai kegiatan farmakologis, dan mudah dipakai ke partikel atau tablet

(b). Komponen Penyalutan dengan Lapisan Tipis

- a) Pembentuk lapisan tipis

- Bahan non enterik ; HPMC, MHC, Etil selulosa, HPC, Povidon, Na-CMC, PEG, Polimer-polimer akrilat (Eudragit®)
 - Bahan enterik ; Selulosa asetat ftalat, polimer-polimer akrilat, HPMC ftalat, PVA ftalat
- b) Pelarut
- Fungsi : melarutkan atau mendispersikan polimer-polimer dan zat tambahan lain, serta membawanya ke permukaan substrat. Contoh : air, etanol, metanol, isopropanol, kloroform, aseton, metiletilketon, dan metilen klorida.
- c) pemlastik (Plastisizer)
- Suatu bahan pembentuk plastik eksternal dapat berupa cairan yang tidak mudah menguap, atau polimer lain, yang apabila dicampur dengan pembentuk lapisan tipis polimer utama, mengubah fleksibilitas, kekuatan tegangannya, atau sifat adhesi dari lapisan yang dihasilkan. Contoh minyak jarak, , Propilen Glikol, gliserin, PEG 200-400 dengan berat molekul yang kecil, dan surfaktan-surfaktan seperti tween, span, ester-ester asam organik.
- d) Pewarna (Colorants)
- Tahap ini bertujuan memberi warna tablet salut sesuai warna yang dikehendaki. Pewarnaan dapat dilakukan dengan berbagai cara, antara lain dengan menggunakan satu macam kadar bahan pewarna, Caranya adalah dengan menambahkan terlebih dahulu larutan pewarna dengan kadar rendah lalu naik dengan kadar tertentu kemudian ditambahkan lagi larutan dengan kadar yang rendah.
- Pewarna yang digunakan ada dua golongan: yang larut dan yang tidak larut air. Pewarnaan dengan zat warna yang tidak larut dalam air akan lebih cepat daripada apabila digunakan zat warna yang larut.
- e) Pemburam (Opaquant-extenders)
- Untuk mendapatkan warna-warna yang lebih buram dan meningkatkan penutupan lapisan tipis. Contoh titanium dioksida, silikat (talk, aluminium silikat), karbonat (magnesium karbonat), sulfat (kalsium sulfat), oksida (magnesium oksida), dan hidroksida (aluminium hidroksida)
- f)Bahan-bahan khusus dalam larutan penyalut
- Pemberi aroma dan pemberi rasa manis (untuk menutupi bau yang tidak disukai atau untuk mendapatkan rasa yang diinginkan), surfaktan (untuk melarutkan bahan yang tidak dapat bercampur atau yang tidak dapat larut, atau untuk memudahkan pelarutan penyalut dengan lebih cepat), antioksidan (untuk kestabilan sistem zat warna terhadap oksidasi dan perubahan warna), antimikroba

(untuk mencegah tumbuhnya bakteri dalam komposisi penyalut selama pembuatan dan penyimpanan, dan pada tablet-tablet yang di salut)

c. Kerusakan yang terjadi pada salut film

1) Perlekatan dan penggumpalan

Keadaan lapisan tipis terlalu basah atau terlalu lengket menyebabkan tablet melekat satu dengan yang lainnya, atau melekat pada panci penyalut

Solusi : jumlah cairan yang digunakan dikurangi, sehingga dapat mempercepat atau meningkatkan temperatur udara pengering dan volume udara.

2) Kekasaran

Terjadi apabila larutan penyalut digunakan dengan penyemprotan

3) Efek kulit jeruk

Penyebaran larutan penyalut yang tidak seimbang sebelum pengeringan menyebabkan suatu lekukan-lekukan seperti "kulit jeruk" pada penyalut. Hal ini menunjukkan bahwa penyebaran dihalangi oleh pengeringan yang terlalu cepat atau oleh viskositas larutan yang tinggi.

Solusi : Mengencerkan larutan dengan larutan tambahan

4) Kekaburan logo (Bridging)

Hal ini terjadi akibat adanya tekanan internal yang cukup tinggi dari bahan penyalut, sehingga salut terpisah dari substrat dalam daerah logo, salut selaput membebaskan tekanan yang ada didalamnya.

5) Variasi warna

Masalah ini terjadi karena komposisi salut yang bahan pewarna atau pemburam yang terdispersi, maka harus dilakukan pengadukan terus menerus supaya tidak terjadi pengendapan.

6) Pelepuhan

Jika tablet salut dalam proses memerlukan pengeringan lanjutan, penguapan pelarut yang terlalu cepat dari tablet inti dan efek suhu terlalu tinggi pada kekuatan, elastisitas dan adhesi salut selaput, maka akan terjadi pelepuhan. Hal ini dapat dicegah dengan pemanasan suhu rendah

7) Keretakan

Keretakan merupakan cacat salut selaput yang paling umum terjadi. Tablet salut bisa jadi retak dikarenakan adanya tekanan internal melebihi kekuatan tegangan salut (terjadi di dalam salut ketika dikeringkan)

Latihan

Supaya lebih memahami materi diatas, Anda diharapkan mengerjakan latihan ini:

- a. Penggolongan tablet berdasarkan metode pembuatan
- b. Tujuan dan prinsip penyalutan suatu tablet

PETUNJUK LATIHAN

Anda diharapkan membaca kembali materi diatas supaya dapat menjawab latihan ini.

Ringkasan

- ✓ Tablet dapat digolongkan berdasarkan cara pembuatan yaitu kempa dan cetak , cara pemakaian obat oral dan non oral sesuai kebutuhan dan lokasi kerjanya obat.
- ✓ Disamping itu obat tertentu perlu dilakukan penyalutan sesuai sifat dan karakteristik bahan aktif yang digunakan.
- ✓ Macam macam tablet salut, ada salut gula, selaput, film, enterik dan lain lain.
- ✓ Komponen yang terdapat dalam salut tablet
- ✓ Tahapan yang perlu diperhatikan dalam salut tablet

Tes 2

1. Bentuk tablet dibawah ini merupakan sediaan untuk pemakaian oral, kecuali....
 - A. implant
 - B. effervescen
 - C. kunyah
 - D. bukal
 - E. sublingual

- 2.. Tujuan penggunaan bentuk sediaan ini untuk bekerja lokal....
 - A. injeksi
 - B. vaginal
 - C. bukal
 - D. sublingual
 - E. implant

3. Kerusakan salut tablet akibat penambahan pigmen berlebih disebut....
 - A. retak
 - B. sumbing

- C. berkeriung
- D. melepuh
- E. motling

4. Tablet Bioneuron merupakan tablet salut

- A. selaput
- B. enterik
- C. gula
- D. film
- E. terkendali

5. Tahapan penyalutan tablet untuk mencegah bahan tablet inti bermigrasi ke dalam penyalut....

- A. Subcoating
- B. sealing
- C. polishing
- D. printing
- E. smoothing

Kunci Jawaban Tes

KUNCI JAWABAN TES 1

1. C
2. D
3. B
4. E
5. C

KUNCI JAWABAN TES 2

1. A
2. B
3. B
4. C
5. B

Daftar Pustaka

Anief, M., 1996, *Ilmu Meracik Obat Teori Dan Praktek*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.

Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV, Universitas Indonesia Press, Jakarta

Anwar, E., 2012, *Eksipien dalam Sediaan Farmasi Karakterisasi dan Aplikasi*, Penerbit : Dian Rakyat

Agoes G., 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Penerbit ITB

Charles.S. Teknologi Farmasi, 2010, *Sediaan Tablet Dasar-Dasar praktis*, Penerbit Buku Kedokteran, EGC

Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 1036-1040, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

L. Lachman, *Teori dan praktek Farmasi industri*, Edisi ketiga jilid 2,

BAB 4

PROSES PEMBUATAN SEDIAAN TABLET

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, isi materi yang akan disajikan pada bab ke 4 (empat) ini akan memandu Anda untuk mempelajari tentang proses pembuatan sediaan tablet. Pembahasan dimulai dengan memaparkan tentang bagaimana suatu bahan, baik obat maupun bahan tambahan dapat diformulasikan menjadi tablet yang diinginkan dan sesuai tujuan pemakaian. Untuk Anda ketahui bahwa suatu tablet dapat terbentuk bukan hanya dari bahan aktif saja, melainkan perlu adanya bantuan dari bahan tambahan yang memiliki jenis dan fungsi yang berbeda. Tablet yang dihasilkan dapat digolongkan berdasarkan cara pemberian, efek kerja yang diharapkan, bentuk, dan lain sebagainya. Selain tablet biasa terdapat pula tablet yang dibuat salut sesuai dengan tujuan penyalutan yang diharapkan.

Selanjutnya, materi yang akan disajikan dalam bab 4 ini mencakup proses pembuatan tablet dengan metoda granulasi dan cetak langsung. Pada pembuatan tablet itu sendiri terdapat tiga macam metode, yaitu metode granulasi basah, granulasi kering, dan cetak langsung (Ansel *et al*, 1995). Oleh karena itu, topik yang akan dibahas pada bab 4 ini adalah sebagai berikut:

Topik 1: Metoda granulasi

Topik 2: Metoda cetak langsung

Saudara mahasiswa, setelah Anda mempelajari materi yang disajikan dalam bab 4 ini, diharapkan dapat:

3. menjelaskan tentang macam-macam metoda pembuatan sediaan tablet
4. menjelaskan proses pembuatan tablet dengan metoda granulasi
5. menjelaskan proses pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung

Materi yang disajikan dalam bab 4 ini tentu sangat penting dipelajari oleh seorang yang nantinya bekerja dalam industri farmasi seperti Anda ini. Mengapa demikian? Ya karena dalam dunia kerja nanti paling tidak Anda harus mencoba menerapkan kedua metode itu dalam proses pembuatan tablet. Oleh karena itu, pelajarilah dengan baik, teliti, dan cermati setiap bahasan demi bahasan sajian materi yang ada pada bab 4 ini.

Selanjutnya, agar Anda berhasil dengan baik mencapai target atau kompetensi tersebut, ikutilah saran atau petunjuk belajar sebagai berikut:

1. Bacalah setiap uraian dengan cermat, teliti, dan tertib sampai Anda memahami pesan, ide, dan makna yang disampaikan.
2. Lakukanlah diskusi dengan teman-teman sejawat dalam mengatasi bagian-bagian yang belum Anda pahami.
3. Kerjakan semua soal yang terdapat pada latihan dan tes dengan disiplin tinggi.
4. Perbanyak pula membaca dan mengerjakan soal-soal dari sumber lainnya, seperti yang direferensikan dalam bab 4 ini.
5. Jangan lupa, tanamkan dalam diri Anda bahwa Anda akan berhasil dan buktikanlah bahwa Anda memang berhasil.

Topik 1

Metoda Granulasi

Saudara mahasiswa, sebelum kita membahas tentang metoda pembuatan tablet sebaiknya Anda harus mengetahui terlebih dahulu arti atau pengertian ataupun definisi dari tablet. Tentu Anda masih ingat pengertian tablet ini ketika Anda mempelajari materi yang disajikan pada bab 1 mata kuliah ini. Tablet merupakan sediaan padat yang dibuat dengan mengempa atau mencetak obat atau campuran obat dengan atau tanpa zat tambahan. Biasanya jarang sekali kita temui bahan aktif obat yang dapat dicetak langsung menjadi tablet. Mengapa demikian? Ya hal ini dikarenakan bahan-bahan tersebut kurang memiliki daya ikat untuk membentuk suatu tablet, sehingga dalam pembuatannya diperlukan bahan-bahan tambahan untuk mendapatkan hasil yang memenuhi persyaratan. Hal inilah yang menyebabkan suatu tablet memiliki berat yang lebih besar dibandingkan berat zat aktifnya sendiri.

Selanjutnya, bahasan utama dari pembuatan tablet menggunakan metode granula sub-sub topik Prinsip Metoda Pembuatan Tablet dan Pembuatan Tablet (baik dengan metoda granula basah maupun granula kering).

Prinsip Metoda Pembuatan Tablet

Menurut Charles (2010), terdapat hal-hal yang dapat mempengaruhi prinsip metoda pembuatan tablet, yaitu terkait dengan:

1. Ukuran tablet

Ukuran dan bentuk tablet sedikit banyak ditentukan oleh bahan aktif yang dikandungnya. Bahan aktif dengan dosis kecil, misalnya: asam folat, digitoksin, reserpin, deksametason, dan lain sebagainya memerlukan penambahan eksipien pengisi untuk menghasilkan suatu massa atau volume bahan yang dapat dibuat menjadi tablet dengan ukuran yang nyaman bagi pasien. Ukuran yang lazim untuk tablet dengan bahan aktif dosis rendah adalah bulat dengan diameter 6,25 mm, umumnya bobot tablet seperti ini 150 mg. Jika dosis bahan aktif lebih besar, maka bobot tablet juga lebih berat, dosis bahan aktif 100 sampai 200 mg membutuhkan bobot tablet 150 sampai 300 mg dengan diameter 6,25 sampai 10,94 mm. Bentuk tablet umumnya berbentuk bulat. Seorang formulator harus menggunakan keahlian dan pengetahuan eksipiennya untuk mempertahankan ukuran tablet sekecil mungkin tanpa menghilangkan hal-hal yang penting. Oleh karena itu, formulasi tablet mensyaratkan pertimbangan berikut yaitu:

- a. Ukuran dosis atau kuantitas, stabilitas, kelarutan, bobot jenis, kemampuan dari zat aktif.

- b. Pemilihan zat tambahan (eksipien).
- c. Tipe, ukuran, dan kapasitas mesin tablet.
- d. Pengaturan lingkungan dan kelembaban.
- e. Stabilitas produk jadi.
- f. Ketersediaan hayati kandungan zat aktif tablet.

2. Stabilitas bahan aktif

Seleksi eksipien merupakan hal yang penting dalam formulasi tablet. Setelah formulator mengetahui informasi tentang sifat-sifat fisik dan kimia bahan aktif, maka pemilihan eksipien sudah dapat dilakukan. Stabilitas bahan aktif harus ditentukan dengan setiap eksipien yang diusulkan. Caranya dengan membuat suatu campuran homogen bahan aktif dan eksipien berlebih, kemudian dipanaskan pada suhu 60° C selama 72 jam di dalam wadah kaca. Selanjutnya, pada akhir pemanasan bahan aktif ini dianalisis menggunakan metode penetapan stabilitas.

3. Granulasi

Umumnya serbuk tidak dapat dikempa langsung menjadi tablet. Mengapa demikian? Ya karena pada serbuk biasanya terdapat karakteristik dan sifat-sifat berikut yang menyebabkan serbuk tersebut tidak dapat dikempa langsung menjadi tablet, yaitu”

- a. Serbuk kurang memiliki karakteristik ikatan atau lekatan (kohesif dan adhesif) yang baik secara bersama-sama menjadi kesatuan padatan yang kompak
- b. Serbuk biasanya tidak memiliki sifat pelumasan dan disintegrasi yang dipersyaratkan untuk dicetak menjadi tablet.
- c. Serbuk pada umumnya tidak atau kurang memiliki sifat mengalir bebas.

Saudara mahasiswa, selanjutnya yang dimaksud dengan granulasi serbuk adalah suatu proses membesarkan ukuran partikel kecil yang dicampur bersama-sama menjadi gumpalan yang lebih besar, lebih kuat, dan partikel masih teridentifikasi dan membuat gumpalan tersebut mengalir bebas.

Tujuan granulasi suatu serbuk adalah sebagai berikut:

- a. Membuat bahan mengalir bebas
- b. Memadatkan bahan
- c. Membuat campuran menjadi lebih homogen
- d. Memperbaiki karakteristik pengempaan bahan aktif
- e. Mengendalikan laju pelepasan bahan aktif
- f. Memberi kemudahan pengukuran atau *dispensing volume*
- g. Mengurangi debu
- h. Memperbaiki penampilan tablet

Bahan aktif berupa serbuk harus mengalami perlakuan terlebih dahulu, baik tunggal ataupun dalam campuran dengan excipien dibentuk menjadi granul yang dapat memberi kemungkinan untuk dikempa. Selanjutnya, proses inilah yang dikenal sebagai granulasi.

4. Massa Kempa

Bahan aktif yang diserbukkan biasanya memerlukan tambahan dan perlakuan untuk memberikan sifat ikatan dan sifat mengalir bebas pada bahan aktif atau massa kempa. Hal ini dimaksudkan untuk mempermudah pengempaan oleh mesin tablet. Oleh sebab itu, massa kempa harus digranulasi terlebih dahulu. Mengapa demikian? Ya, karena proses granulasi terhadap massa kempa ini dilakukan agar:

- a. Dapat mengalir bebas dari corong mesin (hopper) tablet ke dalam lubang kempa
- b. Sifat ketermampatannya meningkat
- c. Sifat ikatannya meningkat
- d. Peningkatan bobot jenis
- e. Tercapai granulometri yang sesuai
- f. Keseragaman ukuran partikel lebih homogen
- g. Pengurangan perlekatan dalam permukaan pons dan lubang kempa
- h. Pengurangan kecenderungan capping
- i. Mengurangi debu
- j. Memperbaiki penampilan tablet

Saudara mahasiswa, massa kempa itu sendiri terdiri dari campuran fase dalam dan fase luar yang telah diproses terlebih dahulu untuk siap dikempa langsung menjadi tablet. Fase dalam adalah massa utama tablet yang terdiri atas campuran zat aktif dan excipien setelah dicampur dengan baik, lalu digranulasi dengan cara basah atau cara kering. Sedangkan fase luar adalah campuran beberapa excipien, yaitu: desintegran, glidan, dan lubrikan yang berfungsi untuk memudahkan pengempaan, meniadakan pelekatan pada dinding lubang kempa dan pons, serta memperlancar aliran massa kempa dari corong (hopper) mesin tablet ke dalam lubang kempa.

Pembuatan Tablet

Saudara mahasiswa, selanjutnya kita akan membahas proses pembuatan tablet itu sendiri menggunakan metoda granulasi. Terkait dengan metoda granulasi ini, terdapat 3 (tiga) metoda yang dapat dilakukan untuk pembuatan tablet. Ketiga metoda yang dimaksud adalah:

1. Metoda Granulasi Basah
2. Metoda Granulasi Kering
3. Metoda Cetak (kempa) Langsung

Tiap-tiap metoda tersebut mempunyai keuntungan dan keterbatasan. Namun demikian, terdapat cara yang sama pada ketiga metoda tersebut yaitu pada dua tahap pertama ketika

melakukan penghalusan dan pencampuran komponen formulasi bersifat identik. Selanjutnya, proses pembuatan tablet pada tahap-tahap berikutnya akan berbeda, seperti diperlihatkan pada tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Perbedaan tahap ketiga metoda pembuatan tablet (Charles, 2010)

No	Granulasi Basah	Granulasi Kering	Cetak Langsung
1	Mencampur zat aktif dan eksipien (komponen dalam) dalam alat campur	Mencampur semua serbuk (fase dalam dan fase luar) atau hanya fase dalam saja dalam alat campur	Mencampur semua serbuk (semua komponen) dalam alat campur menjadi massa kempa
2	Membuat/menyiapkan cairan pengikat	Membuat gumpalan serbuk dalam mesin kompaktor	Massa kempa dicetak menjadi tablet jadi dalam mesin tablet
3	Membuat massa granulasi serbuk dengan cairan pengikat dalam alat campur	Mengecilkan gumpalan (mengayak) dengan mesin granulator	
4	Menggranulasi basah massa granul dengan ayakan nomor mesh 6 – 12 dalam mesin granulator	Mencampur granul dengan komponen luar (lubrikan, desintegran, dan glidan) dalam mesin pencampur khusus menjadi massa kempa	
5	Granul basah dikeringkan dikeringkan pada suhu \pm 50 – 60°C dalam lemari pengering	Massa kempa dikempa menjadi tablet jadi dalam mesin tablet	

Saudara mahasiswa, dalam topik 1 ini kita hanya akan membahas pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah dan metoda granulasi kering saja. Sedangkan proses pembuatan tablet dengan Metoda Cetak (kempa) Langsung akan dibahas pada topik yang kedua.

1. Pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah

Saudara mahasiswa, yang dimaksud dengan granulasi basah, yaitu proses pencampuran partikel bahan aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar (agregat) dengan

menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terjadi massa lembab yang dapat digranulasi.

Metode ini biasanya digunakan apabila bahan aktif tahan terhadap lembab dan panas. Umumnya untuk bahan aktif yang sulit dicetak langsung karena sifat aliran dan kompresibilitasnya tidak baik. Prinsip dari metode granulasi basah adalah membasahi masa tablet dengan larutan pengikat tertentu sampai mendapat tingkat kebasahan tertentu kemudian massa yang basah tersebut digranulasi. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke campuran serbuk atau dapat juga bahan tersebut dimasukan kering ke dalam campuran serbuk dan cairan dimasukan terpisah.

Cairan yang ditambahkan memiliki peranan yang cukup penting dimana jembatan cair yang terbentuk di antara partikel dan kekuatan ikatannya akan meningkat bila jumlah cairan yang ditambahkan meningkat, gaya tegangan permukaan dan tekanan kapiler paling penting pada awal pembentukan granul, bila cairan sudah ditambahkan pencampuran dilanjutkan sampai tercapai dispersi yang merata dan semua bahan pengikat sudah bekerja. Jika sudah diperoleh massa basah atau lembab, maka massa dilewatkan pada ayakan dan diberi tekanan dengan alat penggiling atau *oscillating granulator* tujuannya agar terbentuk granul. Dengan terbentuknya granul ini, maka luas permukaannya meningkat dan dengan demikian proses pengeringan menjadi lebih cepat. Setelah langkah tersebut dilakukan, maka pengeringan granul diayak kembali dengan ukuran ayakan tergantung pada alat penghancur yang digunakan dan ukuran tablet yang akan dibuat.

Menurut Voight (1994), granulat sebaiknya memenuhi beberapa persyaratan sebagai berikut:

- ✓ dalam bentuk dan warna yang sedapat mungkin teratur (homogen)
- ✓ sedapat mungkin memiliki distribusi butir yang kecil dan mengandung bagian berbentuk serbuk tidak lebih dari 10%
- ✓ memiliki daya hancur yang baik
- ✓ menunjukkan kekompakan mekanis yang memuaskan
- ✓ tidak terlampau kering
- ✓ hancur baik di dalam air

Saudara mahasiswa, pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah memiliki beberapa keuntungan. Keuntungan-keuntungan yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- a. Penggunaan metoda granulasi basah dapat meningkatkan kompresibilitas.
- b. Untuk zat aktif yang dosis besar yang mempunyai aliran atau kemampuan yang buruk, harus digranulasi dengan metoda basah, untuk memperoleh aliran dan kohesi yang cocok untuk pengempaan.
- c. Untuk mendapatkan berat jenis yang sesuai

- d. Mengontrol pelepasan
- e. Mencegah pemisahan komponen campuran selama proses
- f. Distribusi keseragaman kandungan
- g. Meningkatkan kecepatan disolusi
- h. Bentuk sediaan lepas terkendali dapat dibuat dengan pemilihan pengikat dan pelarut yang sesuai

Namun demikian, pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah inipun memiliki kekurangan-kekurangan. Beberapa kekurangan penggunaan metode granulasi basah ini adalah sebagai berikut:

- a. Banyak tahap dalam proses produksi yang harus divalidasi
- b. Waktu, ruangan, dan peralatan (mesin) yang digunakan butuh biaya cukup tinggi
- c. Zat aktif yang sensitif terhadap lembab dan panas tidak dapat dikerjakan dengan cara ini. Untuk zat termolabil dilakukan dengan pelarut non air.
- d. Kehilangan bahan selama berbagai tahapan proses

A. Alur/tahapan pembuatan tablet menggunakan metoda granulasi basah

Saudara mahasiswa, secara prosedur pembuatan tablet menggunakan metoda granula basah dapat dijelaskan melalui alur atau tahap-tahapan berikut ini, yaitu:

1. Bahan aktif dan eksipien masing-masing dihaluskan terlebih dahulu dalam mesin penggiling. Sementara itu, untuk skala laboratorium dapat dilakukan dengan pengayakan.
2. Campurkan bahan aktif, pengisi, pengikat kering, dan penghancur dalam.
3. Tambahkan pelarut (air dan alkohol) untuk mengaktifkan pengikat kering. Jika pengikat sudah dibuat sebagai cairan yang kental, maka langsung tambahkan dalam campuran.
4. Massa yang lembap dibentuk menjadi granul dengan diayak melalui pengayak dengan nomor mesh 6 – 12.
5. Granul kemudian dikeringkan pada suhu 50 - 60° C atau dalam pengering lapis mengalir.
6. Granul yang kering kemudian diayak dengan pengayak nomor mesh 18 – 20, lalu tambahkan penghancur luar, glidan, dan lubrikan.
7. Lalu lakukan pengujian granul.
8. Massa granul siap dicetak.

B. Pengikat dan pelarut

Pengikat merupakan suatu bahan adhesif yang ditambahkan pada formulasi tablet. Fungsi pengikat adalah untuk memberikan kohesivitas yang diperlukan untuk mengikat partikel-partikel padat di bawah pengempaan untuk membentuk suatu tablet yang kompak. Dalam proses granulasi basah, pengikat meningkatkan pembesaran ukuran partikel membentuk

granul sehingga dapat memperbaiki sifat alir massa yang akan dicetak. Pengikat juga dapat memperbaiki kekerasan tablet dengan meningkatkan gaya intragranular dan antar granular.

C. Jenis Pengikat

Pengikat dibedakan menjadi polimer alam dan polimer sintesis atau gula. Pemilihan pengikat bersifat empiris dan tergantung pada pengalaman terdahulu dari formulator. Sementara itu, jumlah pengikat yang dibutuhkan ditetapkan dengan studi optimasi dan merujuk kisaran konsentrasi pada buku-buku yang ada.

Prinsip terjadinya pembesaran partikel/aglomerasi karena gaya kohesif yang disebabkan oleh jembatan cair yang terjadi antar partikel padat. Disamping itu, pada awalnya terjadi juga gaya tarik antar molekular, gaya van der Waals, dan gaya elektrostatis. Dengan demikian, semua gaya bekerja secara serentak dalam proses granulasi basah.

D. Pengeringan Granul

Pengeringan adalah proses menghilangkan cairan dari suatu bahan dengan menggunakan panas. Hal ini akan tercapai dengan memindahkan cairan dari permukaan granul ke dalam suatu fase uap yang tidak jenuh. Pengeringan dalam pabrik farmasi merupakan suatu unit proses dalam pembuatan granul dan kemudian dicampur dan dicetak menjadi tablet atau kapsul.

Dalam melakukan proses pengeringan terhadap granul yang sudah diproduksi, terdapat penggolongan terkait dengan alat pengeringnya. Penggolongan ini didasarkan atas:

- a. Pemindahan panas (kontak langsung dan tidak langsung).
- b. Penanganan solid (pengering lapis statis, pengering lapisan bergerak, pengering lapis mengalir, dan lain sebagainya).

Saudara mahasiswa, tabel 2 berikut ini berisi informasi terkait dengan beberapa formula yang dapat dibuat dengan metoda granulasi basah.

Tabel 2. Formula pembuatan tablet secara granulasi basah

	Zat aktif	Bahan Pembantu (eksipien) Tablet				
		Pengikat	Penghancur	Pengisi	Lubrikan	Glidan
1	Methampyrone 500 mg	Gelatin 4,5,6,7%	Amylum 7,5%; 10% LHPC-LH-11 5%; 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearate 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%
2	Teofilin 200mg	PVP- etanol 4,5,6,7%	Amylum 7,5% ; 10% LHPC-LH-11 5% ; 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearate 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%
3	Parasetamol 500 mg	Gelatin 3,4,5,6%	Amylum 7,5%; 10% LHPC-LH-11 5% ; 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearate 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%
4	Parasetamol 250 mg As mefenamat 250 mg	Suspensi amylum 5%, 10% dan PVP air 2%, 1%	Amylum 7,5%; 10% LHPC-LH-11 5%; 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearate 0,5%	Talk 1%, Aerosil 0,5%

Keterangan :

1. Pembuatan Methampyrone 500 mg menggunakan:

a. Kelompok A

pengikat: Gelatin 4%; penghancur dalam: Amylum 7,5%; penghancur luar: LHPC-LH11 5%; pengisi laktosa: avicel (1 : 1); lubrikan: Mg.Stearate 1% dan Glidan: talk 1%; aerosol 0,5%

b. Kelompok B

pengikat: Gelatin 5%; penghancur dalam: amyllum 10%; pengahncur luar: LHPC-LH11 5%; pengisi laktosa: avicel (1 : 1); lubrikan: Mg.Stearate 1% dan Glidan: talk 1%; aerosol 0,5%

2. dan seterusnya.

Berikut ini adalah contoh formulasi pembuatan tablet menggunakan metoda granulasi basah.

R/ Isoniazid	300 mg
Amylum	10%
PVP Etanol 4%	qs
Laktosa: Avicel	1:1
Zat Warna	0,1%
LHPC-LH 11	5%
Mg.Stearat	1%
Talk	1 %
Aerosil	0,25%

Formula bahan-bahan pembuat tablet menggunakan metoda granulasi basah tersebut berfungsi sebagai:

- a. Isoniazid : zat aktif
- b. Amylum : penghancur dalam
- c. PVP-etanol : pengikat
- d. Laktosa : Avicel-pH₁₀₁ : pengisi
- e. LHPC-LH11 : penghancur luar
- f. Mg.Stearat : pelicin (lubrikan)
- g. Talk : pelicin
- h. Aerosil : pelincir (glidan)

Bahan-bahan formulasi tersebut dapat kita kelompokkan menjadi 2 komponen, yaitu:

1. Komponen dalam: Isoniazid, amylum, PVP-etanol, dan Laktosa: Avicel
2. Komponen luar: LHPC-LH11, Mg.Stearat, Talk, dan Aerosil.

R/ Isoniazid	300 mg	} komponen dalam = 92,75 %
Amylum	10%	
PVP Etanol 4%	qs	
Laktosa: Avicel	1:1	
Zat Warna	0,1%	} komponen luar = 7,25 %
LHPC-LH 11	5%	
Mg.Stearat	1%	
Talk	1 %	
Aerosil	0,25%	

3. Metoda Pembuatan Tablet Metoda Granulasi Basah

Saudara mahasiswa, secara prinsip pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah ini adalah membuat granul terlebih dahulu. Granul yang dimaksud disini termasuk sebagai komponen dalam. Jadi, diawal pembuatannya mula-mula hitung terlebih dahulu jumlah masing-masing komponen dalam. Kemudian timbang masing-masing komponen tersebut

dan setelah itu campur komponen dalam tersebut dalam suatu wadah. Buat larutan pengikat, bila terdapat zat warna dapat dicampur ke dalam larutan pengikat. Aduk komponen dalam dengan larutan pengikat, dan campur homogen sampai didapat granulat yang homogen dapat dilihat dengan pewarnaan yang merata. Kemudian ayak granulat menjadi butiran-butiran. Keringkan granul di oven pada suhu 40 – 60°C. Setelah granul kering, kemudian timbang seluruh granulat untuk menghitung jumlah komponen luar. Timbang komponen luar lalu campur dengan granul hingga homogen. Lakukan uji granul. Jika pada saat melakukan pengujian ternyata semua granul memenuhi syarat, maka dapat dilanjutkan dengan melakukan pencetakan tablet. Hasil tablet yang dicetak kemudian dilakukan uji sediaan tablet.

2. Pembuatan tablet dengan metoda granulasi kering

Saudara mahasiswa, istilah dari granulasi kering disebut juga *slugging*. Selanjutnya, yang dimaksud granulasi kering (*slugging*) ini adalah memproses partikel bahan aktif dan eksipien dengan mengempa campuran bahan kering menjadi massa padat. Setelah menjadi masa padat, selanjutnya dipecah lagi untuk menghasilkan partikel yang berukuran lebih besar dari serbuk semula (*granul*). Pembuatan tablet dengan metoda granulasi kering ini dilakukan dengan menggunakan mesin khusus pembuat bongkahan (*slugging*), yaitu mesin berat pembuat tablet besar dengan lubang, kempa, dan pons besar yang biasanya berdiameter 2,5 cm atau lebih. Selanjutnya, bongkahan tersebut dihancurkan dengan mesin granulator untuk memperoleh karakteristik granul yang dikehendaki.

Prinsip dari metode ini adalah membuat granul secara mekanis, tanpa bantuan bahan pengikat dan pelarut. Sementara itu, ikatannya didapat melalui gaya. Teknik ini dikatakan cukup baik, digunakan untuk bahan aktif yang memiliki dosis efektif yang terlalu tinggi untuk dikempa langsung atau bahan aktif yang sensitif terhadap pemanasan dan kelembaban. Pada proses ini, komponen-komponen tablet dikompakan dengan mesin cetak tablet lalu ditekan ke dalam *die* dan dikompakan dengan *punch*, sehingga diperoleh massa yang disebut *slug*. Oleh karena itu, prosesnya disebut dengan istilah *slugging*. Pada proses selanjutnya, *slug* ini kemudian di ayak dan diaduk untuk mendapatkan granul yang daya mengalirnya lebih baik dari campuran awal. Bila *slug* yang didapat belum memuaskan, maka proses diatas dapat diulang. Saudara mahasiswa, ternyata pada proses pengempaan *slug* memiliki berbagai keterbatasan. Keterbatasan yang dimaksudkan adalah sebagai berikut:

- a. Proses bets tunggal.
- b. Pemeliharaan peralatan lebih banyak dibutuhkan.
- c. Skala ekonomi yang buruk dan hasil rendah.
- d. Hasil perjam rendah.
- e. Pengendalian proses yang buruk.

- f. Polusi udara dan bunyi yang berlebihan.
- g. Kebutuhan wadah dan ruang penyimpanan meningkat.
- h. Membutuhkan energi yang diperlukan untuk menghasilkan 1 kg bongkahan (*slug*) lebih banyak.

Dalam jumlah besar granulasi kering dapat juga dilakukan pada mesin khusus yang disebut *roller compactor* yang memiliki kemampuan memuat bahan sekitar 500 kg. *Roller compactor* menggunakan dua penggiling yang putarannya saling berlawanan satu dengan yang lainnya. Dengan bantuan tehnik hidrolis pada salah satu penggiling, mesin ini mampu menghasilkan tekanan tertentu pada bahan serbuk yang mengalir diantara penggiling.

A. Alur pembuatan tablet metoda granulasi kering

Saudara mahasiswa, secara prosedur pembuatan tablet menggunakan metoda granula kering dapat dijelaskan melalui alur atau tahap-tahapan berikut ini, yaitu:

- a. Bahan aktif dan eksipien dihaluskan terlebih dahulu.
- b. Bahan aktif dan semua eksipien (pengisi, pengikat kering, sebagian penghancur, lubrikan, dan glidan) sampai lebih kurang 50% dari jumlah yang ada dalam formula.
- c. Campuran serbuk kemudian dikempa dengan mesin besar khusus dan kuat yang disebut “mesin bongkah” (*slugging machine*) yang menghasilkan bongkahan (*slug*) atau dengan mesin *chilsonator* yang menghasilkan pita/lempeng yang rapuh.
- d. Bongkahan atau pita/lempeng kemudian diayak melalui pengayak dengan *mesh* 18 – 20.
- e. Serbuk hasil ayakan dilakukan *slugging* lagi dan di ayak dengan ayakan yang sama.
- f. Granul yang dihasilkan dicampurkan dengan fase luar yaitu sisa lubrikan, penghancur, dan glidan lalu siap dicetak menjadi tablet.

Sebagai informasi buat Anda, bahwa penggunaan metode granulasi kering ini dilakukan dalam kondisi-kondisi sebagai berikut:

- a. Kandungan bahan aktif dalam tablet tinggi.
- b. Bahan aktif susah mengalir.
- c. Bahan aktif sensitif terhadap panas dan lembab.

Saudara mahasiswa, pembuatan tablet dengan metoda granulasi kering memiliki beberapa keuntungan. Keuntungan-keuntungan yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- a. Peralatan lebih sedikit karena tidak menggunakan larutan pengikat, mesin pengaduk berat, dan pengeringan yang memakan waktu.
- b. Baik untuk zat aktif yang sensitif terhadap panas dan lembab.
- c. Mempercepat waktu hancur karena tidak terikat oleh pengikat.

Namun demikian, pembuatan tablet dengan metoda granulasi kering inipun memiliki kekurangan-kekurangan. Beberapa kekurangan penggunaan metode granulasi kering ini adalah sebagai berikut:

- a. Memerlukan mesin tablet khusus untuk membuat *slug*.

- b. Tidak dapat mendistribusikan zat warna seragam.
- c. Proses pembuatannya banyak menghasilkan debu sehingga memungkinkan terjadinya kontaminasi silang.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai topik metoda granula tersebut, kerjakanlah soal-soal latihan berikut!

1. Apa yang dimaksud dengan tablet dan hal-hal apa yang mempengaruhi metoda pembuatan tablet! Coba Anda jelaskan!
2. Jelaskanlah proses pembuatan tablet secara metoda granulasi basah!
3. Jelaskanlah proses pembuatan tablet secara metoda granulasi kering!
4. Jelaskan kegunaan amilum dan LHPC-LH11 pada granulasi

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda agar dapat mengerjakan soal-soal latihan tersebut dengan benar, silakan pelajari kembali paparan materi yang mengulas tentang:

- ✓ Pengertian tablet
- ✓ Metoda pembuatan tablet secara granulasi
- ✓ Komponen bahan tambahan pada tablet

Ringkasan

- ✓ Tablet merupakan sediaan padat yang dibuat dengan mengempa atau mencetak obat atau campuran obat dengan atau tanpa zat tambahan.
- ✓ Hal-hal yang mempengaruhi prinsip metoda pembuatan tablet adalah: ukuran tablet, stabilitas bahan aktif, granulasi, dan massa kempa.
- ✓ Terdapat 3 (tiga) metoda pembuatan tablet yang tiap-tiap metoda mempunyai keuntungan dan keterbatasan, yaitu: metoda granulasi basah, granulasi kering, dan cetak langsung.
- ✓ Secara prinsip pembuatan tablet dengan metoda granulasi yaitu membuat granul terlebih dahulu kemudian lakukan pencetakan tablet. Sementara itu, pada cetak langsung bahan obat dan atau tanpa bahan tambahan langsung dilakukan pencetakan tablet.

Tes 1

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Sediaan padat yang dibuat dengan mengempa atau mencetak obat atau campuran obat dengan atau tanpa bahan tambahan disebut
 - A. Kapsul
 - B. Suppositoria
 - C. Pulveres
 - D. Tablet
 - E. Pulvis
2. Pembuatan tablet dengan penambahan bahan pembasah dikenal dengan metoda
 - A. Granulasi
 - B. Granulasi basah
 - C. Granulasi kering
 - D. Cetak langsung
 - E. Kempa langsung
3. Pada granulasi kering, penggunaan bahan aktif dan semua eksipien (pengisi, pengikat kering, sebagian penghancur, lubrikan, dan glidan) batas toleransinya sampai lebih kurang
 - A. 10%
 - B. 30%
 - C. 50%
 - D. 70%
 - E. 90%
4. Bahan pengikat pada metoda granulasi basah dapat juga berfungsi untuk memperbaiki
 - A. Waktu hancur
 - B. Keregasan
 - C. Sifat alir
 - D. Kekerasan
 - E. Kompresibilitas
5. Hal yang menjadi acuan atau pertimbangan mengapa memilih metoda granulasi basah untuk pembuatan tablet adalah
 - A. Kompresibilitas dapat meningkat
 - B. Banyak tahap dalam proses produksi yang harus divalidasi

- C. Waktu, ruangan, dan peralatan (mesin) yang digunakan.
- D. Zat aktif yang sensitif terhadap lembab dan panas
- E. Kehilangan bahan selama berbagai tahapan proses

Cocokkanlah jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes 1 yang terdapat di bagian akhir BAB ini. Hitunglah jumlah jawaban yang benar. Kemudian gunakanlah rumus berikut untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda terhadap materi yang dipaparkan pada topik 1.

Topik 2

Metoda Cetak Langsung

Saudara mahasiswa, seperti yang sudah disampaikan pada topik 1 bahwa pembuatan tablet dengan metoda cetak (kempa) langsung akan dibahas pada topik 2 ini. Pembahasannya memang sengaja dipisah dan pemisahan ini bertujuan untuk memudahkan Anda memahami maknanya. Selanjutnya, yang dimaksud dengan metode cetak (kempa) langsung, adalah suatu metode pembuatan tablet dengan mengempa langsung campuran bahan aktif dan eksipien kering tanpa melalui perlakuan awal terlebih dahulu. Istilah kempa langsung ini telah lama digunakan untuk memperkenalkan pengempaan senyawa kristalin tunggal. Senyawa ini biasanya berupa garam garam anorganik. Namun demikian, sekarang ini istilah kempa langsung digunakan untuk menyatakan proses ketika tablet dikempa langsung dari campuran serbuk zat aktif dan eksipien yang sesuai (termasuk pengisi, desintegran, dan lubrikan), yang akan mengalir dengan seragam ke dalam lubang kempa dan membentuk suatu padatan yang kuat. Tidak ada metoda proses granulasi yang diperlukan pada pencampuran serbuk, walaupun ada kalanya zat aktif disemprotkan dari larutan pada salah satu dari eksipien. Sepanjang tidak melibatkan granulasi atau penggumpalan (aglomerasi), proses pentabletan akhir seperti ini masih dapat disebut cetak langsung.

Metode ini merupakan metode yang paling mudah, praktis, dan cepat pengerjaannya. Namun demikian, hanya dapat digunakan pada kondisi zat aktif yang kecil dosisnya, serta zat aktif tersebut tidak tahan terhadap panas dan lembab. Ada beberapa zat berbentuk kristal seperti NaCl, NaBr, dan KCl yang mungkin langsung dikempa, tetapi sebagian besar zat aktif tidak mudah untuk langsung dikempa. Selain itu, zat aktif tunggal yang langsung dikempa untuk dijadikan tablet kebanyakan sulit untuk pecah jika terkena air (cairan tubuh).

Secara umum, sifat zat aktif yang cocok untuk metode kempa langsung adalah sebagai berikut:

- a. alirannya baik,
- b. kompresibilitasnya baik,
- c. bentuknya kristal, dan
- d. mampu menciptakan adhesifitas dan kohesifitas dalam massa tablet.

Saudara mahasiswa, pembuatan tablet dengan metoda cetak (kempa) langsung ini juga memiliki beberapa keuntungan. Keuntungan-keuntungan yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- a. Lebih ekonomis karena validasi proses lebih sedikit.

- b. Lebih singkat prosesnya. Karena proses yang dilakukan lebih sedikit, maka waktu yang diperlukan untuk menggunakan metode ini lebih singkat. Selain itu, tenaga dan mesin yang dipergunakan juga lebih sedikit.
- c. Dapat digunakan untuk bahan aktif yang tidak tahan panas dan tidak tahan lembab.
- d. Waktu hancur dan disolusinya lebih baik karena tidak melewati proses granul, tetapi langsung menjadi partikel. Tablet kempa langsung berisi partikel halus, sehingga tidak melalui proses dari granul ke partikel halus terlebih dahulu.

Namun demikian, pembuatan tablet dengan metoda cetak (kempa) langsung inipun memiliki kekurangan-kekurangan. Beberapa kekurangan penggunaan metoda cetak (kempa) langsung ini adalah sebagai berikut:

- a. Perbedaan ukuran partikel dan kerapatan *bulk* antara bahan aktif dengan pengisi dapat menimbulkan stratifikasi di antara granul yang selanjutnya dapat menyebabkan kurang seragamnya kandungan bahan aktif di dalam tablet.
- b. Zat aktif dengan dosis yang besar tidak mudah untuk dikempa langsung karena itu biasanya digunakan 30% dari formula agar memudahkan proses pengempaan sehingga pengisi yang dibutuhkanpun makin banyak dan mahal.
- c. Dalam beberapa kondisi pengisi dapat berinteraksi dengan obat seperti senyawa amin dan laktosa *spray dried* dan menghasilkan warna kuning.
- d. Pada kempa langsung mungkin terjadi aliran statik yang terjadi selama pencampuran dan pemeriksaan rutin sehingga keseragaman zat aktif dalam granul terganggu.
- e. Sulit dalam pemilihan eksipien karena eksipien yang digunakan harus bersifat mudah mengalir, kompresibilitas yang baik, kohesifitas, dan adhesifitas yang baik.

Peranan zat aktif

Secara teknis, hampir semua zat aktif dosis rendah (kurang dari 50 mg). Hal ini mungkin dapat dibuat dengan menggunakan metoda cetak langsung dengan pemilihan eksipien dan peralatan tablet yang tepat. Jika zat aktif berjumlah kurang dari 16%, karakteristik serbuk biasanya adalah karakteristik eksipien cetak langsung.

Pengisi, pengikat, dan kompresibilitas

Pemilihan eksipien sangat penting dalam memformulasi tablet dengan metoda cetak langsung, misalnya pada pemilihan pengisi dan pengikat. Bahan ini sering berlaku sebagai keseluruhan massa, yang berpengaruh pada keberhasilan atau kegagalan formulasi. Pengisi-pengikat pada metoda cetak langsung harus memiliki sifat kompresibilitas dan fluiditas.

Di sisi lain, pada bahan eksipien cetak langsung seringkali lebih mahal daripada pengisi pada metoda granulasi basah. Selain itu, diperlukan penetapan spesifikasi fungsionalitas pada sifat-sifat, seperti kompresibilitas dan fluiditas.

Homogenitas

Pada proses pencampuran metoda cetak langsung mudah tidak bercampur dalam tahap-tahap perlakuan pasca pencampuran. Kurangnya kelembaban dalam campuran dapat menimbulkan muatan statis yang menyebabkan ketakbercampuran. Perbedaan-perbedaan dalam ukuran atau bobot jenis partikel zat aktif dan eksipien juga dapat menimbulkan ketidakcampuran dalam corong pengisi (*hopper*) mesin tablet. Dalam pemberian zat warna tablet yang dibuat dengan cetak langsung, tidak ada metoda yang memuaskan untuk memperoleh tablet dengan warna yang baik secara homogen.

Peranan lubrikan

Pemberian lubrikan pada metoda cetak langsung lebih rumit daripada lubrikasi granulasi. Pada umumnya, masalah lubrikasi berkisar pada jenis dan jumlah lubrikan yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek lubrikasi yang memadai dan pengaruh pelunakan yang dihasilkan dari lubrikasi.

Pada pencampuran lubrikan stearate alkali yang dicampur cukup lama, stearate alkali akan terpotong dan menyelimuti permukaan partikel yang terpapar. Oleh karena itu, sebaiknya hindari penggunaan lubrikan stearate alkali dalam beberapa formulasi dengan metoda cetak langsung. Yang paling umum untuk mengatasi efek pelunakan (dan efek hidrofobik) dari lubrikan stearate alkalis adalah dengan membatasi lama waktu pencampuran lubrikan, paling sedikitnya 2 – 5 menit sudah cukup.

Saudara mahasiswa, tabel 3 berikut ini berisi informasi terkait dengan Beberapa formula yang dapat dibuat dengan metoda cetak langsung.

Tabel 3. Formula pembuatan tablet secara cetak langsung

	Zat aktif	Bahan Pembantu (eksipien) Tablet				
		Pengisi	Penghancu r	Lubrikan	Glidan	Pengikat
1	Acetosal 80 mg	Avicel 101 Laktosa DC 2 : 1	Amylum 5%	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%	HPC-LM 4,5,6,7%

2	Vit. C 100 mg	Avicel 101 Laktosa DC 2 : 1	Amulum 5%	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%	HPC-LM 4,5,6,7%
3	Vit B-1	Avicel 101 Laktosa DC 2 : 1	Amylum 5%	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%	HPC-LM 4,5,6,7%

Keterangan:

1. Pembuatan Acetosal 80 mg

a. Kelompok A

Pengisi avicel-laktosa DC (2 : 1); penghancur: amylum 5%; lubrikan: Mg.stearat 1%; Glidan: talk 1% dan aerosol 0,25%; pengikat: HPC-LM 4%.

b. Kelompok B

Pengisi avicel-laktosa DC (2 : 1); penghancur: amylum 5%; lubrikan: Mg.stearat 1%; Glidan: talk 1% dan aerosol 0,25%; pengikat HPC-LM 5%.

2. dan seterusnya.

Berikut ini adalah contoh formulasi pembuatan tablet menggunakan metoda cetak (kempa) langsung, yaitu:

R/ Asetosal	80 mg
HPC-LM	3%
LHPC LH – 11	5 %
Aerosil	0,25 %
Mg stearat	1 %
Talcum	1 %
Avicel dan Lactosa DC	2 : 1

Metoda Pembuatan Cetak Langsung

Pada pembuatan tablet menggunakan metoda cetak langsung lebih mudah dan cepat. Bahan-bahan tersebut langsung dapat dihitung dan ditimbang. Kemudian ayak masing-masing bahan. Campur bahan tersebut sampai homogen. Lalu lakukan uji granul. Jika pada pengujian granul telah memenuhi syarat, maka dapat segera dilakukan pencetakan tablet.

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam pembuatan tablet

Saudara mahasiswa, dalam melakukan pembuatan tablet dengan metoda cetak (kempa) langsung ini menurut (Handaya Y, 2015) ada beberapa hal yang harus diperhatikan, yaitu:

1. Zat aktif

Untuk membuat sediaan tablet yang baik diperlukan data preformulasi zat aktif yang meliputi stabilitas, organoleptik, sifat fisikokimia, dan data-data lain yang menunjang. Dari data tersebut dapat diperkirakan zat aktif yang cocok untuk terbentuknya sediaan tablet yang baik dan memenuhi persyaratan. Jadi, dalam pembuatannya harus diperhatikan apakah zat aktif yang digunakan bila dicampur dengan zat tambahan tablet apakah nantinya akan terjadi perubahan warna, meleleh, terurai, dan sebagainya.

Saudara mahasiswa, terkait dengan zat aktif ini beberapa point berikut harus mendapat perhatian yang memerlukan kecermatan, yaitu:

a. Harus dilihat kelarutan zat aktif

Jika zat aktif larut dalam air, jangan membuat granul menggunakan air. Untuk bahan pengikat gunakan pelarut yang tidak melarutkan massa tablet. Misalkan digunakan pelarut X, boleh saja ada zat yang larut dalam pelarut X yang digunakan sebagai pelarut pengikat, tetapi maksimal 30%.

b. Untuk zat aktif yang tidak tahan air dan pemanasan dapat digunakan metode pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung atau granulasi kering:

✓ Untuk zat dengan jumlah kecil (jumlah fines <30%) dapat dibuat dengan metoda cetak langsung.

✓ Untuk zat dengan jumlah besar (jumlah fines >30%) dapat dibuat dengan metoda granulasi kering

c. Untuk zat aktif yang higroskopis, jangan membuat tablet dengan metoda granulasi basah menggunakan mucilago amyli sebagai pengikat, karena massa cetak yang terjadi sulit untuk dikeringkan. Hal ini dapat diatasi dengan penambahan adsorben seperti Aerosol < 3%.

d. Zat aktif dengan bobot jenis tinggi (umumnya BJ zat anorganik), dibuat granulasi seperti biasa, fase luar ditambahkan sekecil mungkin

e. Zat aktif yang halus dengan aliran baik dibuat dengan metoda cetak langsung. Jika jumlah zat aktif kecil dan berbentuk hablur, resiko ketidakseragaman kandungan zat aktif besar jika dibuat secara cetak langsung, karena kurang homogen. Jika basis kasar dan zat aktif halus, maka distribusi menjadi tidak merata karena terjadi distribusi ukuran partikel yang tidak merata, terutama saat pencetakan, akibat getaran. Mekanisme umum hancurnya tablet adalah pembasahan, penetrasi air, pengembangan, dan hancur. Untuk cetak langsung, jika kecepatan aliran masa cetak 1,5 g/dt atau lebih sudah cukup baik

f. Penanganan ekstrak pada pembuatan tablet

Untuk ekstrak kental dilarutkan dulu dalam etanol 70%, kemudian dikeringkan dengan Sacharum Laktis, misalkan Ekstrak Belladonna 1 : 3 artinya dalam 3 bagian terdapat 1

bagian. Contohnya jika diinginkan 20 mL ekstrak Belladona, maka yang diambil adalah 60 mL, digerus halus dan dicampurkan dengan pengisi sedikit demi sedikit

g. Vitamin C

Pada pembuatan tablet Vitamin C jangan menggunakan Avicel, karena akan mempercepat terjadinya oksidasi vitamin C. Gunakan musilago dalam ruang hampa udara/bisa juga dipakai Cetosel dalam alkohol/eksplotab/starch. Metoda pembuatan adalah dengan metoda cetaklangsung, jangan menggunakan metoda granulasi basah karena waktu hancurnya akan jelek. Yang baik gunakan Avicel adalah selama tidak OTT dengan zat aktif.

h. Garam-garam Kalsium, Ca Pantotenat, dan lainnya tidak dapat memakai mucilago amyli sebagai pengikat sebab akan terbentuk massa seperti lem

i. Parasetamol, Ester Kloramfenikol merupakan zat hidrofob dapat dilakukan penambahan Tween 80 0,01% bobot tablet atau saponin 5% bobot tablet (ditambahkan mucilago amyli sebanyak 0,03%)

j. Antibiotika, terutama yang tidak tahan pemanasan, dilakukan dengan slugging atau dehumidifier (dengan alkohol + air) disedot pada suhu 30 °C tetapi hasilnya kurang baik, sebab potensi akan menurun karena kontak dengan air

k. Untuk zat-zat berkhasiat yang sangat pahit seperti Kloramfenikol harus disalut (dispensasi). Kloramfenikol palmitat tidak bisa dibuat tablet karena masih ada sisa asam palmitat yang menyebabkan tablet mudah pecah karena sukar diikat

l. Etambutol, tablet cepat basah (bersifat higroskopis). Jadi harus disalut dengan pahan penyalut yang larut alkohol larut asam lemak tetapi tidak larut air, lebih baik disalut dengan Cetosel. Etambutol jika digranulasi dengan PVP/alkohol akan semakin menjadi lengket, sehingga dibuat dengan metoda cetak langsung atau granulasi kering/slugging. Dengan slugging, kekompakan akan turun, friabilitas menjadi tinggi. Pada kondisi ini penambahan PVP dilakukan dengan cara menambahkan terlebih dahulu PVP ke dalam massa cetak sampai homogen lalu ditambahkan alkohol sehingga jumlahnya tepat.

m. Alukol berat jenis tinggi untuk tablet (aliran baik), berat jenis rendah dapat digunakan untuk suspensi, tablet kunyah, voluminous. Pembuatan campuran $Mg(OH)_3$ dengan alukol terbaik digunakan metoda cetak langsung, dapat granulasi basah menggunakan PVP dalam alkohol, jika menggunakan mucilago amyli, kapasitas penetralan dapat turun. Pada pembuatan Alukol dengan ekstrak Belladona, gunakan Sacharum Laktis sebagai pengisi. Oleh karena ekstraknya pahit, jarang untuk obat kunyah. Bila dibuat obat kunyah, maka tambahkan asam siklomat dan sakarin untuk mengatasi rasa pahit. Alukol dengan antasid lain, tidak dapat campur terhadap CMC. Perlu dilakukan uji penetralan terhadap bahan baku dan tablet.

n. Vitamin B12 pada pembuatan dengan metoda cetak langsung harus dihaluskan terlebih dahulu. Gunakan pengisi manitol, bukan dengan Sacharum Laktis. Selain itu bila pembuatan dengan metoda granulasi basah B12 terikat sangat kuat dengan mucilago amyli sehingga waktu hancurnya lama.

2. Pemilihan zat tambahan

Bahan tambahan tablet (eksipten) harus diketahui apakah dapat dicampur dengan zat aktif, dan tidak menimbulkan permasalahan dalam proses selanjutnya.

- a. Mucilago amyli sebagai pengikat pada proses pembuatan tablet akan mempersulit disolusi zat aktif dari dalam granul, karena mucilago amyli yang sudah kering sulit ditembus air. Untuk mengatasinya, perlu ditambah pembasah (Tween 80 : 0,05% - 0,15%), sehingga tablet mempunyai waktu hancur lebih baik.
- b. PVP mudah ditembus air, sehingga sebagai pengikat sebaiknya dilarutkan dalam alkohol 95%, tetapi pada tahap awal, volume alkohol yang digunakan tidak diketahui sehingga dapat diberikan sebagai serbuk.
- c. Amylum yang terlalu banyak (maksimal 30%) menyebabkan tablet tidak dapat dicetak karena kompresibilitasnya sangat jelek. Amylum yang digunakan sebagai penghancur luar haruslah amyllum kering karena dengan adanya air akan menurunkan kemampuannya sebagai penghancur. Pengeringan amyllum dilakukan pada suhu 70°C karena pada suhu ini tidak terjadi gelatinasi dari amyllum.
- d. Mg stearat sebagai lubrikan maksimal dengan konsentrasi sebesar 2%. Jika terlalu besar akan terjadi laminating.
- e. Mg stearat dan Eksplotab. Bila zat aktif bersifat asam, jangan menggunakan Mg stearat dan Eksplotab, ganti saja Mg-stearat dengan asam stearat.
- f. Aerosil yang ditambahkan tidak boleh lebih dari 3% karena aerosil bersifat voluminous dan menyerap air, sehingga tablet dapat mengeras dan menjadi batu akan menyebabkan waktu hancur lebih lama.
- g. Gliserin atau propilenglikol 1 – 4% dapat ditambahkan sebagai humektan yaitu untuk mengatasi kekeringan granul akibat pengeringan yang tidak terkontrol. Penambahan bahan tersebut dihitung terhadap mucilago. Gliserin yang ditambahkan pada mucilago (pengikat) untuk mempermudah homogenitas gliserin pada tablet, sama halnya dengan penambahan Tween untuk zat aktif hidrofob pada mucilago. Penambahan masing-masing bahan adalah untuk tujuan :
 - ✓ Gliserin: mencegah kehilangan air pada pengeringan
 - ✓ Tween: mencegah komposisi yang digunakan menolak air, sehingga perlu penambahan Tween agar tablet tidak pecah. Jumlah Tween yang ditambahkan tergantung dari jumlah zat aktif dan bzat tambahan yang digunakan.

h. Avicel

Avicel dapat digunakan untuk cetak langsung, atau juga granulasi basah tetapi sebagai pengisi. Jika Avicel tidak larut air dapat bertindak sebagai fasa luar dan fasa dalam. Jika Avicel sebagai fasa luar, amilum kering dihilangkan sehingga komposisi fase luarnya : Avicel 6%, Talk 1% (dikurangi), Mg Stearat 1%.

Jika Aerosil digunakan sebagai fasa luar, talk dikurangi karena telah berfungsi juga sebagai glidan.

- i. Avicel dan Primogel atau Avicel dan Starch 1500 dapat digunakan sebagai zat tambahan pada pembuatan tablet dengan metode cetak langsung. Kombinasi Avicel dengan Primogel atau Avicel dan Starch 1500 dengan perbandingan 7 : 3 atau 3 : 1. Oleh karena Avicel memiliki kompresibilitas yang baik tapi alirannya kurang baik, maka untuk memperbaiki alirannya dapat digunakan Primogel atau Starch 1500. Avicel dengan mucilago amyli membentuk adonan lengket yang sukar digranulasi. Kadarnya sangat kecil, perlu diajukan uji keseragaman kandungan.

- j. Starch yang baik jumlahnya 30%, jika zat jumlahnya tinggi bila ditambah Starch 1500 30%, maka bobot tablet akan semakin besar sedangkan yang harus ditambahkan adalah pelincir, maka starch ditambahkan kurang dari 30% yang membuat aliran menjadi jelek. Untuk mengatasi hal ini, gunakan Avicel yang dapat bertindak sebagai pengisi juga penghancur. Starch 1500 digunakan untuk cetak langsung. Jika ada air akan menjadi gel sehingga zat aktif terhambat, daya mengembang kurang sehingga waktu hancur menjadi jelek.

Kombinasi Starch 1500 dan Eksplotab baik untuk pembuatan tablet secara cetak langsung sebagai penghancur, jangan digunakan sebagai pengisi. Kombinasi Starch 1500/Avicel hanya untuk cetak langsung, jumlah Avicel dikurangi dan Starch-nya 30%. Starch 1500 tidak boleh untuk granulasi basah sebagai pengisi karena Starch dengan air akan membentuk gel yang dapat berfungsi sebagai pengikat yang sangat kuat. Akan tetapi sebagai penghancur untuk Sacharum Laktis dapat digunakan dengan teknik granulasi basah.

- k. Pharmocot, Pharmocot, Etocelel, PVP hanya untuk zat aktif yang tidak boleh kena air, karena akan terurai.
- l. Eksplotab tidak tahan asam, hanya untuk penghancur luar, tidak bisa untuk granulasi basah, digunakan 3-5%, maksimum 25%.
- m. Ac di sol sebanyak 3% digunakan sebagai penghancur luar untuk memperbaiki waktu hancur. Granulasi dibuat terpisah dengan pertimbangan jumlah granul sama banyak, distribusi granul sama di mana perbandingan granul A dan B sama, kelemahan distribusi tidak selalu sama

3. Perbandingan bobot jenis dan jumlah fines

Perbandingan bobot jenis zat aktif dengan pembawa, jika terlalu jauh hendaknya jumlah fine sesedikit mungkin. Jumlah fines yang ditambahkan pada masa cetak maksimal 30% dari bobot tablet termasuk fase luar, idealnya 15%. Jika lebih besar akan menyusahkan pada pencetakan tablet yaitu dapat terjadi capping. Pada zat aktif jumlah kecil (jumlah fines <30%) dapat dibuat dengan metoda cetak langsung, sedangkan zat aktif dengan jumlah besar (jumlah fines >30%) dapat dibuat dengan metoda granulasi kering. Jumlah fines yang berbeda, distribusi berbeda dapat diatasi dengan hooper yang tidak bergetar dan atau adanya pengaduk.

4. Bobot tablet

Apabila bobot tablet terlalu tinggi dan bervariasi, maka kemungkinan disebabkan oleh hal-hal yang berikut ini.

- ✓ Distribusi pada hooper disebabkan proses getaran, sehingga yang kecil terdesak, granul yang besar akan keluar lebih dahulu, karena ada proses pemampatan. Oleh karena itu perlu diusahakan ukuran granul yang seragam.
- ✓ Aliran granul yang kurang baik.
- ✓ Distribusi partikel tidak normal, karena bobot jenis berbeda jauh, sehingga aliran jelek.
- ✓ Lubrikan kurang sehingga alirannya jelek.

5. Dalam evaluasi waktu hancur tablet, dapat ditinjau mekanisme waktu hancur, surfaktan, dan desintegrator lebih baik yang hidrofob.

Hasil Pencetakan Tablet

Saudara mahasiswa, berikut ini dapat dilihat beberapa macam bentuk hasil dari pencetakan tablet.



Gambar 1. Berbagai bentuk tablet.



Gambar 2. Berbagai jenis tablet.



Gambar 3. Bentuk kaplet.



Gambar 4. Bentuk belah ketupat.



Gambar 5. Bentuk segi enam.



Gambar 6. Bentuk segi lima



Gambar 7. Bentuk bulat



Gambar 8. Bentuk bulat telur.



Gambar 9. Bentuk kotak



Gambar 10. Bentuk kemasan tablet vaginal

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai topik metoda cetak (kempa) langsung tersebut, kerjakanlah soal-soal latihan berikut!

1. Apa yang dimaksud dengan pembuatan tablet secara cetak langsung. Jelaskan!
2. Sebutkan zat aktif apa yang cocok untuk pembuatan metoda cetak langsung!
3. Jelaskan, perbedaan formulasi tablet secara granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung
4. Apakah kelebihan dan kekurangan pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung!
5. Bagaimana proses pemilihan bahan tambahan pada metoda cetak langsung?

Petunjuk jawaban latihan

Untuk membantu Anda agar dapat mengerjakan soal-soal latihan tersebut dengan benar, silakan pelajari kembali paparan materi yang mengulas tentang:

1. Pengertian cetak langsung
2. Perbedaan metoda pembuatan tablet, beserta kelebihan dan kekurangannya
3. Pemilihan zat aktif dan bahan tambahan pada metoda cetak langsung

Ringkasan

- ✓ Proses formulasi sediaan tablet selain dapat dilaksanakan dengan metode granulasi basah dan granulasi kering, dapat juga dilakukan dengan metoda kempa langsung dan ini tergantung sifat fisik dan kimia serta dosis/konsentrasi bahan aktif yang diinginkan dalam tablet.
- ✓ Selain itu masalah biaya dan penampilan juga merupakan faktor yang perlu mendapat perhatian khusus.

- ✓ Beberapa metode pembuatan tablet dihadirkan mengingat sifat bahan aktif sangat beragam karakteristiknya, oleh sebab itu perlu disesuaikan metode yang paling cocok untuk bahan aktif tertentu dalam formulasi tablet.
- ✓ Bahan tambahan/eksipien harus kompatibel dengan bahan aktif yang akan diformulasi, maka dengan pengalaman dan penelitian serta pengembangan akan diperoleh suatu formulasi yang reproduksibel.

Tes 2

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung dilakukan karena sifat zat aktif
 - A. Aliran buruk
 - B. Tahan lembab
 - C. Tidak stabil
 - D. Termolabil
 - E. Bentuk Kristal

2. Tujuan utama dari granulasi adalah untuk meningkatkan
 - A. Bobot tablet
 - B. Ukuran tablet
 - C. Laju alir
 - D. Waktu hancur
 - E. Kerenyahan

3. Bahan obat dibawah ini yang cocok dibuat dengan metoda cetak langsung adalah
 - A. Parasetamol
 - B. Asam mefenamat
 - C. Teofilin
 - D. Asetosal
 - E. Difenhidramin

4. Pada pembuatan vitamin C dengan metoda cetak langsung **tidak** boleh menggunakan bahan tambahan, yaitu
 - A. Laktosa
 - B. Amilum
 - C. Magnesium stearat
 - D. Avicel

E. HPC-LM

5. PVP mudah ditembus oleh air, sehingga sebagai pengikat sebaiknya dilarutkan dalam
- A. Alkohol
 - B. Polietilenglikol
 - C. Aseton
 - D. Metanol
 - E. Gliserol

Cocokkanlah jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes 1 yang terdapat di bagian akhir BAB ini. Hitunglah jumlah jawaban yang benar. Kemudian gunakanlah rumus berikut untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda terhadap materi yang dipaparkan pada topik 2.

Kunci Jawaban Tes

Jawaban Tes 1

1. E
2. B
3. C
4. D
5. A

Jawaban Tes 2

1. E
2. C
3. D
4. D
5. A

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. **Farmakope Indonesia, Edisi III**. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. **Farmakope Indonesia, Edisi IV**. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Ansel, Howard C. 1989. **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi Keempat**. UI – Press: Jakarta.
- Anief, M., 2000. **Ilmu Meracik Obat**. Edisi Revisi. Cetakan ke 9. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal 168-169.
- Handayana Y, 2015. Pembuatan tablet. <https://andayana.wordpress.com/info-kesehatan/pembuatan-tablet/> di unduh tgl 22 November 2017 jam 9.39
- Okto Viani, 2016. Pencetakan Tablet. <http://kampusfarmasi.blogspot.co.id/2015/09/pencetakan-tablet.html> di unduh tanggal 23 November 2017 jam 18.37
- Siregar, CJP., Wikarsa, S. 2010. **Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-dasar Praktis**. Jakarta: EGC.
- Voigh, R. 1971. **Buku Pelajaran Teknologi Farmasi**, oleh Dr..rer.nat. Soendani Noerono Soewandhi., Apt (penterjemah) dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo., Apt (Editor). Gajah Mada University press : Jogjakarta.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J,L., 1994. **Teori dan Praktek Farmasi Industri**. Edisi II. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Bab 5

ALAT CETAK DAN ALAT UJI SEDIAAN TABLET

Yetri Elisya

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, isi materi yang akan disajikan pada bab ke 5 (lima) ini akan memandu Anda untuk mempelajari tentang Alat Cetak dan Alat Uji Sediaan Tablet. Terkait dengan Alat Cetak Tablet, pembahasannya dimulai dengan memaparkan Komponen-komponen Dasar Mesin Pencetak Tablet, Macam-macam Mesin Cetak Tablet, Bentuk mesin Cetak Tablet, Fase-fase Proses Pencetakan Tablet, sampai kepada Permasalahan dalam Proses Pencetakannya. Sementara itu, dalam memaparkan materi yang terkait dengan Alat Uji Sediaan Tablet pembahasannya mencakup tentang Tahap Pengujian dan Tahap Evaluasi Sediaan Tablet.

Semua materi yang disajikan dalam bab 5 ini diharapkan dapat membekali Anda untuk dapat menggunakan alat cetak dan alat uji sediaan tablet. Oleh karena itu, cermatilah setiap bahasan-demi bahasan agar kemampuan yang diharapkan dapat diimplementasikan. Sekedar untuk mengingatkan bahwa suatu tablet dapat dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet, baik yang dilakukan secara skala lab maupun skala besar. Tablet yang dihasilkanpun dapat bermacam-macam bentuk dan ukuran. Macam-macam dan ukuran tablet tersebut dapat diatur dengan menggunakan *punc* yang sesuai.

Saudara mahasiswa, untuk memudahkan Anda mempelajari materi yang disajikan pada bab 5 ini, pembahasannya akan disajikan ke dalam 2 (dua) topik, yaitu sebagai berikut:

Topik 1: Alat cetak tablet

Topik 2: Alat uji tablet

Selanjutnya, setelah Anda selesai mempelajari materi yang disajikan pada bab 5 ini diharapkan dapat:

6. menjelaskan macam-macam alat pencetak tablet
7. menjelaskan metoda atau cara pengujian massa tablet
8. menjelaskan metoda atau cara pengujian sediaan tablet

Sebagai seorang yang nantinya berkecimpung atau menekuni profesi tenaga teknis kefarmasian tentu materi yang disajikan ini sangat penting buat Anda agar pada saat menggunakan alat pencetak tablet tidak melakukan kesalahan yang fatal. Selain itu, pada saat melaksanakan pengujian sediaan tablet menggunakan alat uji yang ada tidak timbul keraguan terhadap penggunaan alat ujinya. Oleh karena itu, agar Anda berhasil dengan baik dalam mencapai target atau kompetensi yang diharapkan, ikutilah saran atau petunjuk belajar sebagai berikut:

6. Bacalah setiap uraian dengan cermat, teliti, dan tertib sampai Anda memahami pesan, ide, dan makna yang disampaikan.
7. Lakukanlah diskusi dengan teman-teman sejawat dalam mengatasi bagian-bagian yang belum Anda pahami.
8. Kerjakan semua soal yang terdapat pada latihan dan tes dengan disiplin tinggi.
9. Perbanyak pula membaca dan mengerjakan soal-soal dari sumber lainnya, seperti yang direferensikan dalam bab 5 ini.
10. Jangan lupa, tanamkan dalam diri Anda bahwa Anda akan berhasil dan buktikanlah bahwa Anda memang berhasil.

Topik 1

Alat Cetak Sediaan Tablet

Saudara mahasiswa, seberapa pentingkah untuk Anda mempelajari alat cetak untuk pembuatan tablet dan mengapa Anda harus mempelajarinya? Pertanyaan ini sebaiknya harus Anda renungkan. Mengapa demikian? Baik, tentu Anda sepakat bahwa semua itu terkait dengan profesi Anda sebagai tenaga tehnik kefarmasian yang saatnya nanti melaksanakan tugas profesinya. Jadi memang penting sekali buat Anda mempelajari bagaimana menggunakan alat cetak sediaan tablet. Seperti yang dijelaskan dalam bab-bab sebelumnya bahwa tablet dibuat dengan jalan mengempa campuran zat aktif dan eksipien, baik yang dibuat menjadi granul terlebih dahulu maupun tidak. Semua proses pembuatannya dilakukan pada mesin pencetak tablet. Jadi, untuk mencetak tablet tentu Anda harus mengetahui dengan pasti cara menggunakan mesin cetak agar tablet yang dihasilkan nanti dengan persyaratan terutama menurut Farmakope Indonesia.

Sediaan tablet juga terdapat dalam berbagai ragam bentuk, ukuran, bobot, kekerasan, dan ketebalan. Umumnya bentuk tablet berbentuk bundar dengan permukaan datar. Namun demikian, bentuk tablet yang telah diproduksi oleh beberapa pabrik ada yang didesain khusus, seperti: kaplet, segitiga, lonjong, segi empat, dan segi enam. Hal ini hanya dimaksudkan membedakan produknya terhadap produk pabrik lainnya. Jika Anda perhatikan bahwa berbagai macam bentuk tablet tersebut dihasilkan dengan membuat *punch* dan lubang kempa cetakan yang di desain secara khusus.

Selanjutnya, kita akan bahas seputar alat cetak sediaan tablet yang menjadi salah satu topik utama dalam bab 5 ini.

Komponen Dasar Mesin Pencetak Tablet.

Saudara mahasiswa, secara umum komponen dasar mesin pencetak tablet menurut Fathur (2014) mencakup komponen-komponen:

1. *Hopper* (corong pengisi)

Hopper adalah tempat untuk menyimpan dan memasukkan granulat dan kemudian mengalirkan granul untuk dikempa. Bagian bawah *hopper* disebut sepatu pengisi yang mengandung bahan yang akan dibuat tablet. Sepatu pengisi ini bergerak di atas piring ruang cetak. Saat mesin dijalankan, dasar dari sepatu pengisi sebagian dipotong. Dengan demikian, massa tablet pada gerakan ke depan dapat meluncur dari corong ke dalam ruang cetak. Saat maju ke depan sepatu pengisi mendorong sekaligus tablet yang terbentuk pada pencetakan sebelumnya di atas sebuah jalan penyalur

2. *Die*

Die adalah tempat granul yang akan di cetak dan juga yang menentukan ukuran dan bentuk tablet

3. *Punch* atas

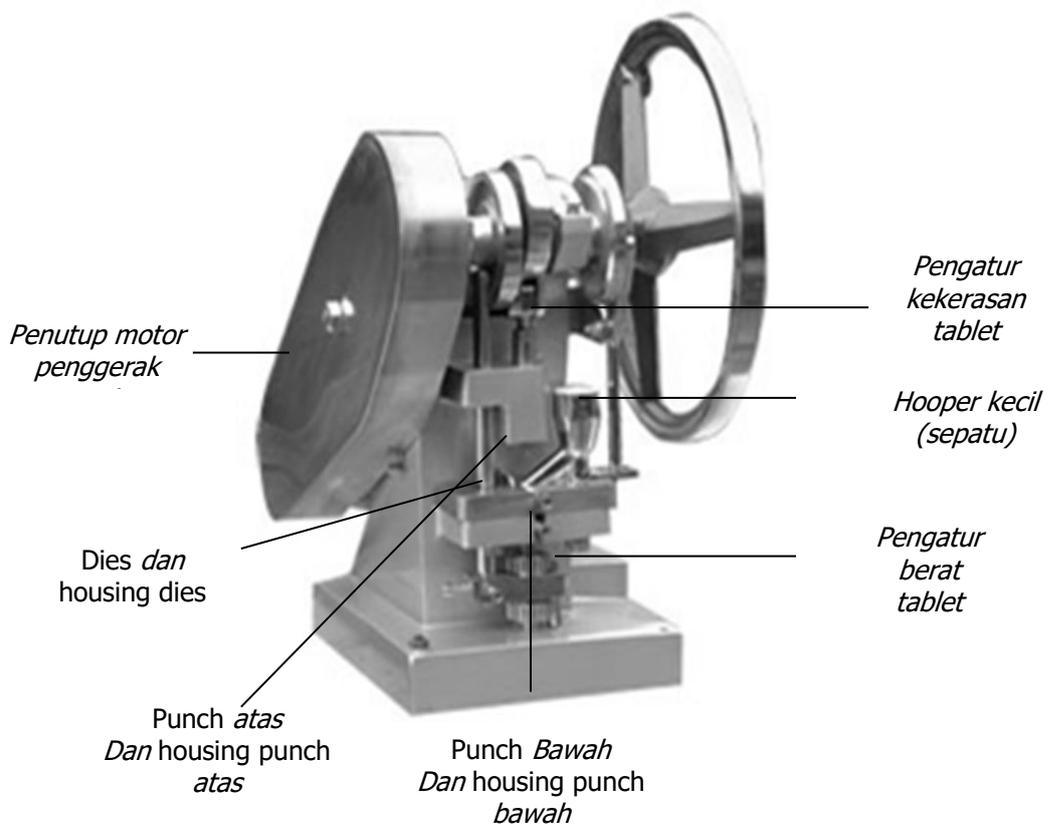
Punch atas adalah alat untuk mengempa granul yang telah berada di *die*. Saat mesin dijalankan, *punch* atas meluncur ke dalam ruang cetak dan mendorong serbuk bersama-sama, kemudian mencetaknya menjadi tablet. Tebal tablet, kekompakan, dan kilau dari hasil pencetakan tablet tersebut tergantung dari *punch* atas dan tekanannya. Kedalaman dan kuatnya tekanan dapat diatur.

4. *Punch* bawah

Punch bawah adalah alat untuk mengeluarkan tablet yang telah dicetak. *Punch* bawah dijumpai di bagian dalam ruang cetak, yaitu yang membatasi ruang pengisian ke bawah. Selama pencetakan *punch* bawah membentuk tempat lawan (hanya pada mesin-mesin yang lebih besar juga terlibat pada aksi pencetakan). Setelah pencetakan selesai, *punch* bawah akan mengarah ke atas dan dengan demikian membawa tablet ke sisi atas ruang cetak, dimana tablet ini didorong kesamping. Pada saat yang bersamaan *punch* bawah jatuh kembali ke posisi semula dan kemudian ruang cetak siap untuk pengambilan pengisian selanjutnya.

Saudara mahasiswa, ada yang perlu Anda ketahui bahwa seluruh pengempaan dilakukan oleh *punc* atas.

Gambar 1 berikut ini merupakan alat atau mesin pencetak tablet yang komponen-komponen dasarnya telah dijelaskan.



Macam-macam mesin cetak tablet

Voight (1995), menginformasikan kepada kita bermacam-macam mesin pencetak tablet yang pernah digunakan untuk memproduksi tablet dalam industri farmasi. Mesin-mesin pencetak tablet yang dimaksud adalah sebagai berikut:

1. Mesin cetak tunggal (*exzenter/single punch*)

Karakteristik yang menonjol pada mesin cetak ini adalah bahwa ruang cetak diam dan corong pengisi bergerak. Corong pengisi meluncur kesana kemari di atas ruang cetak dan mendukung untuk pengisian yang baru di ruang cetak secara tetap. Pada mesin cetak ini hanya melibatkan punch atas. Tekanan berlangsung mendadak, sehingga tablet-tablet yang dihasilkan berbentuk khas. Bagian bawah dan bagian tablet menunjukkan kekerasan yang tidak sama. Akibat gerakan sepatu pengisi yang tersendat-sendat. Pada granulat dengan bentuk tidak seragam dapat terjadi suatu pemisahan parsial yang menyebabkan granulat berupa butiran kecil terkumpul pada bagian bawah sepatu pengisi. Kondisi inipun dapat menyebabkan variasi bobot. Mesin tunggal ini biasanya digunakan dalam apotik dan pusat-pusat obat galenika, karena mudah digunakan dan lagi pula harganya cukup terjangkau. Bila menggunakan *punch* ganda menghasilkan tablet menjadi berlipat. Jenis

lain mesin tunggal ini dapat menghasilkan 4000 tablet/jam. Namun demikian, mesin cetak tunggal ini sudah tidak diproduksi lagi.

2. Mesin cetak dengan tangan

Mesin ini biasanya digunakan pada perusahaan kecil, Adanya tekanan untuk pencetakan dibangkitkan melalui masa yang berayun. Melalui eksploitasi kelambanan dari masa yang berayun, pada gaya yang rendah dibangkitkan suatu gaya pencetakan tinggi. *Punch* bawah duduk di atas sebuah baji pengangkat yang memungkinkan volume ruang pengisian ruang cetak dapat diatur. *Punch* bawah sekaligus berlaku sebagai tempat lawan dan melaksanakan pendorongan keluar dengan penekanan. Tekanan pencetakan berlangsung mendadak, kaku, dan oleh karenanya dibangkitkan secara manual. Dari proses seperti itu dihasilkan kesalahan pencetakan tablet. Tablet menjadi retak dan dapat terjadi penyimpangan bobot.

3. Mesin cetak *rotary*

Disain mesin cetak *rotary* maupun cara operasionalnya sangat berbeda sekali dengan mesin cetak tunggal apalagi dengan mesin cetak yang menggunakan tangan. Mesin cetak *rotary* ini dilengkapi dengan meja *die* yang bundar yang memiliki beberapa *dies* didalamnya disertai satu set *punch* yang jumlahnya sesuai dengan *dies* yang ada pada meja tersebut. Pada mesin ini sepatu pengisi dalam keadaan diam, sedangkan ruang cetaknya bergerak. Mesin ini berupa suatu piringan bundar horizontal memuat sejumlah ruang cetak. Mesin tablet yang kecil memiliki 3 – 5 ruang cetak. Namun demikian, pada umumnya mempunyai jumlah yang besar (misalnya 12 – 16). Untuk setiap ruang cetak memiliki sebuah *punch* atas dan *punch* bawah. Melalui pemutaran piringan horizontal, ruang-ruang cetak dengan *punch*nya berturut-turut dibawa kedalam posisi pengisian di bawah sepatu pengisi. Massa tablet disorong bersama dari atas dan bawah kemudian dibentuk menjadi tablet. Kekerasan bagian atas dan bagian bawah tablet adalah sama.

Sekarang ini, mesin pencetak tablet umumnya terdiri dari 2 (dua) macam bentuk, yaitu berupa mesin *single punc* dan mesin *rotary*. Perbedaan prinsip kerja antara kedua mesin pencetak tablet tersebut menurut Okto Viani (2015) dapat dijelaskan sebagai berikut.

1. *Single Punch*

- a. Pengaturan tekanan berdasarkan pada kedudukan maksimum bawah *punch* atas
- b. Pengaturan tekanan maupun bobot tablet baru dapat dilakukan pada saat mesin tidak berjalan.
- c. Mampu memproduksi 5100/jam diameter 22,23 mm dan tebal 17,8 mm.

2. *Rotary*

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

- c. Mampu memproduksi 800/menit diameter 12,7 dengan tebal 17,8-50,8 mm



Gambar 2. Mesin *single punch*



Gambar 3. Mesin tablet *Rotary*



Gambar 4. Bentuk-bentuk *punch* dan *dies*

Fase-fase dalam proses pencetakan tablet

Fase-fase dalam proses pencetakan tablet saat menggunakan mesin pencetak tablet menurut Voight (1995) dapat dijelaskan sebagai berikut.

- ✓ **Fase 1:** Pengisian *die* dengan granul
Punch atas dan *punch* bawah seperti halnya sepatu pengisi berada pada posisi awal. Serbuk atau granul-granul dialirkan dari *hopper* masuk ke dalam *die* (aliran sesuai grafitasi). Sementara itu, ruangan cetak diisi dengan massa tablet.
- ✓ **Fase 2:** Pencetakan Granul
Punch atas meluncur ke dalam ruang cetak dan mencetak tablet. Pada tahap ini, *hopper* akan kembali pada tempatnya dan *punch* atas akan turun mengempa granul menjadi tablet.
- ✓ **Fase 3:** Pengeluaran Tablet
Punch atas bergerak keposisi semula. Sementara itu, *punch* bawah meluncur ke atas dan membawa tablet ke atas pinggiran ruang cetak
- ✓ **Fase 4:** Pencetakan selanjutnya
Sepatu pengisi bergerak maju dan mendorong tablet di atas jalan penyalur. *Punch* bawah jatuh kembali ke posisi semula. Secara bersamaan massa tablet meluncur untuk pencetakan selanjutnya dari sepatu pengisi ke dalam ruangan cetak.

Permasalahan selama proses pencetakan tablet

Saudara mahasiswa, perlu Anda ketahui bahwa pada proses pembuatan tablet secara rutin menurut Siregar (2010) dan Lachman (1989), dapat terjadi masalah-masalah yang dapat muncul. Kadang sumber-sumber permasalahan terjadi pada formulasi, alat pencetakan atau

kombinasi kedua permasalahan tersebut selama proses pencetakan tablet secara umum. Permasalahan yang dimaksud seperti berikut ini.

1. *Capping* dan Laminasi

Capping adalah pemisahan sebagian atau keseluruhan bagian atas atau bawah tablet dari badan tablet. Dalam hal ini tablet lepas. Sementara itu, laminasi adalah pemisahan tablet menjadi dua bagian atau lebih. Dalam hal ini tablet belah. Permasalahan pada proses ini dapat kita lihat setelah satu jam atau satu hari dari masa pembuatan.

Penyebab terjadinya *capping* dan laminasi adalah sebagai berikut.

- a. Terjeratnya udara di antara partikel-partikel atau granul yang masuk ke lubang kempa selama pukulan kempa dan tidak lolos sampai tekanan kempa dibebaskan dan kemudian memuai ketika tekanan dibebaskan.
- b. Perubahan bentuk formulasi selama dan setelah mengalami pengempaan.
- c. Kurangnya kohesi cenderung terjadi pada proses granulasi yang terlalu kering
- d. Kandungan fines yang terlalu banyak.
- e. Pada alat cetak, permukaan *punch* yang cekung atau sisi miring secara berangsur membelah ke dalam dan membentuk cakar yang dapat menarik mahkota tablet.
- f. Penyetelan mesin tablet yang tidak benar.
- g. Lubang kempa menjadi aus sehingga menimbulkan seperti cincin dalam area pengempaan.

Saudara mahasiswa, masalah *capping* dan laminasi ini sebenarnya dapat diatasi. Bagaimana cara mengatasinya? Langkah-langkah berikut dapat kita jadikan acuan untuk mengatasi masalah *capping* dan laminasi tersebut, yaitu:

- a. Menyemprot granul dengan air atau campuran air-gliserin (bila granul tidak cukup lembab).
- b. Mengganti prosedur granulasi.
- c. Mengeringkan kembali granul (bila granul terlalu lembab).
- d. Meningkatkan jumlah pengikat atau melakukan regranulasi dengan pengikat yang lebih sesuai.
- e. Menambahkan pengikat kering, misalnya amilum terpragelatinasi, gom arab, serbuk sorbitol, PVP, silika hidrofilik atau serbuk gula.
- f. Meningkatkan jumlah atau mengganti lubrikasi atau mengurangi lubrikasi.
- g. Mengurangi diameter *punch* atas sebesar 0,0005 – 0,002 inci. Kondisi ini tentu tergantung pada ukuran
- h. Menggunakan *punch* yang lebih sempit atau kecil (jika terdapat udara berlebihan dalam granul).

2. *Binding* (Pelekatan)

Binding adalah kondisi dimana proses pengeluaran tablet ke luar dari lubang kempa mengalami kesulitan. Masalah ini disebabkan oleh lubrikasi yang tidak cukup, sehingga hal-hal berikut ini:

- ✓ Bunyi keras pada mesin
- ✓ Tablet kopak, jelek, sisi tablet kasar, dan kadang-kadang hitam

Sama hal seperti yang terjadi terhadap masalah *capping* dan laminasi, permasalahan bindingpun sebenarnya dapat diatasi. Untuk mengatasi masalah *binding* dapat dilakukan dengan cara berikut.

- a. Meningkatkan lubrikasi.
- b. Menggunakan lubrikan yang lebih efisien dan tepat. Misalnya pada pembuatan tablet asetosal dengan Mg stearat akan lengket. Seharusnya yang digunakan asam stearat (yang mikronize karena fungsi lubrikan adalah antar partikel sehingga kalau halus akan terselimuti oleh lubrikan).
- c. Menyempurnakan distribusi lubrikasi dengan pengayakan melalui saringan pengayak mesh no.30 dan mencampur dengan sebagian debu (*fines*) yang diayak dari granulasi.
- d. Mengurangi ukuran granul.
- e. Meningkatkan kandungan lembab dari granul.
- f. Mengempa pada suhu dan atau kelembaban yang lebih rendah.
- g. Menggunakan lubang kempa yang dipersempit.
- h. Kandungan air (aspek kadar air) tinggi akan menyebabkan penempelan pada *die*. Sedangkan kadar air rendah dapat menyebabkan laminasi atau *capping*. Cara mengatasi masalah ini tentu dengan mengurangi jumlah air tetapi jangan sampai berada di bawah optimum. Jika terjadi sampai berada di bawah optimum, kemungkinannya tablet menjadi kurang baik. Selanjutnya, jika sudah diketahui jumlah pembasah yang paling baik, maka agar pembasahnya pas dapat dilakukan dengan menambahkan pembasah ke dalam larutan pengikat, yaitu bahan pembantu yang tidak menguap tetapi basah. Contoh Propilen glikol atau gliserin.
- i. Jika terjadi lengket mungkin karena disebabkan *punch* dan *die* kondisinya sudah rusak. Sebab, jika terjadi kecacatan pada *punch*, maka akan melekat sehingga ratakan *punch* dan *die*.

Pada masalah binding ini, bila zat aktif mempunyai titik leleh sangat rendah, maka akan mengalami kesulitan dalam masalah pencetakan. Contoh zat aktif yang mempunyai titik leleh sangat rendah adalah: Ibuprofen, Gliseril guaiakolat, dan Siprofloksasin (Antibiotik turunan Imidazol). Oleh karena itu, terhadap zat-zat aktif yang seperti itu penanganannya dapat dilakukan seperti cara berikut.

- ✓ Pencetakan diusahakan pada suhu rendah dan humiditas rendah. Mengapa demikian? Tentunya kita sepakat bahwa untuk zat aktif dengan titik leleh rendah

atau terjadi campuran eutektik, maka zat campuran eutektik semakin mudah menyerap air. Contoh: campuran ampisilin dengan asam klavulanat. Pada pencampuran ini, asam klavulanat mudah hancur dengan kelembaban dan temperatur yang tinggi. Oleh karena itu, pembuatannya dilakukan dalam suhu dan RH yang rendah.

- ✓ Penggantian bahan pengisi. Bahan pengisi dipilih dengan titik leleh tinggi dan dapat mengadsorpsi, seperti SiO_2 dan aerosil (adsorben). Penambahan aerosil pada tablet akan menyebabkan penampilan tablet akan terlihat bagus, jernih, dan mengkilat. Namun demikian, waktu hancur semakin menjadi panjang.

3. *Sticking*

Sticking adalah kondisi dimana permukaan tablet tumpul, tergores, atau berbintik. Hal ini terjadi dikarenakan adanya proses pengeringan yang tidak memadai atau granulasi yang dilubrikasi sehingga permukaan tablet melekat pada permukaan *punch*. Kondisi ini makin lama makin memburuk dan dapat menyebabkan sumbing pada pinggir tablet serta menyebabkan tepi tablet menjadi kasar.

4. *Picking*

Picking adalah suatu bentuk dari *sticking* ketika bagian kecil granul melekat pada permukaan *punch* dan bertambah setiap putaran mesin tablet. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya lubang pada permukaan tablet.

5. *Filming*

Filming adalah bentuk lambat dari *picking* dan sebagian besar karena kelembaban yang berlebihan dalam proses granulasi, suhu tinggi atau hilangnya permukaan *punch* yang terpoles karena aus.

6. *Mottling* (bercak-bercak)

Motling adalah keadaan dimana distribusi warna tablet tidak merata dan pada permukaan tablet terdapat bagian-bagian yang terang dan gelap. Penyebab dari terjadinya masalah ini adalah:

- a. Zat aktif yang warnanya berbeda dengan zat penambah tablet atau suatu zat aktif yang hasil penguraiannya berwarna.
- b. Zat warna dapat memecahkan persoalan *mottling*, tetapi dapat menimbulkan masalah lain. Zat warna dapat menyebabkan *mottling* dengan bermigrasi ke permukaan granul selama proses pengeringan. Untuk mengatasi masalah tersebut dapat mengganti sistem pelarut, pengikat, menurunkan suhu pengeringan atau membuat partikel yang lebih kecil. Pemberian zat warna pada metoda cetak langsung dapat menyebabkan *mottling* bila zat warna tersebut tidak terbagi rata, atau bila ukuran partikelnya terlalu besar.

7. *Chipping*

Chipping adalah kondisi atau keadaan dimana bagian bawah tablet terpotong.

8. *Cracking*

Cracking adalah kondisi atau keadaan dimana tablet pecah. Pecahnya tablet ini lebih sering terjadi di bagian atas-tengah.

9. Variasi bobot tablet.

Bobot tablet ditentukan oleh jumlah granul dalam lubang kempa sebelum sediaan tablet dikempa. Oleh karena itu, setiap hal yang dapat mengubah proses pengisian lubang kempa dapat merubah bobot tablet dan menimbulkan variasi bobot.

Penyebab adanya variasi dari bobot tablet adalah:

- a. Aliran granul kurang baik.
- b. Distribusi ukuran granul yang tidak tepat. Akibatnya mungkin saja timbul porositas tinggi yang tidak dapat menjamin keseragaman bobot karena adanya distribusi baru pada saat pencetakan.
- c. Sistem pencampuran yang tidak benar, sehingga mesin harus terkunci baik terutama pons bawah karena dapat berubah-ubah sehingga bobot berbeda-beda.

Kejadian adanya variasi terhadap bobot tablet dapat diatasi dengan cara berikut ini.

- ✓ Perbaiki atau ulangi proses pembuatan granul yaitu dengan memperbaiki ukuran granul, pengikat, proses granulasi, dan perbaiki pencampuran massa cetak.
- ✓ Validasi mesin tablet yaitu dengan perbaiki mesin tablet
- ✓ Kecepatan aliran dapat menyebabkan bobot tablet yang berbeda-beda. Penyebab kecepatan aliran: kandungan air tinggi sehingga adhesivitas tinggi dan aliran menjadi kurang, porositas tinggi, udara terjebak banyak karena *fines* dan pengikat yang tidak cocok atau kurang. Jumlah *fines* meningkat, porositas meningkat, dan aliran tidak baik.

10. Variasi keseragaman kandungan

Buruknya keseragaman kandungan diakibatkan oleh hal-hal berikut ini, yaitu:

- a. Aliran granul yang jelek
- b. Pencampuran pregranulasi tidak benar, maka tentukan dulu homogenitas zat aktif dalam granul (di pabrik)
- c. Kadar *fines* tinggi maka porositas tinggi (bobot berbeda-beda)
- d. Kandungan air yang tinggi sehingga aliran kurang baik
- e. Kondisi mesin tidak benar.

Untuk mengatasi terjadinya variasi terhadap keseragaman kandungan dapat dilakukan dengan cara-cara berikut ini.

- a. Perbaiki ukuran granul meliputi pencampuran, perubahan pengikat, dan granulasi.
- b. Kalibrasi mesin.

Saudara mahasiswa, dalam mengatasi masalah-masalah tersebut, diperlukan pengetahuan yang mendalam mengenai proses granulasi dan mengenai mesin tabletnya itu sendiri. Hal ini diperoleh hanya melalui studi atau pengalaman yang lama. Masalah-masalah yang diuraikan di atas baru sedikit dari masalah dalam pembuatan tablet, yang dihadapi dalam proses produksi oleh seorang farmasis. Ketika teknologi dikembangkan, akan timbul masalah baru.

Begitu pula halnya dengan mesin tablet, masalah-masalah yang dikarenakan mesin pada proses pembuatan tablet dapat dicegah melalui keteraturan dan ketelitian perawatan mesin-mesin tablet dan perkakasnya, karena itu kondisi mesin tablet yang baik dapat digunakan dari mesin diperpanjang dan gangguan-gangguan dapat dihindari. Pembersihan dari bagian-bagian mesin dan peralatan lainnya penting setelah selesainya setiap proses pencetakan tablet. Punch dapat dilepaskan, sisa lekatan massa tablet dihilangkan secara cermat dengan kain wol. Bahan yang melekat erat dapat dihilangkan dari punch, die dan ruang cetak dengan mesin penyedot debu. Setelah pengeringan yang cermat, akhirnya bagian-bagian dilemaki dengan lemak bebas asam dan tidak berbau (dapat menggunakan Vaselin atau Parafin cair). Penyimpanan punch dapat dilakukan dalam kertas lemak. Bahaya karatnya punch dan bagian mesin banyak dianggap remeh. Tidak hanya kelembaban dapat menyebabkan pengkaratan yang cepat, melainkan dalam banyak hal. Awal pengkaratan pada bagian yang tidak dilemaki dapat terbentuk dalam beberapa jam.

Latihan

Supaya Anda lebih memahami materi tentang proses formulasi tablet, kerjakan soal-soal latihan berikut ini.

1. Sebutkan fungsi dari komponen dasar mesin pencetak tablet!
2. Jelaskanlah macam-macam mesin pencetak tablet!
3. Fase-fase apa saja yang ada dalam proses pencetakan sediaan tablet? jelaskan!
4. Bagaimana cara mengatasi terjadinya *capping* dan laminasi pada proses pencetakan tablet?
5. Bagaimana melakukan pemeliharaan mesin tablet setelah penggunaan pencetakan tablet?

Petunjuk jawaban latihan

Untuk membantu Anda agar dapat mengerjakan soal-soal latihan tersebut dengan benar, silakan pelajari kembali paparan materi yang mengulas tentang:

- ✓ Komponen-komponen mesin tablet dan macam-macam mesin tablet.
- ✓ Fase-fase dalam proses pencetakan tablet.

- ✓ Permasalahan dalam proses pencetakan tablet.
- ✓ Pemeliharaan mesin cetak tablet.

Ringkasan

- ✓ Tablet di buat dengan jalan mengempa campuran zat aktif dan eksipien, baik yang dibuat menjadi granul terlebih dahulu maupun tidak, pada mesin pencetak tablet.
- ✓ Komponen dasar mesin pencetak tablet yaitu: *hopper*, *die*, *punch* atas dan *punch* bawah.
- ✓ Sediaan tablet juga terdapat dalam berbagai ragam bentuk, ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan. Berbagai macam bentuk tablet tersebut dihasilkan dengan membuat *punch* dan lubang kempa cetakan yang di desain secara khusus.
- ✓ Mesin tablet dapat berupa mesin cetak tunggal, mesin cetak tangan, dan mesin cetak rotary.
- ✓ Terdapat 4 (empat) fase dalam proses pencetakan tablet yaitu: pengisian die dengan granul, pencetakan granul, pengeluaran tablet, dan pencetakan selanjutnya.
- ✓ Pada pencetakan tablet terdapat beberapa permasalahan diantaranya: *capping* dan laminasi, *binding*, *sticking*, *picking*, *filming*, *mottling*, *chipping*, *cracking*, variasi berat, dan variasi kandungan.

Tes 1

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Pada umumnya bentuk dari sediaan tablet berupa
 - A. Segiempat
 - B. Bundar
 - C. Kotak
 - D. Segilima
 - E. Persegi
2. Tempat granul akan dicetak disebut dengan istilah
 - A. *Hopper*
 - B. *Die*
 - C. *Punch* atas
 - D. *Punch* bawah
 - E. *Stamp*
3. Keseluruhan proses pencetakan tablet dilakukan oleh
 - A. *Hopper*

- B. *Die*
 - C. *Punch* atas
 - D. *Punch* bawah
 - E. *Stamp*
4. Mesin cetak yang digunakan pada perusahaan kecil dan proses kerjanya mengandalkan tekanan pencetakan yang dibangkitkan melalui massa berayun disebut mesin cetak
- A. Tunggal
 - B. Ganda
 - C. Tangan
 - D. Ayun
 - E. Rotary
5. Masalah yang terjadi dalam pengeluaran tablet ke luar dari lubang kempa yang disebabkan oleh lubrikasi yang tidak cukup disebut
- A. *Capping*
 - B. Laminasi
 - C. *Cracking*
 - D. *Mottling*
 - E. *Binding*

Cocokkanlah jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes 1 yang terdapat di bagian akhir BAB ini. Hitunglah jumlah jawaban yang benar. Kemudian gunakanlah rumus berikut untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda terhadap materi yang dipaparkan pada topik 1.

Topik 2

Alat Uji Sediaan Tablet

Saudara mahasiswa, untuk melakukan pengujian terhadap suatu produk sediaan tablet yang dihasilkan dilakukan secara 2 (dua) tahapan, yaitu tahap evaluasi sediaan granul (massa cetak) dan tahap evaluasi sediaan bobot. Berikut ini adalah penjelasan secara panjang lebar mengenai dua tahapan tersebut untuk melakukan pengujian terhadap produk sediaan tablet.

A. Tahap pertama: Evaluasi sediaan granul/massa cetak

Granul/massa cetak ini harus diuji terlebih dahulu sesuai dengan persyaratannya. Serangkaian kegiatan untuk melakukan uji untuk granul/massa cetak ini meliputi: uji waktu air, persen kompresibilitas, dan uji kadar lembab.

1. Uji Waktu Alir

Sifat-sifat mengalir suatu bahan dihasilkan dari banyak gaya. Partikel-partikel padat saling tarik-menarik dan gaya yang bekerja antara partikel bila mereka berhubungan terutama gaya permukaan. Gaya gesekan, gaya tegangan permukaan, dan gaya mekanik yang disebabkan oleh saling menguncinya partikel yang bentuknya tidak teratur. Sementara itu, gaya elektrostatis dan gaya kohesi dapat mempengaruhi sifat mengalir dari zat padat. Granul-granul yang diperoleh dari granulasi basah, gaya gesekan umumnya lebih menonjol daripada gaya kohesi (Lachman, dkk., 1994). Syarat yang ditetapkan adalah untuk 10 gram massa massa tidak lebih dari 1 detik (Aulton, M.E. 1988). Tabel 1 berikut memperlihatkan syarat waktu air yang telah ditentukan untuk uji granul/massa cetak.

Tabel 1. Syarat Waktu Alir

Nilai	Gambaran Alir
> 10	Mengalir bebas
4-10	Mudah mengalir
1,6-4	Kohesif
< 1,6	Sangat kohesif

Sumber : Aulton, M.E. 1988

Alat yang digunakan untuk melakukan metoda uji waktu alir adalah dengan metoda corong seperti yang terlihat pada gambar 5 berikut. Dalam gambar tersebut, corong dipasangkan pada statif yang ditempatkan dengan ketinggian tertentu.



Gambar 5. Alat uji waktu alir granul

Untuk melakukan uji waktu air menggunakan alat yang dikatakan sebagai metoda corong dilakukan dengan cara adalah berikut.

- a. Timbang 100 gram granul yang sudah ditambahkan komponen luar (granulasi basah) atau massa cetak (cetak langsung).
- b. Masukkan kedalam corong dengan ukuran tertentu yang bagian bawahnya (yaitu kran) tertutup.
- c. Siapkan *stopwatch*. Alat dijalankan dengan membuka kran, kemudian catat waktu yang diperlukan seluruh granul untuk melalui corong tersebut dengan menggunakan *stopwatch* tersebut.
- d. Waktu alir granul yang baik adalah jika waktu yang diperlukan kurang lebih atau sama dengan 10 detik untuk 100 gram granul. Dengan demikian kecepatan alir yang baik adalah tidak lebih besar dari 10 gram/detik.
- e. Dapat pula menggunakan granul 25 gram. Jika menggunakan 25 gram granul, maka waktu alir granul adalah 2,5 detik.

2. Persen Kompresibilitas

Kerapatan granul dapat mempengaruhi kompresibilitas, porositas tablet, kelarutan, dan sifat-sifat lainnya. Granul yang keras dan padat memerlukan kompresi yang lebih besar untuk menghasilkan kohesi yang kompak, seperti tablet-tablet yang berpenampilan dapat diterima yang bebas dari granul. Beban kompresi yang tinggi sebaiknya mempunyai potensi untuk meningkatkan disintegrasi tablet dan waktu melarut obat. Walaupun

tabletnya segera hancur, makin keras, dan makin rapat granul akan melarut lebih lambat. Makin keras dan rapat granul itu akan makin kurang regas (Lachman, dkk. 1994).

Kerapatan *bulk* adalah ukuran yang digunakan untuk menyatakan segumpalan partikel atau granul. Volume gumpalan dapat ditentukan dengan alat seperti gelas ukur yang ditancapkan di atas alat pengetuk mekanik yang mempunyai cara pemotong yang berputar. Sejumlah berat tertentu ditambahkan hat-hati ke dalam silinder dengan bantuan corong. Volume awal dicatat, kemudian di ketuk-ketuk sampai tidak terjadi lagi pengurangan volume. Harus digunakan sejumlah ketukan yang cukup menjamin hasil pengulangan yang sama dari bahan yang ingin diperiksa. Dari kerapatan *bulk* dapat diperoleh persen kompresibilitas di bawah ini.

$$\% \text{ kompresibilitas} = \frac{V_0 - V_1}{V_1} \times 100 \%$$

Keterangan :

V_0 = Volume awal granul

V_1 = Volume granul setelah diketukkan

Secara teori makin meningkat kemampuan untuk dikempanya suatu serbuk atau granul, makin kurang daya mengalirnya. Sebaliknya makin berkurang kemampuan untuk dikempa, makin besar daya mengalirnya. Granul kecil lebih dapat membentuk massa yang lebih kompak daripada granul besar (Lachman, dkk, 1994). Tabel 2 berikut memperlihatkan syarat kompresibilitas granul/massa cetak.

Tabel 2. Syarat Kompresibilitas

Index Carr's (% Kompresibilitas)	Type of Flow (Kriteria Aliran)
5 -12	Baik Sekali
12 -16	Baik
18 – 21	Cukup
23 – 35	Buruk
35 – 38	Sangat Buruk
> 40	Sangat-sangat Buruk

Sumber : Aulton, M.E., 1988.

Alat yang digunakan untuk melakukan presen kompresibilitas terhadap granul/massa cetak adalah berupa *Jouling tester (Tapped density tester)* seperti yang terlihat pada gambar 6 berikut.



Gambar 6. Alat uji kompresibilitas.

Pengukuran lain dari sebuk yang bebas mengalir adalah kompresibilitas yang dihitung dari kerapatan granul, yaitu dengan memasukkan sejumlah tertentu granul kedalam gelas ukur. Adapun cara melakukannya menurut Lachman (1994), adalah sebagai berikut.

- a. Masukkan granul ke dalam gelas ukur sebanyak 100 ml.
- b. Pasang gelas ukur pada alat.
- c. Volume awal dicatat, kemudian ketuk atau hidupkan alat sampai tidak terjadi pengurangan volume.
- d. Catat volume akhir.
- e. Selanjutnya dihitung persen kompresibilitasnya

3. Uji Kadar lembab

Uji terhadap kadar lembab ini dikhususkan untuk granulasi basah. Penentuan kelembaban terhadap granul ini sangat diperlukan. Selanjutnya, untuk menentukan kandungan air didalam bahan padat dapat digunakan metode cara timbang-pengeringan. Cara ini berdasarkan atas perbedaan berat zat, dimana yang paling sederhana, bahan yang akan dikeringkan (granulat) ditimbang sebelum dan sesudah pengeringan (misalnya di dalam lemari pengering) dan selisihnya adalah kandungan air (%) (Lachman, dkk, 1994). Persyaratan kadar air adalah kurang dari 2 – 4 % (Farmakope Indonesia, 1979).

Dari uji kadar lembab dapat diperoleh persen kelembaban di bawah ini :

$$\% \text{ kadar lembab} = \frac{W_0 - W_1}{W_1} \times 100 \%$$

Keterangan :

W_0 = Bobot granul awal

W_1 = Bobot setelah pengeringan

Alat yang digunakan untuk melakukan uji kadar lembab terhadap granul/massa cetak adalah berupa *Oven* seperti yang terlihat pada gambar 7 berikut.



Gambar 7. Alat Oven.

Uji kadar lembab dilakukan untuk melihat kelembaban granul pada metoda granulasi basah. Adapun cara melakukannya adalah sebagai berikut.

- a. Timbang 5 gram granul yang sudah kering.
- b. Siapkan oven dengan suhu 105°C.
- c. Masukkan ke dalam cawan porselen dan dipanaskan pada suhu 105°C selama 2 jam, kemudian timbang granul sampai bobot tetap (konstan).
- d. Hitung selisih bobot. Selisih bobot itu adalah persentasenya

Saudara mahasiswa, untuk melakukan uji kadar lembab terhadap granul (granulasi basah) dapat juga dilakukan menggunakan alat yang bernama *Moisture Analyzer*. Gambar 8 berikut memperlihatkan alat untuk melakukan uji kadar lembab terhadap granul yang berupa *Moisture Analyzer*.



Gambar 8. *Moisture Analyzer-Boeco BM035*

Melakukan uji kadar lembab terhadap granul dengan menggunakan alat ini ternyata pengukuran kelembabannya memiliki keuntungan dibandingkan menggunakan metoda pemanasan dengan oven. Keuntungan yang dimaksud diantaranya adalah:

- ✓ Waktu pengukuran lebih cepat.
- ✓ Cara penggunaan alat lebih mudah.
- ✓ Dapat mengurangi kesalahan pada penimbangan granul, karena pada alat ini dapat terbaca berat dari sampel.

Adapun cara melakukan uji kadar lembab menggunakan alat ini adalah sebagai berikut.

1. Sambung kabel listrik dan hidupkan alat dengan menekan tombol power.
2. Tunggu selama 30 menit sebelum memulai pengujian.
3. Atur parameter dengan cara:
 - a. Pilih “PRG” dengan menekan tombol panah, kemudian tekan *enter*.
 - b. Atur suhu pemanasan dengan menekan tombol panah kemudian tekan *enter*.
 - c. Atur waktu pengujian menjadi “0” (*Mode otomatis*).
 - d. Pilih tampilan hasil pengujian menjadi %M dengan menekan panah kemudian tekan *enter*.
 - e. Pilih *start* parameter menjadi  E, kemudian tekan *enter*
 - f. Pilih 0.0 kemudian tekan *enter*
 - g. Tekan dan tahan *enter* lebih dari 2 deti.k
4. Ukur sampel dengan cara:
 - a. Buka tutup alat, masukkan wadah aluminium.
 - b. Pilih “TAR” kemudian tekan *enter*.

- c. Masukkan sampel yang akan di uji (± 5 gram), ratakan di atas wadah aluminium.
- d. Tutup alat kemudian tekan *enter*.
- e. Pada akhir pengujian catat kadar lembab sampel.

B. Tahap yang kedua: Evaluasi sediaan tablet

Saudara mahasiswa, setelah melakukan pencetakan tablet, maka sediaan tablet ini harus diuji terlebih dahulu sesuai dengan persyaratannya. Serangkaian kegiatan untuk melakukan uji terhadap sediaan tablet ini meliputi: Uji Visual, Uji Keseragaman Bobot, Uji Keseragaman Ukuran, Uji Kekerasan, Uji Kerapuhan, dan Uji Waktu Hancur.

1. Uji visual

Penampilan umum suatu tablet, identitas visualnya serta seluruh keelokannya sangat penting untuk penerimaan konsumen dan pengontrolan keseragaman antara bahan serta antara tablet yang satu dengan yang lain serta memantau pembuatan yang bebas dari kesalahan. Mengontrol penampilan umum tablet, mencakup pemeriksaan keseluruhan identitas secara visual yang diberikan oleh tablet tersebut. Kontrol terhadap penampilan umum melibatkan penetapan beberapa parameter, seperti: ukuran, bentuk, warna, ada tidaknya bau, rasa, bentuk permukaan, dan cacat fisik, serta untuk membaca tanda-tanda pengenal (Lachman, dkk, 1994).

2. Uji keseragaman bobot

Jumlah bahan yang diisikan ke dalam cetakan yang akan ditekan menentukan berat tablet yang dihasilkan. Volume bahan yang diisikan (granul atau serbuk) yang mungkin masuk ke dalam cetakan harus disesuaikan dengan beberapa tablet yang telah lebih dahulu dicetak supaya tercapai berat tablet yang diharapkan. Penyesuaian diperlukan karena formula tablet tergantung pada berat tablet yang akan dibuat (Ansel, 1989).

Tablet tidak bersalut, tetapi harus memenuhi syarat keragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Tabel 3 berikut memperlihatkan penyimpangan bobot rata-rata terhadap tablet.

Tabel 3: Standar Penyimpangan Bobot Rata-rata Tablet

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Sumber : Farmakope Indonesia III, 1979.

Saudara mahasiswa, untuk melakukan uji keseragaman terhadap bobot tablet dapat dilakukan menggunakan alat yang bernama Timbangan Analitik. Gambar 9 berikut memperlihatkan alat untuk melakukan uji keragaman terhadap bobot tabel yang berupa Timbangan Analitik.



Gambar 9. Timbangan analitik

Adapun cara melakukan uji keseragaman terhadap bobot tablet menggunakan timbangan analitik adalah sebagai berikut.

- Pilih 20 tablet.
- Timbang 20 tablet tersebut.
- Timbang satu persatu.
- Hitung bobot rata-ratanya.
- Hitung persen penyimpangan tiap-tiap tablet dengan cara:

$$\% \text{ penyimpangan} = \text{selisih} \frac{W_0 - W_1}{W_1} \times 100 \%$$

Keterangan:

W_o = bobot rata-rata

W₁ = bobot tablet

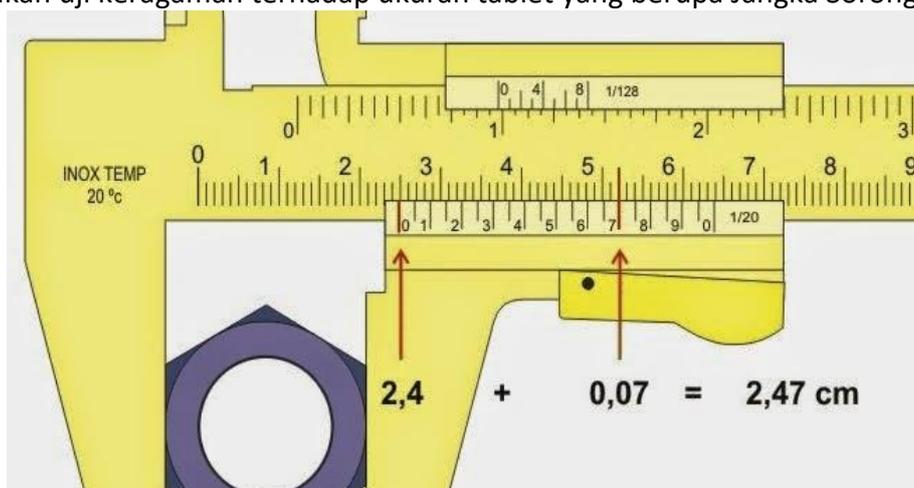
- f. Hasilnya, tidak lebih dari dua tablet yang mempunyai penyimpangan lebih besar dari kolom A dan tidak boleh ada satu tablet pun yang mempunyai penyimpangan bobot lebih besar dari kolom B (lihat tabel 3). (Farmakope Indonesia, 1979)

3. Uji keseragaman ukuran

Ukuran dan bentuk tablet dapat dituliskan, dipantau, dan dikontrol. Ketebalan tablet adalah satu-satunya variabel dimensi yang berhubungan dengan proses. Pada beban kempa yang konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian *die*, dengan distribusi ukuran partikel serta kepadatan campuran partikel yang dikempa, dan dengan berat tablet, sementara pada keadaan pengisian *die* yang konstan, ketebalan bervariasi dengan berubahnya beban kompresi. Ketebalan tablet akan konstan bila granulasi cukup konsisten partikelnya serta ukuran distribusinya, panjang *punch* konsisten, dan penekan tablet bersih dan bekerja dalam keadaan baik.

Ketebalan tablet dapat diukur memakai jangka sorong yang melengkung. Ketebalan harus terkontrol agar dapat diterima oleh konsumen dan memudahkan dalam pengemasan (Lachman, dkk, 1994). Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet (Farmakope Indonesia, 1979)

Untuk melakukan uji keseragaman terhadap ukuran tablet dapat dilakukan menggunakan alat yang bernama Jangka Sorong. Gambar 10 berikut memperlihatkan alat untuk melakukan uji keragaman terhadap ukuran tablet yang berupa Jangka Sorong.



Gambar 10. Jangka sorong.

Prosedur kerja uji keseragaman ukuran adalah sebagai berikut (Farmakope Indonesia, 1976).

- a. Ambil 20 tablet, dapat juga menggunakan hanya 10 tablet.
- b. Ukur diameter dan tebal tablet satu persatu.
- c. Lihat syarat keseragaman ukuran tablet.
- d. Tablet yang baik mempunyai diameter tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

4. Uji kekerasan

Kekerasan menggambarkan kekuatan tablet untuk menahan tekanan pada saat proses produksi, pengemasan, dan pengangkutan. Prinsip pengukurannya adalah memberikan tekanan pada tablet sampai tablet retak atau pecah, kekuatan minimum untuk tablet adalah sebesar 4 kg/cm^3 . Alat yang digunakan pada uji kekerasan adalah hardness tester (Ansel, 1989).

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan atas kerenyahan agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengapalan. Selain itu tablet juga harus dapat bertahan terhadap perlakuan berlebihan oleh konsumen. Belakangan ini hubungan kekerasan dan daya hancur serta kecepatan melarut obat menjadi sangat penting. Kekuatan tablet merupakan fungsi dari isi die dan gaya kompresi. Pada penambahan tekanan kompresi, nilai kekerasan tablet meningkat, sedangkan ketebalan tablet berkurang.

Kekerasan tablet bukanlah indikator yang absolut dari kekuatan tablet, karena pada beberapa formulasi, bila dikempa menjadi tablet yang sangat keras, cenderung akan terjadi *cap* pada pergesekan, sehingga menghilangkan bagian atas. Alat untuk menguji kekerasan tablet adalah alat uji Monsanto, Strong-Cobb, Pfizer, Erweka, dan Schleuniger (Lachman, dkk, 1994). Dalam bidang industri kekuatan tekanan minimum yang sesuai untuk tablet adalah sebesar 4 kg. Penentuan kekerasan tablet ditetapkan waktu berproduksi supaya penyesuaian tekanan yang dibutuhkan dapat diatur pada peralatannya (Ansel, 1989).

Untuk melakukan uji kekerasan tablet dapat dilakukan cara manual dan digital. Gambar 11 dan 12 berikut memperlihatkan alat untuk melakukan uji kekerasan terhadap tablet yang dilakukan secara manual dan digital.

- a. Manual



Gambar 11. Alat uji ukur kekerasan tablet manual.

b. Digital



Gambar 12. Uji ukur kekerasan tablet digital.

Prosedur kerja uji kekerasan terhadap tablet adalah sebagai berikut.

- a. Tablet diletakkan diantara pegas penekan, kemudian alat dihidupkan.
- b. Jarum petunjuk tekanan akan bergerak sesuai tekanan yang diberikan pada tablet.
- c. Saat tablet retak atau pecah, jarum akan berhenti pada suatu angka sebagai penunjuk kekerasan tablet yang dinyatakan dalam satuan kilogram.

5. Uji kerapuhan

Uji kerapuhan merupakan uji ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialami oleh tablet sewaktu pengemasan, pengiriman, dan penyimpanan. Uji kerapuhan ini disebut juga dengan uji kerenyahan.

Kerenyahan atau friabilitas adalah cara lain untuk mengukur kekuatan tablet. Tablet yang mudah menjadi bubuk, menyerpih, dan pecah-pecah pada penanganannya, akan kehilangan keelokannya serta konsumen enggan menerimanya dan dapat menimbulkan variasi pada berat dan keseragaman isi tablet (Lachman, dkk, 1994).

Alat penguji friabilitas dikenal sebagai *friabilator*. Prinsip kerja alat ini dengan memperlakukan sejumlah tablet terhadap gabungan pengaruh goresan dan guncangan dengan memakai sejenis kotak plastik yang berputar pada kecepatan 25 rpm, menjatuhkan tablet sejauh enam inci pada setiap putaran. Sejumlah tablet ditimbang, diletakkan ke dalam alat friabilator, kemudian dijalankan sebanyak 100 putaran. Tablet itu kemudian dibersihkan dan ditimbang ulang. Kehilangan berat lebih kecil dari 0,5% sampai 1% masih dapat dibenarkan (Lachman, dkk, 1994).

Prinsip pengukurannya adalah penetapan presentase bobot tablet yang hilang dari 20 atau 40 tablet selama diputar dalam waktu tertentu. Alat yang digunakan pada uji kerapuhan adalah friablator test (Lachman, dkk, 1994)

Dari uji kerapuhan dapat diperoleh persen kerenyahan di bawah ini.

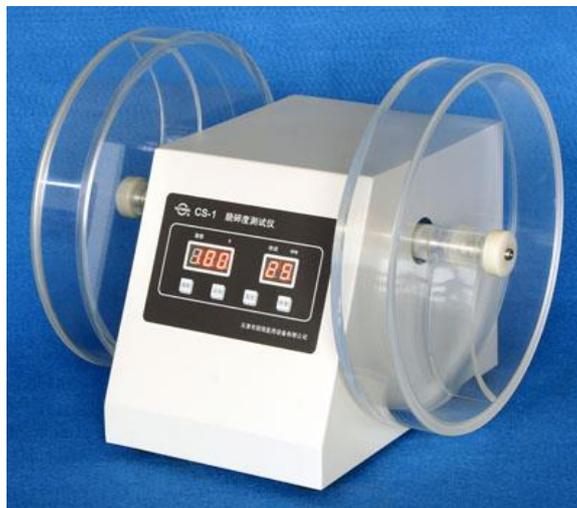
$$\% \text{ kerenyahan} = \frac{W_o - W_f}{W_f} \times 100 \%$$

Keterangan :

W_o = Bobot massa awal

W_f = Bobot setelah putaran

Untuk melakukan uji kerapuhan atau keregasan terhadap tablet dapat dilakukan alat yang diperlihatkan pada gambar 13.



Gambar 13. Alat uji kerapuhan.

Prosedur kerja untuk melakukan uji kerapuhan/keregasan terhadap tablet, yaitu sebagai berikut:

- Tablet dibersihkan dari debu dengan cara memakai kuas kecil.
- Ditimbang bobot 20 tablet (tablet besar) atau 40 tablet (tablet kecil) = W_o .
- Tablet dimasukkan ke dalam alat, kemudian alat dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm.

- d. Tablet dikeluarkan lalu dibersihkan dari debu dengan memakai kuas kecil.
- e. Ditimbang bobot tablet = Wf.
- f. Hitung persen kerapuhan.

6. Uji waktu hancur

Uji waktu hancur dilakukan pada 6 tablet dan menggunakan disintegrator tester (disintegrator). Uji waktu hancur sesuai dengan persyaratan FI adalah kecuali dinyatakan lain, semua tablet harus tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet salut gula/salut selaput. Apabila, tablet/2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 dari 18 yang diuji harus hancur sempurna (Farmakope Indonesia, 1995)

Untuk melakukan uji waktu hancur terhadap tablet dapat dilakukan alat yang diperlihatkan pada gambar 14, yaitu berupa Desintegrator tester.



Gambar 14. Alat uji waktu hancur.

Prosedur kerja uji waktu hancur menurut Farmakope Indonesia (1976) adalah sebagai berikut:

- a. Siapkan aquadest dengan suhu 37°C sebanyak \pm 650 ml
- b. Masukkan ke dalam beaker 1 liter
- c. Pasang beaker pada alat
- d. Pasang keranjang.
- e. Masukkan satu tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, lalu masukkan satu cakram pada tiap tabung

- f. Alat dijalankan menggunakan air bersuhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ sebagai media.
- g. Alat dihentikan apabila semua tablet sudah hancur.
- h. Catat waktu yang dibutuhkan tablet untuk seluruh tablet hancur
- i. Angkat keranjang.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai topik Uji Alat sediaan Tablet tersebut, kerjakanlah latihan soal berikut!

1. Jelaskan proses yang harus dilakukan dalam pengujian granul sebelum dicetak!
2. Jelaskan maksud dan proses pengujian terhadap sediaan tablet!
3. Jelaskanlah perbedaan antara pengujian pada granulasi basah dan cetak langsung!
4. Sebutkan masing-masing persyaratan dalam pengujian granul!
5. Sebutkan masing-masing persyaratan dalam pengujian tablet!

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda agar dapat mengerjakan soal-soal latihan tersebut dengan benar, silakan pelajari kembali paparan materi yang mengulas tentang:

1. Pengujian granul dan tablet
2. Perbedaan pengujian metoda granulasi dan cetak langsung
3. Persyaratan granul dan tablet

Ringkasan

- ✓ Evaluasi terhadap sediaan granul meliputi: kadar lembab, sifat alir, dan kompresibilitas.
- ✓ Evaluasi terhadap sediaan tablet meliputi: waktu hancur, kekerasan, keregasan, keseragaman bobot, dan keseragaman ukuran.
- ✓ Masing evaluasi mempunyai standar mutu yang sudah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia.

Tes 2

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Bila persen kompresibilitas dari pengujian granul di dapat sebesar 15%, maka kondisi tersebut termasuk dalam kriteria aliran yang
 - A. Buruk
 - B. Sangat buruk

- C. Sangat-sangat buruk
 - D. Cukup
 - E. Baik
2. Pada pengujian kadar lembab menurut Farmakope Indonesia haruslah menggunakan alat
- A. Kompok listrik
 - B. Dandang
 - C. Oven
 - D. Penangas air
 - E. Autoclav
3. Pengujian keseragaman ukuran menurut Farmakope Indonesia menggunakan tablet sebanyak
- A. 10 tablet
 - B. 20 tablet
 - C. 30 tablet
 - D. 40 tablet
 - E. . 50 tablet
4. Alat uji kekerasan tablet disebut dengan
- A. Jouling tester
 - B. Hardness tester
 - C. Desintegrator tester
 - D. Friabilator
 - E. Dissolusion
5. Pada pengujian waktu hancur tablet menggunakan air dengan suhu sekitar
- A. 20°C
 - B. 27°C
 - C. 30°C
 - D. 37°C
 - E. 40°C

Kunci Jawaban Tes

Jawaban Tes 1

1. B
2. B
3. C
4. C
5. E

Jawaban Tes 2

1. E
2. C
3. B
4. B
5. D

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi Keempat. UI – Press: Jakarta.
- Anief, M., 2000. Ilmu Meracik Obat. Edisi Revisi. Cetakan ke 9. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal 168-169.
- Handayana Y, 2015. Pembuatan tablet. <https://andayana.wordpress.com/info-kesehatan/pembuatan-tablet/> di unduh tgl 22 November 2017 jam 9.39
- Okto Viani, 2016. Pencetakan Tablet. <http://kampusfarmasi.blogspot.co.id/2015/09/pencetakan-tablet.html> di unduh tanggal 23 November 2017 jam 18.37
- Siregar, CJP, Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-dasar Praktis. Jakarta: EGC.
- Voigh, R. 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, oleh Dr..rer.nat. Soendani NoeronoSoewandhi., Apt (penterjemah) dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo., Apt (Editor). Gajah Mada University press : Jogjakarta.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L., 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Fathur, RY. 2014. Mesin Pencetak Tablet. <http://www.scribd.com/doc/230970529/Mesin-Pencetak-Tablet> di unduh tanggal 5 Desember 2017 jam 14.13

Bab 6

SUPPOSITORIA DAN OVULA

Dra. Yetri Elisya, M.Farm, Apt

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, isi materi yang akan disajikan pada bab ke 6 (enam) ini akan memandu Anda untuk mempelajari tentang suppositoria dan ovula. Secara garis besar materi yang akan disajikan terkait dengan bagaimana suatu bahan, baik obat maupun bahan tambahan dapat di formulasikan menjadi sediaan suppositoria dan ovula yang diinginkan sesuai dengan tujuan pemakaian. Suatu suppositoria dapat terbentuk bukan hanya dari bahan aktif saja, melainkan perlu adanya bantuan dari bahan tambahan yang memiliki jenis dan fungsi yang berbeda.

Suppositoria yang dihasilkan dapat digolongkan berdasarkan cara pemberian, efek kerja yang diharapkan, bentuk, dan lain sebagainya. Suppositoria dapat bertindak sebagai pelindung pada jaringan setempat, sebagai pembawa zat terapan yang bersifat lokal atau sistemik. Sediaan suppositoria dengan cara pemberian ke dalam vagina disebut dengan ovula. Bahan dasar suppositoria yang umum digunakan adalah lemak coklat (*oleum cacao*), gelatin tergliserinasi, minyak nabati terhidrogenasi, campuran polietilenglikol berbagai bobot molekul dan ester asam lemak polietilenglikol.

Cakupan materi yang disajikan dalam bab 6 ini meliputi bahan dasar suppositoria, pembuatan suppositoria dan ovula, dan evaluasi sediaan suppositoria dan ovula yang tersaji dalam topik-topik berikut:

Topik 1 : Jenis dan Basis Suppositoria dan Ovula

Topik 2 : Pembuatan Suppositoria dan Ovula

Topik 3 : Evaluasi Suppositoria dan Ovula

Saudara mahasiswa, setelah Anda mempelajari materi yang disajikan dalam bab 6 ini, diharapkan dapat:

1. Memilih basis untuk sediaan suppositoria dan ovula
2. Menjelaskan cara pembuatan suppositoria dan ovula
3. Menjelaskan cara evaluasi suppositoria dan ovula

Materi yang disajikan dalam bab 6 ini tentu sangat penting dipelajari oleh seorang Tenaga Teknis Kefarmasian (TTK) yang nantinya bekerja pada industri farmasi seperti Anda ini. Mengapa demikian? Ya karena dalam dunia kerja nanti paling tidak Anda harus dapat menerapkan metoda dalam proses pembuatan sediaan suppositoria dan ovula. Oleh karena itu, pelajarilah dengan baik, teliti, dan cermati setiap bahasan demi bahasan sajian materi yang ada pada bab 6 ini.

Selanjutnya, agar Anda berhasil dengan baik mencapai target atau kompetensi tersebut, ikutilah saran atau petunjuk belajar sebagai berikut:

11. Bacalah setiap uraian dengan cermat, teliti, dan tertib sampai Anda memahami pesan, ide, dan makna yang disampaikan.
12. Lakukanlah diskusi dengan teman-teman sejawat dalam mengatasi bagian-bagian yang belum Anda pahami.
13. Kerjakan semua soal yang terdapat pada latihan dan tes dengan disiplin tinggi.
14. Perbanyak pula membaca dan mengerjakan soal-soal dari sumber lainnya, seperti yang direferensikan dalam bab 6 ini.
15. Jangan lupa, tanamkan dalam diri Anda bahwa Anda akan berhasil dan buktikanlah bahwa Anda memang berhasil.

Topik 1

Jenis dan Basis Sediaan Suppositoria

A. JENIS SUPPOSITORIA

Saudara mahasiswa, apakah itu sediaan suppositoria? Apakah Anda pernah mendengarnya? Mudah-mudahan istilah tersebut bukan sesuatu yang asing buat Anda. Menurut Farmakope Indonesia suppositoria adalah suatu bentuk sediaan padat yang umumnya dimaksudkan untuk dimasukkan melalui lubang atau celah pada tubuh. Suppositoria setelah dimasukkan ke dalam lubang tubuh ia akan melebur, melunak atau melarut, dan memberikan efek lokal atau sistemik.

Kata suppositoria sendiri berasal dari bahasa latin *supponere*, *sup* artinya: di bawah dan *ponere* artinya: ditempatkan. Berarti, *supponere* mempunyai arti “untuk ditempatkan di bawah”. Oleh karena itu, suppositoria digunakan untuk ditempatkan di bagian bawah tubuh seperti di rektum.

Pada umumnya uppositoria dimasukkan melalui rektum, vagina, tetapi kadang-kadang dimasukkan melalui saluran urin dan jarang melalui telinga dan hidung. Suppositoria untuk obat hidung dan telinga sekarang sudah tidak digunakan lagi.

Mengapa dibuat sediaan dalam bentuk suppositoria? Untuk Anda ketahui bahwa suppositoria sebenarnya dibuat dengan tujuan sebagai berikut.

1. Untuk pengobatan lokal pada rektum, vagina, urethra, misal wasir, infeksi, dan lain lain.
2. Sebagai alternatif bila oral tidak dapat dilakukan. Misalnya pada bayi, pasien debil (lemas, tidak bertenaga), muntah-muntah, gangguan sistem pencernaan (mual, muntah), dan kerusakan saluran cerna.
3. Agar obat lebih cepat bekerja, karena absorpsi obat oleh selaput lendir rektal langsung ke sirkulasi pembuluh darah.
4. Untuk mendapatkan “*prolonged action*” (obat tinggal ditempat tersebut untuk jangka waktu yang dikehendaki).
5. Untuk menghindari kerusakan obat pada saluran cerna.

Akan tetapi, penggunaan sediaan suppositoria ini dalam hal pemakaian sebenarnya tidak menyenangkan. Selain itu, tidak dapat pula disimpan pada suhu ruang untuk suppositoria dengan basis *oleum cacao*.

Bentuk dan ukuran suppositoria harus didisain sedemikian rupa, sehingga suppositoria dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam lubang atau celah yang dimasukkan tanpa menimbulkan rasa tidak nyaman bagi pasien, dan juga harus dapat bertahan dalam waktu tertentu. Selanjutnya, bagaimana bentuk dari sediaan suppositoria dan ovula ini? Berikut ini akan dijelaskan macam-macam sediaan supposittoria.

1. Rektal Suppositoria rectal/rektum (anus).

Penggunaan suppositoria ini dimasukkan ke dalam anus dengan menggunakan tangan. Berbentuk seperti peluru, dengan panjang \pm 32 mm (1,5 inci). Mempunyai berat untuk orang dewasa = 3 g dan anak = 2 g jika menggunakan lemak coklat (*Theobroma oil*) sebagai basis.



Gambar 1. Bentuk suppositoria

Bentuk suppositoria yang seperti peluru ini memberi keuntungan. Bila bagian yang besar masuk melalui otot penutup dubur, maka suppos akan tertarik masuk dengan sendirinya.

2. Vaginal Suppositoria = Ovula = Pessary.

Penggunaan suppositoria ini dimasukkan ke dalam vagina dengan menggunakan bantuan alat. Menurut Farmakope Indonesia III, ovula merupakan suatu sediaan padat yang digunakan melalui vagina. Bentuk Ovula pada umumnya berbentuk telur, dapat melarut, melunak, dan meleleh pada suhu tubuh. Jadi, ovula berbentuk seperti telur atau bola lonjong atau kerucut dengan berat 3 – 6 gram. Namun demikian, berat ovula umumnya 5 gram jika menggunakan lemak coklat sebagai basis. Akan tetapi, berat ovula dapat beragam tergantung pada basis dan produk industri.



Gambar 2. Bentuk ovula.

3. Urethral Suppositoria = Bacilla = Bougies.

Jenis suppositoria ini cara penggunaannya dimasukkan ke dalam urethra (saluran kemih) pada pria dan wanita. Suppositoria jenis yang ini berbentuk batang-batang seperti pensil dengan ukuran:

- ✓ Untuk laki-laki ♂: panjang \pm 140 mm, diameter = 3,6 mm, dan berat = 4 gram
 - ✓ Untuk perempuan ♀: panjang \pm 70 mm, diameter = 1,5 – 3 mm, dan berat = 2 gram
- Sekedar informasi untuk Anda bahwa pemakaian suppositoria uretral sekarang ini sudah jarang digunakan.

Tujuan Pengobatan dengan Menggunakan Sediaan Suppositoria

Saudara mahasiswa, sebaiknya Anda dapat memahami mengapa industri farmasi harus membuat sediaan dalam bentuk suppositoria dan ovula ini? Berikut ini akan dijelaskan maksud dari dibuatnya sediaan suppositoria dan ovula.

1. Tujuan untuk efek secara lokal

Saat suppositoria dimasukkan, maka basis suppositoria akan meleleh, melunak atau melarut, dan menyebarkan bahan obat ke jaringan-jaringan di daerah tempat dimasukkannya. Tujuan pemberian ini agar bahan obat tersebut dapat dimaksudkan untuk efek kerja lokal di tempat tersebut atau dapat juga dimaksudkan agar diabsorpsi untuk mendapatkan efek sistemik.

Jenis-jenis suppositoria yang berefek lokal adalah sebagai berikut.

a. Suppositoria rektal

Suppositoria ini paling sering digunakan untuk menghilangkan konstipasi dan rasa sakit, iritasi, rasa gatal, dan radang sehubungan dengan wasir (hemoroid) atau lewat rektal lainnya. Saudara mahasiswa, yang termasuk jenis suppositoria rektal ini dapat berupa:

- ✓ Suppositoria antiwasir. Suppositoria jenis ini biasanya mengandung sejumlah bahan obat. Diantaranya adalah anaestetik lokal, vasokonstriktor, astringen, analgesik, pelunak, dan pelindung.

- ✓ Suppositoria laksatif. Suppositoria jenis ini biasanya suppositoria gliserin yang berefek laksasi (pencahar) karena iritasi lokal dari membran mukosa, karena dengan efek dehidrasi gliserin pada membran tersebut.

b. Suppositoria vaginal

Suppositoria jenis ini dimaksudkan untuk memberi efek lokal dan terutama berfungsi sebagai:

- ✓ Kontrasepsi. Yang termasuk jenis ini misalnya: obat nonoksinol-9
- ✓ antiseptik pada kebersihan wanita dan sebagai zat untuk menghambat atau mematikan penyebab penyakit akibat jamur ataupun bakteri. Biasanya mengandung trikomonosida untuk mengobati vaginitis yang disebabkan oleh mikroorganisma *Trichomonas vaginalis* dan *Candida albicans*.
- ✓ antiinfeksi/biotik untuk mikroorganisma lainnya.

c. Suppositoria uretral

Suppositoria ini digunakan dengan tujuan sebagai antibakteri dan anestetik lokal untuk pengujian uretral.

2. Tujuan untuk efek secara sistemik

Saudara mahasiswa, pemberian suppositoria dimaksudkan untuk memberi efek sistemik. Saat penggunaannya, biasanya diberikan melalui membran mukosa rektal dan vagina. Mengapa demikian? Ya karena suppositoria mampu mengabsorpsi dari kebanyakan obat yang lain. Namun demikian, pemberian suppositoria melalui rektal ini lebih sering digunakan sebagai tempat absorpsi sistemik. Pemberian suppositoria melalui vagina jarang digunakan untuk tujuan sistemik.

Absorpsi melalui rektal untuk efek sistemik mempunyai kelebihan dibandingkan peroral yaitu:

- ✓ Obat yang rusak atau inaktivasi oleh pH dan aktivitas enzim pada lambung atau usus tidak perlu terpapar pada enzim destruktif tersebut.
- ✓ Obat yang mengiritasi mukosa dapat diberikan tanpa menyebabkan iritasi.
- ✓ Obat tidak melewati liver setelah absorpsi melalui rektum, sehingga tidak dirusak dalam sirkulasi portal (yaitu obat melintasi sirkulasi portal setelah pemberian melalui oral dan terabsorpsi).
- ✓ Rute melalui rektal cukup nyaman untuk pemberian obat pada pasien yang tidak dapat atau tidak mau menelan obat.
- ✓ Rute melalui rektal merupakan rute yang efektif untuk pasien yang mudah muntah.

Bahan obat yang digunakan melalui suppositoria rektal untuk mendapatkan efek sistemik antara lain:

- a. sebagai obat asma, yaitu: aminofillin dan teofilin
- b. sebagai obat antiemetik, mual, dan penenang, yaitu: proklorperazin dan klorpromazin

- c. sebagai hipnotik-sedatif, yaitu: kloralhidrat
- d. sebagai antispasmodik dan analgesik, yaitu: belladonna dan opium
- e. sebagai antimigrain, yaitu: ergotamin tartrat
- f. sebagai analgetik narkotik, yaitu: oksimorfon
- g. sebagai antipiretik dan analgesik, yaitu: aspirin
- h. sebagai analgetik antiinflamasi dan antipiretik non steroid, yaitu: indometasin
- i. sebagai penghilang mual dan muntah, yaitu: ondansetron

Waktu Terbaik Menggunakan Sediaan Suppositoria

Saudara mahasiswa, dalam menggunakan sediaan suppositoria ini perlu memperhatikan waktu-waktu yang terbaik agar memperoleh hasil yang maksimal. Berikut ini adalah waktu-waktu yang disarankan dalam menggunakan sediaan suppositoria tersebut.

1. Sesudah defekasi untuk suppos anal (rektal), untuk menghindari obat dikeluarkan terlalu cepat bersama faeces sebelum sempat bekerja.
2. Malam hari sebelum tidur, penderita dalam posisi telentang untuk menghindari melelehnya obat keluar rectum / vagina.

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Obat dari Suppositoria Rektal

Saudara mahasiswa, dalam sajian berikut kita akan membahas faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi terhadap sediaan suppositoria rektal. Hal ini tentu sangat penting untuk Anda pahami sebagai tenaga teknis kefarmasian, karena faktor-faktor yang dimaksud tersebut dapat mempengaruhi efek obat yang diberikan dalam bentuk sediaan suppositoria. Dosis obat yang dimasukkan melalui rektal dapat lebih besar atau lebih kecil dibandingkan obat yang sama yang diberikan secara oral. Terdapat 2 (dua) kelompok faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat dalam rektum pada pemberian obat suppositoria, yaitu sebagai berikut.

1. Faktor Fisiologis

Bahan obat yang diberikan melalui rektum dosisnya dapat lebih besar atau lebih kecil dibandingkan dengan pemberian obat secara oral. Hal tersebut tergantung dari faktor-faktor berikut:

- ✓ keadaan tubuh pasien
- ✓ sifat fisika kimia obat
- ✓ kemampuan obat melewati rintangan fisiologi untuk dapat di absorpsi
- ✓ sifat pembawa suppositoria dan kemampuan basis untuk melepaskan obat supaya siap di absorpsi.

Panjang rektum kira-kira 15 – 20 cm. Saat keadaan kolon kosong rektum berisi antara 2 – 3 ml cairan mukosa. Dalam kondisi istirahat, rektal tidak bergerak dan tidak ada vili atau

mikrovili pada mukosa rektal. Namun demikian, terdapat vaskularisasi berlimpah pada daerah submucosa dinding rektal dengan pembuluh darah dan limpa.

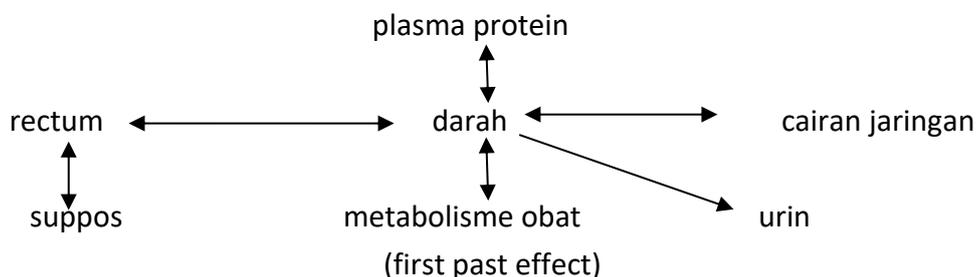
Faktor fisiologi yang mempengaruhi absorpsi obat dari rektum adalah:

a. Kandungan kolon

Bila diinginkan efek sistemik, maka absorpsi yang lebih besar biasanya lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong. Bahan obat lebih mudah berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang mengabsorpsi jika tidak ada feces. Oleh karena itu, untuk pengosongan kolon dapat diberikan suatu enema sebelum pemberian penggunaan suppositoria yang mengandung bahan obat agar mudah diabsorpsi. Pada kondisi lainnya, seperti pada keadaan diare, gangguan kolon karena adanya tumor dan dehidrasi jaringan dapat mempengaruhi kadar dan tingkat absorpsi obat dari rektum.

b. Jalur sirkulasi

Bahan obat yang diabsorpsi melalui rektum untuk berefek sistemik, tidak dihancurkan dalam hati, tidak melalui sirkulasi portal seperti sirkulasi yang lazim pada pemberian secara oral. Pembuluh hemoroid bagian bawah yang mengelilingi kolon menerima obat yang diabsorpsi lalu mulai mengedarkannya ke seluruh tubuh tanpa melalui hati. Sirkulasi melalui getah bening dapat juga membantu peredaran obat yang digunakan melalui rektum.



Gambar 3. Sirkulasi metabolisme obat

c. pH dan tidak adanya kemampuan mendasar dari cairan rektum.

Cairan rektum mempunyai pH netral yaitu pada pH 7 – 8 dan tidak mempunyai kemampuan mendasar. Oleh karena itu, bentuk obat yang digunakan secara kimia tidak berubah oleh cairan di lingkungan rektum.

Basis suppositoria mempunyai pengaruh yang besar terhadap pelepasan bahan obat. Sediaan dengan basis oleum cacao yang meleleh pada suhu tubuh dengan cepat akan sukar melepaskan obat larut lemak dengan cepat. Mengapa demikian? Ya karena sifat oleum cacao yang tidak tercampurkan dengan adanya air. Untuk kerja obat secara sistemik menggunakan basis oleum cacao sebaiknya obat dicampurkan dalam bentuk terionisasi (garamnya) untuk memaksimalkan bioavailabilitas. Walaupun obat tak terionisasi lebih cepat berpartisi keluar pada basis larut dalam air seperti gliserin

tergelistikasi dan polietilenglikol, basis itu sendiri cenderung melarut perlahan sehingga memperlambat pelepasan obat.

2. Faktor fisika dan kimia dari obat dan basis suppositoria.

Faktor fisika dan kimia dari obat yang dapat mempengaruhi absorpsi meliputi dua hal berikut ini.

- ✓ sifat seperti kelarutan obat relatif dalam lemak dan dalam air
- ✓ ukuran partikel obat terdispersi.

Faktor fisika dan kimia dari basis yang dapat mempengaruhi absorpsi meliputi tiga hal berikut ini.

- ✓ kemampuan meleleh, melunak, atau melarut pada suhu tubuh
- ✓ kemampuan melepaskan bahan obat, dan
- ✓ karakteristik hidrofilik dan hidrofobik

a. Kelarutan lemak-air.

Dalam hal ini harus diperhatikan koefisien partisi lemak-air karena merupakan pertimbangan yang penting dalam pemilihan basis suppositoria dan dalam mengantisipasi pelepasan obat dari basis. Suatu obat lipofilik dalam basis suppositoria berlemak kurang melepaskan obat ke dalam cairan sekelilingnya, dibandingkan bila bahan obat hidrofilik pada basis berlemak. Basis larut air misalnya polietilenglikol yang melarut pada cairan rektum, melepaskan obat baik yang larut dalam air maupun yang larut dalam lemak. Semakin banyak obat dalam basis semakin banyak pula obat yang dilepaskan untuk di absorpsi, tetapi bila pada lumen usus halus kadar yang diabsorpsi tidak berubah oleh penambahan kadar obat.

b. Ukuran partikel.

Bagi obat yang tidak terlarut dalam suppositoria, ukuran partikel obat akan mempengaruhi kecepatan disolusi dan ketersediaannya untuk diabsorpsi. Semakin kecil ukuran partikel, semakin luas permukaan area, semakin mudah melarut, dan lebih mudah untuk dapat lebih cepat diabsorpsi.

c. Sifat basis.

Sudah dijelaskan sebelumnya bahwa basis untuk sediaan suppositoria dan ovula harus dapat meleleh, melunak atau melarut untuk melepaskan obat agar dapat terabsorpsi. Bila terjadi interaksi antar basis dengan obat ketika dilepas, maka absorpsi obat akan terganggu atau malah dicegahnya. Begitupula bila basis mengiritasi membran mukosa rektum, maka rektum akan merespon kolon untuk segera buang air besar, sehingga akan mengurangi pelepasan dan absorpsi dari obat. Basis suppositoria yang digunakan memberikan pengaruh pada pelepasan zat aktif yang terdapat di dalamnya. Oleum cacao cepat mencair pada suhu tubuh, tidak bercampur dengan cairan, maka tidak dapat secara langsung melepaskan obat yang larut dalam lemak. Untuk bahan obat

berefek sistemik lebih baik menggunakan obat dalam bentuk terionisasi agar bioavailabilitas tercapai maksimum. Bahan obat tidak terionisasi lebih cepat terpisah dari basis yang bercampur dengan air seperti gliserin-gelatin dan propilenglikol, basisnya cenderung melarut secara perlahan-lahan dan dengan demikian akan menghambat pelepasan obat.

Suppositoria dengan kerja diperpanjang atau lepas lambat juga dapat dibuat, misalnya morfin sulfat dalam suppositoria lepas lambat dibuat melalui peracikan oleh seorang farmasis. Basis ditambahkan dengan bahan seperti asam alginate yang akan memperpanjang pelepasan obat selama beberapa jam.

B. BASIS SEDIAAN SUPPOSITORIA DAN OVULA

Saudara mahasiswa, sebagaimana halnya dengan sediaan salep, maka basispun suppositoria memegang peranan penting dalam pelepasan bahan obat yang dikandung sehingga mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Persyaratan utama basis suppositoria dan ovula adalah harus tetap padat pada suhu kamar tetapi melunak, meleleh, atau melarut pada suhu tubuh, sehingga obat tersedia untuk segera setelah dimasukkan pada rektal. Beberapa basis tertentu menghasilkan pelepasan obat yang lebih efisien dibandingkan yang lainnya. Hal ini dapat Anda pelajari pada contoh di bawah ini:

- ✓ Oleum cacao (*Theobroma oil*) atau lemak coklat meleleh dengan cepat pada suhu tubuh, tetapi karena basis tidak bercampur dengan cairan tubuh, obat larut lemak cenderung bertahan dalam oleum cacao dan kecil kecenderungannya untuk masuk ke dalam cairan tubuh. Sebaliknya, obat yang larut air dalam basis lemak coklat biasanya menghasilkan pelepasan yang baik
- ✓ Obat yang larut lemak lebih mudah terlepas dari basis gelatin tergliserinasi atau polietilenglikol, karena keduanya larut perlahan dalam cairan tubuh.
- ✓ Pada pemulihan iritasi atau inflamasi misal pada pengobatan gangguan rektal, oleum cacao merupakan basis yang sangat baik karena memiliki sifat pelembut atau melunakkan dan daya kerjanya menyebar.

Klasifikasi basis suppositoria - ovula

Saudara mahasiswa, mari kita lanjutkan pembahasan materi yang terkait dengan suppositoria dan ovula ini. Dalam sajian berikut, kita akan mempelajari tentang klasifikasi basis sediaan suppositoria dan ovula. Basis suppositoria dan ovula yang umum digunakan adalah lemak coklat, gelatin tergliserinasi, minyak nabati terhidrogenasi, campuran polietilen glikol berbagai bobot molekul, dan ester asam lemak polietilen glikol. Bahan dasar yang digunakan harus dapat larut dalam air atau meleleh pada suhu tubuh. Bahan dasar yang sering digunakan

adalah lemak coklat (Oleum cacao), polietilenglikol atau lemak tengkawang (Oleum Shoreae) dan Gelatin.

Bahan dasar suppositoria terdiri dari, yaitu :

- a. Basis berlemak yang meleleh pada suhu tubuh, misalnya: Oleum Cacao
- b. Basis yang larut dalam air atau yang bercampur dengan air, misalnya: Gliserin Gelatin, Polietilenglikol
- c. Basis campuran, misalnya : polioksil 40 stearat (campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas).

Syarat-syarat bahan dasar suppositoria dan ovula yang ideal adalah:

- ✓ Baik secara fisiologis dan kimia, tidak mengiritasi
- ✓ Mempunyai viskositas yang cukup saat dilelehkan
- ✓ Harus meleleh pada suhu badan dalam jangka waktu singkat
- ✓ Tidak mengganggu absorpsi/pelepasan zat aktif
- ✓ Bercampur dengan bermacam obat
- ✓ Stabil pada penyimpanan, tidak menunjukkan perubahan warna, bau, dan pemisahan obat.

1. Basis berlemak

Basis berlemak paling banyak digunakan. Terutama karena oleum cacao merupakan anggota kelompok ini. Bahan-bahan berlemak atau berminyak yang digunakan sebagai basis suppositoria yaitu beberapa asam lemak terhidrogenasi dari minyak sayur, misalnya minyak kelapa sawit dan minyak biji kapas. Selain itu, senyawa berbasis lemak yang mengandung senyawa gliserin dengan asam lemak berat molekul tinggi, seperti asam palmitat dan stearat, dapat ditemukan dalam basis lemak. Senyawa-senyawa seperti gliseril monostearat dan gliseril monopalmitat merupakan jenis ini.

Dalam beberapa produk komersial menggunakan beberapa kombinasi jenis bahan tersebut untuk mendapatkan kekerasan yang diinginkan sesuai kondisi pengiriman dan penyimpanan serta kualitas yang diinginkan, menyesuaikan dengan kondisi suhu tubuh untuk melepaskan bahan obat. Beberapa basis dibuat dengan bahan berlemak teremulsi atau dengan bshsn pengemulsi untuk memulai emulsifikasi ketika suppositoria mengalami kontak dengan cairan tubuh yang mengandung air. Jenis basis ini dikelompokkan pada kelompok basis ketiga, yaitu basis campuran.

Oleum cacao yang diperoleh dari biji *Theobroma cacao* yang dipanggang. Oleum cacao merupakan trigliserida dari asam oleat, asam stearat dan palmitat, berwarna putih kekuningan, padat, bau seperti coklat, meleleh pada suhu 31 – 34°C. Oleh karena oleum cacao mudah tengik, sebaiknya harus disimpan dalam wadah atau tempat sejuk, kering dan terlindung cahaya. Oleum cacao karena mengandung trigliserida, sehingga dapat

menunjukkan sifat polimorfisme dari bentuk kristalnya karena pemanasan tinggi. Di atas titik leburnya, oleum cacao akan meleleh sempurna seperti minyak dan akan kehilangan inti kristal stabil yang berguna untuk membentuk kristalnya kembali. Jika didinginkan di bawah suhu 15°C, akan mengkristal dalam bentuk kristal metastabil. Agar mendapatkan suppositoria yang stabil, maka pemanasan sebaiknya dilakukan sampai cukup meleleh saja sampai dapat dituang, sehingga tetap mengandung inti kristal dari bentuk stabil. Sebaiknya dipanaskan di atas penangas air hangat agar menghindari pembentukan kristal yang tidak stabil dan menjamin bentuk dalam cairan kristal beta stabil yang dapat mengalami pembekuan selama proses pendinginan lelehan oleum cacao.

Adapun bentuk-bentuk kristal dari oleum cacao adalah sebagai berikut:

1. Bentuk alfa (α) yaitu: terjadi bila lelehan oleum cacao didinginkan segera, mempunyai titik lebur 24°C.
2. Bentuk beta (β) yaitu: terjadi bila lelehan diaduk-aduk pada suhu 18° – 23°C, mempunyai titik lebur 28 – 31°C
3. Bentuk gamma (γ) yaitu: terjadi pendinginan lelehan oleum cacao yang sudah dingin (pada suhu 20°C), mempunyai titik lebur 18°C.
4. Bentuk beta stabil (β -stabil) yaitu: terjadi dari perubahan perlahan-lahan bentuk disertai kontraksi volume. Bentuk inilah yang digunakan sebagai basis oleum cacao.

Kebaikan dari penggunaan basis oleum cacao adalah sebagai berikut:

1. meleleh pada suhu tubuh
2. bercampur dengan banyak zat
3. lembut

Sedangkan kekurangan penggunaan basis oleum cacao yaitu:

1. meleleh pada udara panas
2. mudah tengik, sebaiknya disimpan dalam wadah sejuk, terlindung cahaya
3. titik lebur dapat turun atau naik bila ditambah bahan-bahan tertentu
4. sering bocor (keluar rectum karena mencair) selama pemakaian
5. mempunyai bentuk polimorphi dari bentuk kristalnya karena pemanasan tinggi
6. tidak menyerap air (tidak dapat bercampur dengan sekresi).

Beberapa hal yang harus diperhatikan bila Anda menggunakan basis suppositoria dengan menggunakan oleum cacao dapat dilihat di bawah ini:

- a. Untuk meninggikan titik lebur oleum cacao digunakan cera 6% atau cetaceum (spermaseti) 12% sehingga menyebabkan titik lebur oleum cacao 37°C. Jika bahan obatnya merupakan larut dalam air, perlu diperhatikan bahwa oleum cacao sedikit menyerap air, maka dengan penambahan cera flava dapat juga menaikkan daya serap lemak coklat terhadap air. Penambahan cera tidak boleh kurang dari 4%, karena akan memperoleh titik lebur dibawah titik leburnya (< 33°C). Penambahan bahan pengeras

ini tidak boleh juga berlebihan, karena menghambat basis meleleh dalam tubuh dan bahan cera ini juga tidak boleh mengganggu bahan aktif dengan cara apapun sehingga mengubah efikasi produk.

- b. Untuk menurunkan titik lebur oleum cacao dapat digunakan tambahan sedikit bahan fenol, kloralhidrat, minyak atsiri.
- c. Oleum cacao meleleh pada suhu tubuh dan tidak tercampurkan dengan cairan tubuh, oleh karena itu dapat menghambat difusi obat yang larut dalam lemak pada tempat yang diobati.
- d. Oleum cacao jarang dipakai untuk sediaan vagina, karena meninggalkan residu yang tidak dapat diserap, sedangkan gelatin tergliserinasi jarang dipakai untuk rectal, karena disolusinya lambat.
- e. Suppositoria dan ovula dengan bahan dasar oleum cacao, dapat dibuat dengan mencampurkan bahan obat yang dihaluskan ke dalam minyak lemak padat pada suhu kamar dan massa yang dihasilkan dibuat dalam bentuk yang sesuai atau dibuat dengan cara meleburkan minyak lemak dengan obat, kemudian dibiarkan sampai dingin di dalam cetakan. Harus disimpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu dibawah 30°C.

Pemakaian air sebagai pelarut obat dengan basis oleum cacao sebaiknya dihindari, karena dapat:

- ✓ menyebabkan reaksi dengan obat-obat dalam suppos
- ✓ mempercepat tengiknya dengan ol.cacao
- ✓ bila airnya menguap, obat dapat mengkristal kembali, dapat keluar dari suppos.

Beberapa alternatif pengganti ol.cacao antara lain:

- ✓ Campuran asam oleat dengan asam stearat dengan perbandingan yang dapat diatur
- ✓ Campuran cetil alcohol : oleum amygdalarum = 17 : 83
- ✓ Oleum shorrea (minyak tengkawang)
- ✓ Oleum cacao sintetis, misalnya : coa butta, suppositol

2. Basis yang larut dalam air atau yang bercampur dengan air.

Basis suppositoria yang dapat larut dalam air atau bercampur dengan air misalnya: gliserin gelatin dan polietilenglikol.

a. Gliserin Gelatin.

Gliserin gelatin merupakan bahan dasar suppos paling lama digunakan dan dapat juga sebagai bahan dasar ovula. Tidak melebur pada suhu tubuh, tetapi larut dalam sekresi tubuh, sehingga lebih lambat melunak (absorpsi lama). Ditambahkan pengawet (nipagin) karena merupakan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri. Penyimpanan harus ditempat dingin. Cetakan harus dibasahi dulu dengan paraffin liq sebelum digunakan. Sebelum digunakan harus dicelupkan dulu dalam air supaya tidak mengiritasi.

Kebaikan penggunaan gliserin gelatin meliputi hal-hal berikut ini.

- ✓ efek local cukup lama
- ✓ lebih lambat melunak
- ✓ lebih mudah bercampur dengan cairan tubuh dibanding oleum cacao.

Sedangkan keburukan penggunaan gliserin gelatin meliputi hal-hal berikut ini

- ✓ meyerap air, karena gliserin bersifat higroskopik yang dapat menyebabkan dehidrasi / iritasi jaringan.
- ✓ memerlukan tempat yang melindunginya dari udara lembab agar terjaga bentuk dan konsistensinya.

Suppositoria dengan basis gelatin gliserin merupakan basis yang paling sering digunakan untuk suppositoria vaginal (ovula). Biasanya dengan bahan aktif yang ditujukan untuk efek diperpanjang. Basis gelatin gliserin lebih lambat melunak dan bercampur dengan cairan fisiologis dibandingkan dengan oleum cacao, sehingga menghasilkan pelepasan yang lebih lambat.

Cara pembuatan suppositoria dengan basis gliserin gelatin dapat dijelaskan sebagai berikut.

Terhadap zat aktif (obat) tambahkan aquadest secukupnya sampai 10 bagian dan larutkan. Tambahkan gliserin 70 gram, aduk rata, lalu tambahkan gelatin 20 gram, aduk rata, dan panaskanlah sampai gelatin larut. Tuangkan hasil leburan ke cetakan dan biarkan hingga mengental.

Berat suppositoria dengan basis ini untuk orang dewasa adalah 4 gram, pada anak-anak adalah 3 gram. Oleh karena itu, suppositoria dengan gasis gelatin gliserin ini memiliki kecendrungan untuk menyerap kelembaban sebagai hasil dari sifat higroskopis gelatin basis ini. Selanjutnya, yang harus diperhatikan adalah sebagai berikut.

- ✓ terlindung dari kelembaban atmosfer untuk mempertahankan bentuk dan konsistensi basis tersebut.
- ✓ sifat hogroskopis gliserin dapat menyebabkan efek dehidrasi dan iritasi jaringan setelah dimasukkan

Suppositoria uretral dapat dibuat dari basis gelatin gliserin dengan formula yang berbeda dengan basis ovula. Untuk suppositoria uretral, kandungan gelatin sekitar 60% berat formula, gliserin 20%, dan bagian larutan obat 20%. Suppositoria uretral dengan basis gliserin gelatin lebih mudah dimasukkan dibandingkan suppositoria dengan basis oleum cacao, karena kerapuhan dan kecepatan pelunakan oleum cacao pada suhu tubuh.

b. Polietilenglikol (PEG) atau Carbowax.

PEG merupakan polimerisasi etilenglikol dengan berat molekul 400-6000. Mempunyai titik lebur antara 35-63°C. Tidak meleleh pada suhu tubuh, tetapi melarut dalam cairan sekresi tubuh. Keuntungan polietilenglikol adalah:

- ✓ tidak mengiritasi
- ✓ dapat disimpan diluar lemari es
- ✓ tidak ada kesulitan dengan titik leburnya dibanding oleum cacao
- ✓ tetap kontak dengan cairan mukosa karena tidak meleleh pada suhu tubuh.

Sementara itu, kerugian polietilenglikol adalah:

- ✓ PEG menarik cairan dari dalam tubuh setelah dimasukkan, sehingga terjadi rasa menyengat. Hal ini dapat diatasi dengan cara mencelupkan suppos ke dalam air sebelum digunakan, menurut Farmakope Indonesia pada etiket harus dicantumkan : “basahi dengan air sebelum digunakan”
- ✓ lama memberi efek obat dibanding oleum cacao, karena pada oleum cacao cepat meleleh, maka obat terlepas dan diabsorpsi, sedang basis PEG harus larut dulu baru obatnya dapat diabsorpsi.

PEG sesuai untuk obat antiseptik. Jika diharapkan bekerja secara sistemik, maka lebih baik menggunakan bentuk ionik dari pada nonionik, agar diperoleh ketersediaan hayati yang maksimum. Meskipun bentuk nonionic dapat dilepaskan dari bahan dasar yang dapat bercampur dengan air seperti gelatin tergliserinasi atau PEG, tetapi cenderung sangat lambat larut, sehingga dapat menghambat pelepasan obat.

Pembuatan Suppositoria dengan PEG dilakukan dengan melelehkan bahan dasar lalu dituangkan ke dalam cetakan seperti pembuatan suppositoria dengan bahan dasar lemak coklat, tidak perlu ditambah paraffin liq, karena terjadi kontraksi volume (mengkerut) sehingga mudah lepas dari cetakannya.

Suppositoria dengan basis polietilenglikol tidak meleleh pada suhu tubuh, tetapi melarut perlahan dalam cairan tubuh, oleh karena itu suppositoria dengan basis ini tidak keluar dari rektal seperti pada suppositoria dengan basis oleum cacao. Berat suppositoria dengan polietilenglikol adalah 3,9 gram untuk dewasa dan anak-anak.

3. Basis campuran.

Basis campuran merupakan kelompok campuran bahan berminyak dan bahan larut air atau bahan bercampur air. Bahan tersebut dapat berupa campuran kimia atau fisika. Beberapa bahan membentuk emulsi, biasanya emulsi air dalam minyak, atau terdispersi dalam cairan berair. Salah satu dari bahan ini adalah polioksil 40 stearat suatu zat aktif pada permukaan (surfaktan) yang digunakan pada sejumlah basis suppositoria dalam perdagangan. Polioksil 40 stearat adalah campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas panjang polimer rata-rata sebanding dengan 40 unit oksietilen. Bahan ini menyerupai lilin, berwarna putih hingga kecoklat-coklatan, padat dan larut dalam air.

Umumnya mempunyai titik leleh antara 39°C dan 45°C. Zat aktif permukaan lainnya yang dipakai pada pembuatan basis suppositoria, termasuk ke dalam kelompok besar ini. Sudah disiapkan campuran dari beberapa basis berlemak (termasuk oleum cacao) dengan zat pengemulsi yang mampu membentuk emulsi air dalam minyak (A/M). Basis ini mempunyai kemampuan menahan air atau larutan berair dan kadang-kadang digolongkan sebagai basis suppositoria yang ‘hidrofilik’.

Latihan

Supaya Anda lebih memahami materi tentang proses formulasi sediaan suppositoria – ovula, maka kerjakan latihan ini.

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan sediaan suppositoria
2. Mengapa dibuat sediaan dalam bentuk suppositoria ?
3. Sebutkan macam – macam sediaan suppositoria
4. Sebutkan macam – macam bahan obat yang dapat digunakan melalui suppositoria rektal
5. Jelaskan pembagian basis sediaan suppositoria – ovula

Petunjuk jawaban latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silahkan mempelajari kembali materi mengenai :

1. Definisi suppositoria dan tujuan pembuatan sediaan suppositoria
2. Macam – macam sediaan suppositoria dan bahan obat yang dapat diberikan dalam bentuk sediaan suppositoria
3. Klasifikasi basis suppositoria – ovula

Ringkasan

Suppositoria adalah suatu bentuk sediaan padat yang umumnya dimaksudkan untuk dimasukkan melalui lubang atau celah pada tubuh. melalui rektum, vagina, kadang-kadang melalui saluran urin. Suppositoria setelah dimasukkan ke dalam lubang tubuh dimana ia akan melebur, melunak atau melarut dan memberikan efek lokal atau sistemik. Tujuan pengobatan menggunakan sediaan suppositoria adalah :

1. untuk pengobatan lokal pada rektum, vagina, urethra, misal wasir, infeksi dan lain lain,
2. sebagai alternatif bila oral tidak bisa dilakukan, misal pada bayi, pasien debil (lemas, tidak bertenaga), muntah-muntah, gangguan system pencernaan (mual, muntah), kerusakan saluran cerna
3. agar obat lebih cepat bekerja, karena absorpsi obat oleh selaput lendir rektal langsung

ke sirkulasi pembuluh darah.

4. untuk mendapatkan “*prolonged action*” (obat tinggal ditempat tersebut untuk jangka waktu yang dikehendaki)
5. untuk menghindari kerusakan obat pada saluran cerna.

Bahan dasar suppositoria terdiri dari, yaitu :

1. Basis berlemak yang meleleh pada suhu tubuh, misalnya : Oleum Cacao
2. Basis yang larut dalam air atau yang bercampur dengan air, misalnya : Gliserin Gelatin, Polietilenglikol
3. Basis campuran, misalnya : polioksil 40 stearat (campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas.

Tes 1

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Sediaan suppositoria merupakan sediaan yang dimasukkan melalui
 - A. Rectum
 - B. Vagina
 - C. Uretra
 - D. A dan B benar
 - E. A, B dan C benar
2. Sediaan suppositoria dimasukkan ke dalam lubang tubuh akan
 - A. Meleleh
 - B. Melunak
 - C. Melarut
 - D. A dan B benar
 - E. A, B dan C benar
3. Sediaan suppositoria yang dimasukkan ke dalam lubang uretra disebut dengan
 - A. Suppositoria
 - B. Ovula
 - C. Pessari
 - D. Bougies
 - E. Rektal
4. Di bawah ini merupakan basis yang baik untuk ovula adalah basis
 - A. Gliserin gelatin
 - B. Oleum cacao
 - C. Suppositol
 - D. Wiptesol

- E. Oleum cocos
- 5. Untuk menurunkan titik lebur oleum cacao dapat digunakan bahan tambahan
- A. Cera
- B. Cetaceum
- C. Cera flava
- D. Minyak atsiri
- E. Spermaceti

Cocokkanlah jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes-1 yang terdapat di bagian akhir BAB ini. Hitunglah jumlah jawaban yang benar. Soal ini untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda terhadap materi yang dipaparkan pada topik 1.

Topik 2

Pembuatan Suppositoria dan Ovula

Pembuatan suppositoria dan ovula secara umum yaitu bahan dasar suppositoria yang digunakan dipilih agar meleleh pada suhu tubuh atau dapat larut dalam bahan dasar, jika perlu dipanaskan. Adapun cara pembuatan suppositoria dan ovula dapat dibaca berikut di bawah ini :

1. Mencetak hasil leburan cetakan suppos.

Pertama-tama bahan basis dilelehkan, sebaiknya diatas penangas air atau penangas uap untuk menghindari pemanasan setempat yang berlebihan, kemudian bahan-bahan aktif diemulsikan atau disuspensikan kedalamnya. Akhirnya massa dituang kedalam cetakan logam yang telah didinginkan, yang umumnya dilapisi krom atau nikel. Pelumasan ini biasanya diperlukan bilamana membuat suppositoria dengan basis gelatin gliserin. Lapisan tipis dari minyak mineral dengan jari pada permukaan cetakan, biasanya cukup untuk pelumasan. Cetakan dikalibrasi untuk membuat suppos mengandung obat tepat ukuran karena Bj tidak sama (cacao,PEG).

2. Kompresi untuk obat yang tidak tahan panas, tidak larut dalam basis.

Dibuat dengan menekan masa campuran obat ditambah basis dalam cetakan khusus memakai alat/mesin. Suatu roda tangan berputar menekan suatu piston pada massa suppositoria yang diisikan dalam silinder, sehingga massa terdorong kedalam cetakan.

3. Digulung, dibentuk dengan tangan.

Yaitu dengan cara menggulung basis suppositoria yang telah dicampur homogen dan mengandung zat aktif, menjadi bentuk yang dikehendaki. Mula-mula basis diiris, kemudian diaduk dengan bahan-bahan aktif dengan menggunakan mortir dan stamper, sampai diperoleh massa akhir yang homogen dan mudah dibentuk. Kemudian massa digulung menjadi suatu batang silinder dengan garis tengah dan panjang yang dikehendaki. Amilum atau talk dapat mencegah pelekatan pada tangan. Batang silinder dipotong dan salah satu ujungnya diruncingkan.

Cetakan suppositoria

Cetakan suppositoria yang tersedia secara komersial dapat memproduksi berbagai bentuk dan ukuran suppositoria secara individual maupun dalam jumlah besar. Cetakan tunggal plastic dapat digunakan untuk mencetak suppositoria tunggal. Cetakan lainnya, dapat ditemukan di apotek, dapat memproduksi suppositoria sebanyak 6, 12, atau lebih dalam satu kali pembuatan. Cetakan skala industry memproduksi ratusan suppositoria dalam batch tunggal. Cetakan suppositoria yang banyak digunakan saat ini terbuat dari baja tahan karat, aluminium, kuningan, atau plastik. Cetakan plastik rawan terhadap goresan.



Gambar 4. Cetakan suppositoria. Gambar diperoleh dari <https://inkuiri.com/site/olx.co.id/kantor-industri/mesin-keperluan-industri/sudrajat3-jual-cetak-suppositoria-murah.c2cac48a0cdd8fc5b0d97f4364e95bf3531e102f.id>

Lubrikasi cetakan

Cetakan suppositoria tergantung pada formulasinya, mungkin memerlukan lubrikasi sebelum lelehan dituang untuk membantu membersihkan dan memudahkan pengeluaran suppositoria yang telah dicetak. Lubrikasi jarang digunakan jika basis yang digunakan berupa oleum cacao atau polietilenglikol, karena bahan tersebut cukup menyusut pada pendinginan sehingga terpisah dari permukaan cetakan dan memungkinkan untuk mudah dilepaskan dari cetakan. Lubrikasi seringkali digunakan pada basis gliserin gelatin. Lubrikasi dilakukan dengan mengoleskan lapisan tipis minyak mineral dengan jari pada permukaan cetakan. Namun dalam proses lubrikasi tidak boleh ada bahan lubrikan yang dapat mengiritasi membrane mukosa. Lubrikan yang umumnya digunakan adalah paraffin liquidum.

Kalibrasi cetakan.

Akibat perbedaan kerapatan bahan, berat suppositoria dengan basis lemak coklat dapat berbeda dari berat suppositoria dengan basis polietilenglikol meskipun menggunakan cetakan yang sama. Penambahan bahan aktif juga dapat mengubah kerapatan jenis basis dan berat suppositoria yang dihasilkan dapat berbeda dengan suppositoria yang hanya berisi basis saja. Oleh karena itu seorang farmasis harus melakukan kalibrasi setiap cetakan suppositoria untuk basis yang biasa digunakan (oleum cacao dan polietilenglikol), sehingga suppositoria obat yang dibuat memiliki jumlah bahan aktif yang tepat.

Langkah pertama dalam kalibrasi cetakan, yaitu membuat dan mencetak suppositoria dari basis saja. Cetakan dikeluarkan dari cetakan rata-ratanya (bagi pemakain basis tertentu).

Untuk menentukan volume cetakan suppositoria tadi lalu dilebur dengan hati-hati dalam gelas ukur dan volume leburan ini ditentukan untuk keseluruhan dan rata-ratanya.

Kemudian selanjutnya adalah penetapan jumlah basis yang diperlukan. Dalam penentuan jumlah basis yang akan dicampur dengan obat, ahli farmasi harus menentukan jumlah obat yang dibutuhkan untuk memenuhi tiap suppositoria, karena volume dari cetakan diketahui (dari penetapan volume pencairan suppositoria yang dibuat dari basis), volume dari bahan obat dikurangkan dari volume total cetakan akan memberikan volume basis yang diperlukan. Dalam hal ini disebut dengan mencari bilangan pengganti yaitu : bilangan yang menunjukkan berapa gram suatu basis pada suppositoria yang digunakan oleh 1 gram obat.

Metode untuk menentukan jumlah basis dalam pembuatan suppositoria yang menggunakan obat membutuhkan langkah-langkah sebagai berikut :

- timbang bahan-bahan aktif untuk pembuatan sebuah suppositoria tunggal
- larutkan bahan itu dan campurkan (tergantung pada kelarutannya dalam basis) dengan bagian leburan basis yang tidak cukup untuk mengisi celah cetakan dan tambahkan campuran ini ke dalam celah cetakan
- tambahkan leburan basis ke dalam celah cetakan supaya terisi sepenuhnya
- biarkan suppositoria mengental dan mengeras
- keluarkan suppositoria dari cetakan dan ditimbang. Berat suppositoria dikurangi oleh berat bahan aktifnya akan menghasilkan berat basis yang dipakai. Jumlah berat ini dikalikan dengan jumlah suppositoria yang akan dibuat dalam cetakan merupakan jumlah total basis yang dibutuhkan.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai topik di atas, kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Jelaskan cara pembuatan sediaan suppositoria dan ovula
2. Jelaskan bentuk cetakan dari suppositoria dan ovula dan berapakah beratnya ?
3. Mengapa cetakan suppositoria perlu dikalibrasi ?
4. Jelaskan langkah – langkah cara kalibrasi cetakan
5. Mengapa cetakan suppositoria perlu di lubrikasi ? Pada penggunaan basis apa ?

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

1. Pembuatan suppositoria dan ovula
2. Cetakan suppositoria dan ovula
3. Kalibrasi dan pemberian lubrikan

Ringkasan

Pembuatan suppositoria dilakukan dengan : mencetak hasil leburan, kompresi dan digulung dibentuk dengan tangan. Cetakan suppositoria yang banyak digunakan saat ini terbuat dari baja tahan karat, aluminium, kuningan, atau plastik. Cetakan plastik rawan terhadap goresan. Cetakan suppositoria tergantung pada formulasinya, mungkin memerlukan pelumasan sebelum lelehan dituang untuk membantu membersihkan dan memudahkan pengeluaran suppositoria yang telah dicetak. Pelumasan yang umumnya digunakan adalah paraffin liquidum. Penambahan bahan aktif juga dapat mengubah kerapatan jenis basis dan berat suppositoria yang dihasilkan dapat berbeda dengan suppositoria yang hanya berisi basis saja, sehingga cetakan suppositoria – ovula perlu dikalibrasi.

Tes 2

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Pembuatan sediaan suppositoria – ovula adalah dengan
 - A. Mencetak
 - B. Kompresi
 - C. Melebur
 - D. Gulung dengan tangan
 - E. Semua benar
2. Pelumasan pada cetakan diperlukan penambahan bahan ...
 - A. Alkohol
 - B. Eter
 - C. Paraffin liquidum
 - D. Chloroform
 - E. Sorbitol
3. Bahan penabur pada suppositoria adalah
 - A. Cetaceum
 - B. Cera
 - C. Spermaceti
 - D. Emulgid
 - E. Amilum
4. Cetakan suppositoria – ovula dilakukan kalibrasi karena perbedaan
 - A. Viskositas
 - B. Berat jenis
 - C. Tonisitas

- D. Dosis
 - E. Titik lebur
5. Bilangan pengganti merupakan kesetaraan basis dengan obat sebanyak
- A. 1 gram
 - B. 2 gram
 - C. 3 gram
 - D. 4 gram
 - E. 5 gram

Cocokkanlah jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes-2 yang terdapat di bagian akhir BAB ini. Hitunglah jumlah jawaban yang benar. Soal ini untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda terhadap materi yang dipaparkan pada topik 2.

Topik 3

Evaluasi Suppositoria dan Ovula

Setelah dicetak, kemudian dilakukan pemeriksaan sediaan suppositoria dan ovula sebagai berikut :

- Penetapan kadar zat aktifnya dan disesuaikan dengan yang tertera pada etiketnya.
- Uji terhadap titik leburnya, terutama jika menggunakan bahan dasar oleum cacao.
- Uji kerapuhan, untuk menghindari kerapuhan selama pengangkutan.
- Uji waktu hancur, untuk PEG 1000 15 menit, sedangkan untuk oleum cacao dingin 3 menit.
- Uji homogenitas.

Menurut Farmakope Indonesia suppositoria yang sudah dicetak dapat dilakukan evaluasi sebagai berikut :

A. SECARA FISIKA

1. Uji Kisaran Leleh

Uji ini disebut juga uji kisaran meleleh makro, dan uji ini merupakan suatu ukuran waktu yang diperlukan suppositoria untuk meleleh sempurna bila dicelupkan dalam penangas air dengan temperatur tetap (37°C). Sebaliknya uji kisaran meleleh mikro adalah kisaran meleleh mikro adalah kisaran leleh yang diukur dalam pipa kapiler hanya untuk basis lemak. Alat yang biasa digunakan untuk mengukur kisaran leleh sempurna dari suppositoria adalah suatu Alat Disintegrasi Tablet USP. Suppositoria dicelupkan seluruhnya dalam penangas air yang konstan, dan waktu yang diperlukan suppositoria untuk meleleh sempurna atau menyebar dalam air sekitarnya diukur.

2. Uji Pencairan atau Uji Waktu Melunak dari Suppositoria Rektal

Sebuah batangan dari kaca ditempatkan di bagian atas suppositoria sampai penyempitan dicatat sebagai waktu melunak. Ini dapat dilaksanakan pada berbagai temperatur dari 35,5 sampai 37°C sebagai suatu pemeriksaan pengawasan mutu, dan dapat juga diukur sebagai kestabilan fisika terhadap waktu. Suatu penangas air dengan elemen pendingin dan pemanas harus digunakan untuk menjamin pengaturan panas dengan perbedaan tidak lebih dari 0,1°C.

3. Uji Kehancuran

Uji kehancuran dirancang sebagai metode untuk mengukur kekerasan atau kerapuhan suppositoria. Alat yang digunakan untuk uji tersebut terdiri dari suatu ruang berdinding rangkap dimana suppositoria yang diuji ditempatkan. Air pada 37°C dipompa melalui dinding rangkap ruang tersebut, dan suppositoria diisikan ke dalam dinding dalam yang kering,

menopang lempeng dimana suatu batang dilekatkan. Ujung lain dari batang tersebut terdiri dari lempeng lain dimana beban digunakan. Uji dihubungkan dengan penempatan 600 g diatas lempeng datar. Pada interval waktu 1 menit, 200 g bobot ditambahkan, dan bobot dimana suppositoria rusak adalah titik hancurnya atau gaya yang menentukan karakteristik kekerasan dan kerapuhan suppositoria tersebut. Titik hancur yang dikehendaki dari masing-masing bentuk suppositoria yang beraneka ragam ditetapkan sebagai level yang menahan kekuatan (gaya) hancur yang disebabkan oleh berbagai tipe penanganan yakni; produksi, pengemasan, pengiriman, dan pengangkutan dalam penggunaan untuk pasien.

4. Uji disolusi

Pengujian awal dilakukan dengan penetapan biasa dalam gelas piala yang mengandung suatu medium. Dalam usaha untuk mengawasi variasi pada antarmuka massa/medium, digunakan keranjang kawat mesh atau suatu membrane untuk memisahkan ruang sampel dari bak reservoir. Sampel yang ditutup dalam pipa dialysis atau membran alami juga dapat dikaji. Alat sel alir digunakan untuk menahan sampel di tempatnya dengan kapas, saringan kawat, dan yang paling baru dengan manic-manik gelas.

5. Uji keseragaman bobot

Timbang suppos satu persatu dan hitung rata-ratanya. Hitung persen kelebihan masing-masing suppos terhadap bobot rata-ratanya. Keseragaman/variasi bobot yang didapat tidak boleh lebih dari $\pm 5\%$.

B. SECARA KIMIA

1. Penetapan kadar

Penetapan kadar sediaan suppositoria dapat dilakukan dengan mencari kadar zat aktif yang terkandung dalam sediaan suppositoria. Metoda yang digunakan diantaranya misalnya dengan metoda volumetri, spektrofotometri dan sebagainya.

2. Identifikasi

Identifikasi pada sediaan suppositoria ini adalah bertujuan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung dalam sediaan. Paling umum adalah identifikasi dengan analisa kualitatif dengan reaksi warna.

Pengemasan dan Penyimpanan

Suppositoria dikemas sedemikian rupa sehingga tiap suppositoria terpisah, tidak mudah hancur atau meleleh. Biasanya dimasukkan dalam wadah dari aluminium roll atau strip plastik sebanyak 6 sampai 12 buah, untuk kemudian dikemas dalam dus.

Sediaan suppositoria disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat sejuk :

- a. oleum cacao disimpan pada suhu kurang dari 30°F di dalam lemari es
- b. gelatin gliserin disimpan pada suhu kurang dari 35°F di dalam lemari es
- c. PEG tanpa pendinginan

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai topik di atas, kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Sebutkan evaluasi sediaan suppositoria – ovula berdasarkan Farmakope Indonesia
2. Bagaimana cara uji sediaan suppositoria – ovula di bawah ini :
 - a. Keseragaman bobot
 - b. Homogenitas
 - c. Kisaran leleh
 - d. Kehancuran
3. Jelaskan cara pengemasan dan penyimpanan sediaan suppositoria – ovula berdasarkan pemakaian basis yang digunakan.

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

1. Evaluasi dan cara uji sediaan suppositoria – ovula
2. Cara pengemasan dan penyimpanan sediaan suppositoria – ovula

Ringkasan

Setelah dicetak, kemudian dilakukan pemeriksaan sediaan suppositoria dan ovula sebagai berikut :

- Penetapan kadar zat aktifnya dan disesuaikan dengan yang tertera pada etiketnya.
- Uji terhadap titik leburnya, terutama jika menggunakan bahan dasar oleum cacao.
- Uji kerapuhan, untuk menghindari kerapuhan selama pengangkutan.
- Uji waktu hancur, untuk PEG 1000 15 menit, sedangkan untuk oleum cacao dingin 3 menit.
- Uji homogenitas.

Suppositoria dibuat secara umum dengan bahan dasar supositoria yang dipilih agar meleleh pada suhu tubuh atau dapat larut dalam bahan dasar, jika perlu dipanaskan. Bahan dasar yang sering digunakan untuk pembuatan supositoria adalah lemak coklat (Oleum cacao), polietilenglikol atau lemak tengkawang (Oleum Shoreae) atau Gelatin.

Tes 3

Petunjuk: Pilihlah satu jawaban yang paling tepat dengan cara melingkari huruf A, B, C, D, atau E!

1. Syarat waktu hancur suppositoria dengan basis oleum cacao adalah
 - A. 3 menit
 - B. 5 menit
 - C. 10 menit
 - D. 15 menit
 - E. 20 menit
2. Alat yang digunakan untuk mengukur kisaran leleh sediaan suppositoria – ovula adalah
 - A. hardness tester
 - B. jangka sorong
 - C. friabilator
 - D. disintegrator tablet
 - E. jouling tester
3. Pengujian titik lebur terutama dilakukan untuk suppositoria – ovula yang menggunakan basis
 - A. Gliserin gelatin
 - B. Oleum cacao
 - C. Polietilenglikol
 - D. Minyak tengkawang
 - E. Oleum shorea
4. Pada uji keseragaman/variasi bobot yang didapat tidak boleh lebih dari
 - A. 1%
 - B. 2%
 - C. 3%
 - D. 4%
 - E. 5%
5. Sediaan suppositoria – ovula dengan basis di bawah ini, disimpan dalam wadah tertutup baik, di luar lemari es adalah
 - A. Gliserin gelatin
 - B. Oleum cacao
 - C. Polietilenglikol
 - D. Minyak tengkawang
 - E. Oleum shorea

Cocokkanlah jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes-3 yang terdapat di bagian akhir BAB ini. Hitunglah jumlah jawaban yang benar. Soal ini untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda terhadap materi yang dipaparkan pada topik 3.

Kunci Jawaban Tes

Jawaban Test-1

1. E
2. E
3. D
4. A
5. D

Jawaban Test-2

1. E
2. C
3. E
4. B
5. A

Jawaban Test-3

1. A
2. D
3. B
4. E
5. C

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, EdisiKeempat. UI – Press: Jakarta.
- Anief, M., 2000. Ilmu Meracik Obat. Edisi Revisi. Cetakan ke 9. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, hal 168-169.
- Siregar, CJP., Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-dasar Praktis. Jakarta: EGC.
- Voigh, R. 1971. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, oleh Dr..rer.nat. Soendani Noerono Soewandhi., Apt (penterjemah) dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo., Apt (Editor). Gajah Mada University press : Jogjakarta.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J,L., 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Bab 7

PEMBUATAN TABLET METODE GRANULASI BASAH

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, modul Bab ke 7 ini akan memandu Anda untuk melaksanakan proses praktikum pembuatan sediaan tablet menggunakan metoda yang sudah pernah dipelajari pada bab 4, yaitu metoda granulasi basah. Seperti saudara ketahui bahwa setiap bahan aktif mempunyai sifat/ciri karakteristik tertentu sehingga dapat ditentekkan metoda apa yang cocok untuk dapat dibuat menjadi tablet. Tentu saja bahan tambahan harus menjadi hal penting yang harus diperhatikan, bahan tambhan apa yang paling ideal dengan konsentrasi yang paling optimal serta sesuai dengan tujuan pemakaian yang diharapkan. .

Setelah mempelajari Bab 7 ini Anda diharapkan dapat :

1. Menjelaskan proses formulasi sediaan tablet dengan metode granulasi basah
2. Menjelaskan proses evaluasi sediaan tablet metoda granulasi basah

Mengingat pentingnya praktikum pembuatan tablet granulasi basah pada bab 7 ini, dan supaya mempermudah mempelajarinya maka materi pembuatan sediaan tablet dengan metoda granulasi basah dan evaluasi sediaan akan disajikan menjadi :

Topik I : Formulasi sediaan tablet metode granulasi basah

Topik II : Evaluasi Tablet

Topik 1

Formulasi Sediaan Tablet

Metoda Granulasi Basah

Pendahuluan

Saudara mahasiswa, pada materi bab 3 Anda sudah mempelajari apa yang dimaksud dengan sediaan tablet?

Sediaan tablet adalah suatu sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan.

Anda juga sudah mengetahui bahwa selain bahan aktif perlu bahan tambahan supaya tablet yang dihasilkan dapat memenuhi persyaratan yang dibutuhkan. Adapun bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur, pembasah, pelicin atau bahan lain seperti zat warna.

A. METODE PEMBUATAN TABLET

Saudara mahasiswa, Secara umum prinsip pembuatan tablet adalah memasukkan massa cetak kedalam ruang cetak (die) dan dikompresi diantara 2 *punch* menggunakan tekanan tinggi, massa yang sudah kompak kemudian dikeluarkan dari cetakan (ejeksi).

Adapun metoda pembuatan tablet dapat dikelompokkan menjadi :

1. Metode granulasi,
 - a. Granulasi basah
 - b. Granulasi kering
2. Metode cetak langsung

Saudara mahasiswa, terdapat macam macam metode dalam pembuatan tablet, salah satu yang akan dibahas dalam topik ini adalah

B. METODE GRANULASI BASAH

Saudara mahasiswa, seperti sudah dijelaskan diatas bahwa setiap bahan aktif memiliki sifat karakteristik sendiri, oleh karena itu tidak semua bahan aktif dapat dibuat dengan metoda granulasi basah. Namun, secara umum metode pembuatan tablet granulasi basah memegang peranan yang penting, dibandingkan dengan metoda cetak langsung, sebab tidak banyak bahan aktif yang memiliki syarat-syarat yang dibutuhkan untuk memungkinkan berlangsungnya pembuatan tablet secara metode ini..

Perlu Anda ketahui bahwa tujuan dari proses granulasi basah yaitu untuk merubah bentuk serbuk-serbuk bahan aktif yang halus menjadi partikel – partikel yang lebih besar dengan ukuran yang sama dan berbentuk bundar. Partikel – partikel ini dikenal dengan sebutan granul, yang memiliki sifat mudah mengalir. Sifat mengalir ini sangat dibutuhkan di dalam proses pencetakan tablet sebab untuk menjamin keteraturan dalam pengisian ruang cetak dan sekaligus menjamin keteraturan dalam bobot per tablet diperlukan adanya sifat mudah mengalir dalam *hopper* (corong pengisi).

Secara rinci dapat dikatakan bahwa tujuan proses granulasi adalah sebagai berikut : (Lachman, 1994)

1. Membentuk partikel menjadi berbentuk *spheris* (bundar), sehingga titik kontak antar partikel menjadi minimal, sehingga relatif bebas dari muatan listrik menyebabkan partikel tidak saling berikatan
2. Membentuk partikel-partikel kasar yang mempunyai diameter yang ukurannya sama.
3. Terbentuknya distribusi bahan aktif di dalam setiap granul yang merata, sehingga menjadi homogen
4. Membentuk komponen yang bisa dan mudah dicetak.

Saudara mahasiswa, dalam granulasi selain terbentuk granul, pada waktu bersamaan terdapat juga partikel-partikel yang halus yang terbentuk selama proses granulasi berlangsung. Partikel halus ini dikenal dengan sebutan "*fines*".

Fines adalah partikel – partikel halus yang dapat berasal dari bahan aktif, bahan tambahan tablet atau pun dari hasil proses granulasi.

Fines dalam formula tablet di dalam jumlah tertentu sangat diharapkan, tetapi pada kasus lain sedapat mungkin dihindarkan. Fungsi *fines* dalam hal ini adalah untuk :

1. Membantu memperbaiki porositas massa cetak dengan mengisi rongga – rongga yang ada diantara granul massa tablet dan berlaku sebagai jembatan penghubung antara satu granul dengan granul lainnya
2. Memperbaiki aliran dari massa tablet

Jumlah *fines* yang diperbolehkan di dalam suatu massa tablet sekitar 10–20 %.

Saudara mahasiswa, persyaratan suatu bahana aktif dapat diformulasi menjadi tablet menggunakan metode granulasi basah ialah :

1. Bahan aktif dengan jumlah (dosis) besar
2. Bahan aktif tidak mengalir dengan baik,
3. Bahan aktif tahan terhadap adanya air dan pemanasan.

Secara sederhana prosesnya granulasi basah dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. campuran bahan aktif dan bahan tambahan, lalu dibasahi dengan cairan pengikat yang sudah tercampur homogen.

- b. Kemudian granul dibentuk dengan melewati massa yang lembab melalui ayakan (mesh 6 – 12),
- c. lalu granul yang terbentuk dikeringkan pada suhu 40°–50° C,
- d. granul yang kering diayak lagi (mesh 14 – 20), dilanjutkan dengan pencampuran komponen luar (penghancur luar, glidan, lubrikan) dan
- e. massa granul siap dicetak.

Perlu saudara mahasiswa ketahui bahwa **mekanisme** terjadinya granulasi basah, yaitu dengan menciptakan ikatan antara partikel – partikel padat melalui proses penggumpalan dengan penambahan pengikat basah yang kemudian diikuti pengeringan setelah massa basah digranulasi terlebih dahulu.

Keuntungan granulasi basah :

1. Kohesivitas dan kompresibilitas serbuk/campuran serbuk dapat ditingkatkan.
2. Bahan aktif dosis besar yang sulit mengalir atau sulit dikompresi dapat digranulasi basah sehingga menjadi tablet yang baik.
3. Distribusi bahan aktif dalam dosis kecil lebih baik.
4. Pemisahan komponen selama proses pencetakan dapat dicegah.
5. Kecepatan disolusi bahan aktif hidrofob dapat ditingkatkan dengan menggunakan bahan tambahan hidrofil.
6. Mengurangi masalah debu selama pencetakan.
7. Pelepasan bahan aktif dapat dikendalikan dengan memilih bahan tambahan yang sesuai.

Kerugian metode granulasi basah :

1. Biaya cukup tinggi, waktu lebih lama, alat lebih banyak, energi dan ruangan lebih besar.
2. Tidak dapat digunakan terhadap bahan aktif yang sensitif terhadap panas.
3. Tidak tercampurkan antara bahan aktif dan bahan tambahan sering terjadi dalam campuran.

C. KOMPOSISI SEDIAAN TABLET

Saudara mahasiswa dalam memformulasikan sediaan tablet perlu diketahui bahwa dalam formula biasanya mengandung dua komposisi utama yaitu :

1. Komponen Bahan aktif

Bahan aktif merupakan bahan utama yang dapat memberikan aktivitas terapeutis, farmakologis atau efek langsung lain pada diagnosis, pengobatan, peringanan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk mempengaruhi struktur atau fungsi tubuh manusia atau binatang lain (Ansel, 1989).

2. Komponen Bahan tambahan

Saudara mahasiswa penggunaan bahan tambahan tablet dimaksudkan untuk menghasilkan sediaan tablet yang kompak dan memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Saudara, perlu diketahui bahwa bahan tambahan tablet harus bersifat netral, tidak berbau dan tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna. Bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengikat, zat pelicin, zat penghancur atau zat lain yang cocok. Konsentrasi bahan tambahan bervariasi untuk setiap jenis bahan dan fungsi bahan yang diperlukan dalam proses formulasi.

a. Bahan pengisi

Saudara, Bahan pengisi perlu ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa. Bahan pengisi tablet yang umum adalah laktosa, pati, kalsium fosfat dibasa dan selulosa mikrokristal. Jika kandungan zat aktif kecil, sifat tablet keseluruhan ditentukan oleh bahan pengisi yang besar jumlahnya. (Anonim, 1995).

b. Bahan pengikat dan perekat

Bahan pengikat diperlukan dalam formulasi karena dapat memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan. Bahan pengikat yang umum digunakan adalah gom akasia, gelatin, sukrosa, povidon, metil selulosa, karboksimetil selulosa dan pasta kanji terhidrolisis (Anonim, 1995)

c. Bahan penghancur

Saudara mahasiswa, pembuatan tablet diperlukan bahan penghancur supaya tablet dapat pecah dan hancur dengan mudah ketika tablet tersebut terjadi kontak dengan cairan saluran pencernaan. Dapat disimpulkan bahwa bahan penghancur berfungsi menarik air ke dalam tablet, kemudian tablet mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian (Lachman, dkk, 1994). Bahan penghancur yang umum digunakan adalah pati dan selulosa yang termodifikasi secara kimia, asam alginat, selulosa mikrokristal, dan povidon sambung-silang (Anonim, 1995).

d. Bahan pelincir, anti lekat dan pelicin

Saudara mahasiswa, bahan tambahan seperti pelincir, anti lengket dan pelicin memiliki fungsi yang tumpang-tindih sehingga dibahas bersamaan. Bahan pelincir diharapkan dapat mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan dinding *die*, pada saat tablet ditekan ke luar. Sementara Anti lekat berfungsi untuk mengurangi lengket atau adhesi antara serbuk atau granul pada permukaan *punch* atau dinding *die*. Disamping itu Pelicin berfungsi untuk memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan di antara partikel-partikel. Perlu diketahui juga sebagian besar bahan-bahan yang ditambahkan sebagai bahan pelincir juga berfungsi sebagai anti lekat.

Bahan pelicin seperti Talk, magnesium stearat dan kanji beserta derivat-derivat kanji mempunyai sifat-sifat anti lekat dan pemacu aliran. (Lachman, dkk, 1994).

e. Zat warna, pemberi rasa dan pemanis

Bahan pewarna yang diijinkan sering ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambahkan nilai estetika atau untuk identitas produk (Anonim,1995). Penggunaan zat warna dalam tablet mempunyai keuntungan, yaitu menutup warna obat yang kurang baik, identifikasi hasil produksi, membuat suatu produk menjadi lebih menarik. Zat pemberi rasa biasanya dibatasi pada tablet kunyah atau tablet lainnya yang ditujukan untuk larut di dalam mulut. Zat pemberi rasa yang larut dalam air jarang digunakan dalam pembuatan tablet karena stabilitasnya kurang baik. Zat pemberi rasa yang larut dalam minyak ditambahkan ke dalam pelarut untuk granulasi tablet. Penggunaan pemanis dibatasi terutama pada tablet yang dikunyah untuk mengurangi penggunaan gula di dalam tablet (Lachman, dkk, 1994).

f. Bahan tambahan yang umum digunakan dalam metoda granulasi basah

1. Komponen granulat

a. Polivinilpirolidon

Pemerian : Putih sampai krem, berbau atau hampir berbau, serbuk higroskopis

Kelarutan : Mudah larut dengan air hingga 60%, bebas larut dalam beberapa pelarut organik

Fungsi : Pengikat 0,5-5% (Wade dan Weller, 2003).

b. Gelatin

Pemerian : Lembaran, kepingan, atau potongan, atau serbuk kasar sampai halus, kuning lemah, atau coklat terang, berbau lemah (Anonim, 1995).

Kelarutan : Tidak larut dalam air dingin, mengembang dan lunak bila dicelup dalam air secara bertahap sebanyak 5 sampai 10 kali beratnya, larut dalam air panas, dalam asam asetat 6 N, dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap (Anonim,1995).

Fungsi : Pengikat 2-10% (Lieberman, dkk, 1989).

c. Amilum maydis

Pemerian : Serbuk sangat halus, putih (Anonim, 1995).

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (Anonim,1995).

Fungsi : Penghancur 3-15% (Wade dan Weller, 2003).

d. Laktosa

Pemerian : Massa granul, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis

Kelarutan : Mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan eter

Fungsi : Pengisi (Anonim, 1995).

e. Avicel pH 101

Pemerian : Massa granul, Murni, tidak berbau, tidak berasa

Kelarutan : Tidak larut dalam air, asam dilute dan banyak pelarut organik.

Fungsi : Pengisi, lubrikan, desintegrant (Wade dan Weller, 2003).

2. Komponen fase luar

a. Sodium Starch Glucolate (Explotab)

Pemerian : serbuk putih, tidak berbau, mengalir bebas

Kelarutan : tidak larut dalam air dan pelarut organik

Fungsi : penghancur 2-8 % (Wade dan Weller, 2003)

b. *Low substituted hidroksipropil selulosa* (L-HPC LH 11)

Pemerian : berupa serbuk atau granul putih sampai putih kekuningan, tidak berbau atau sedikit berbau khas, tidak berasa.

Kelarutannya : larut dalam air dengan suhu dibawah 38°C, tidak larut dalam air panas dan larut dengan banyak pelarut organik.

Fungsi sebagai zat penghancur luar 2-6%

c. Magnesium stearat

Pemerian : Serbuk halus, warna putih, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran

Kelarutan : Tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter

Fungsi : Lubrikan 0,25-2% (Wade dan Weller, 2003).

d. Talkum

Pemerian : Serbuk hablur sangat halus, warna putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran

Kelarutan : Tidak larut hampir pada setiap pelarut

Fungsi : Pelincir 1-4% (Wade dan Weller, 2003).

e. Aerosil

Pemerian : Submikroskopis, bercahaya, terpisah, warna putih kebiruan, tidak berbau, tidak berasa,

Kelarutan : Tidak larut dalam air murni, larut dalam larutan alkali hidroksid panas, tidak larut dalam asam kecuali hidrofluoris, tidak larut dalam pelarut organik

Fungsi : Glidan 0,5-1% (Voight, 1995).

D. LANGKAH LANGKAH PEMBUATAN TABLET METODE GRANULASI BASAH

Saudara mahasiswa, pembuatan tablet dengan metode granulasi basah pada praktikum Teknologi Sediaan Solid dapat menggunakan formula di bawah ini :

Formula :

Saudara mahasiswa, berikut ini disajikan macam macam formula/resep yang akan dijadikan materi praktikum, terdiri dari bahan aktif dan bahan tambahan.

- Bahan aktif diberikan sesuai dosis lazim masing masing tablet, ada bahan tunggal dan ada juga bahan campuran
- Bahan tambahan/eksipien dicantumkan sesuai dengan konsentrasi jenis bahan yang digunakan
- Komponen granulat yaitu bahan-bahan yang pertama dicampur dan dijadikan granul, terdiri dari bahan aktif, pengikat, penghancur dalam, pengisi dan zat warna
- Komponen luar ialah bahan-bahan yang ditambahkan setelah granul yang kering didapatkan, terdiri dari penghancur luar, pelincir, anti lengket, dan pelicin.

Tabel 1. Formula pembuatan tablet secara granulasi basah

	Bahan aktif	Bahan Pembantu (eksipien) Tablet				
		Pengikat	Penghancur	Pengisi	Lubrikan	Glidan
1	Methampyrone 500 mg	Gelatin 4 -7%	Amylum 10% LHPC-LH-11 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%
2	Teofilin 200mg	PVP-etanol 4 - 7%	Amylum 10% LHPC-LH-11 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%
3	Parasetamol 500 mg	Gelatin 3 - 6%	Amylum 10% LHPC-LH-11 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%
4	Parasetamol 250 mg As mefenamat 250 mg	Suspensi amylum 10% dan PVP - air 2%	Amylum 10% LHPC-LH-11 5%	Laktosa Avicel 1 : 1	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%

1. Bahan dan alat

a. Bahan :

- metampiron, teofilin, parasetamol, asam mefenamat
- polivinilpirolidin (PVP),
- gelatin,
- amilum maydis,
- laktosa,
- avicel
- LHPC-LH11
- magnesium stearat
- talk,
- aerosil,
- aquadest,
- etanol 96 %,
- silika gel.

b. Alat :

- timbangan analitik,
- ayakan no. 12 dan 16,
- wadah stainless steel, oven,
- beaker glass,
- sudip,
- batang pengaduk,
- kertas perkamen,
- loyang,
- gelas ukur,
- plastik ukuran kecil,
- pinset,
- mesin pencetak tablet berputar,
- pemanas air,
- termometer,
- pot plastik,
- sarung tangan,
- stopwatch,
- alat uji waktu alir / flow tester,
- alat uji ukuran / jangka sorong,
- alat uji kerenyahan tablet / friabilator,
- alat uji waktu hancur tablet / disintegration tester,
- desikator.

2. Perhitungan bahan :

Di bawah ini merupakan contoh cara perhitungan pembuatan tablet metoda granulasi basah.

Penghitungan Komponen granulat :

Saudara mahasiswa, untuk menghitung komponen granulat, pertama-tama Anda harus menghitung persentase komponen luar terlebih dahulu, kemudian selisihkan komponen luar dengan 100%. Saudara lihat kembali tabel formula dengan bahan aktif Teofilin. Silakan saudara hitung jumlah komponen luar yang terdiri : penghancur luar LHPC-LH11= 5%;

lubrikan MgStearat= 1 %; Glidan talkum dan aerosil =1,25%, jumlah semua =**7,25%**.

Kemudian saudara hitung sisanya yaitu $100\% - 7,25\% = \mathbf{92,75\%}$

Teofilin (bahan aktif) = 200 mg

Amylum (penghancur dalam) = 10%

PVP Etanol 4% (pengikat) = qs

Laktosa: Avicel (pengisi) = 1:1

Zat Warna = 0,1%

Kemudian saudara mulai menghitung bobot total dimana akan dibuat 1000 tablet

Misalnya akan dibuat 1000 tablet dengan Berat 1 tab = 500 mg

Bobot total = $1000 \times 500 \text{ mg} = 500.000 \text{ mg} = 500 \text{ g}$

Untuk menghitung komponen granulat, 100 persen dikurangi komponen/fase

Luar yang terdiri dari : penghancur luar (LHPC-LH11) 5% ; lubrikan (Mg

stearat) 1%; glidan (talk, aerosil) 1% dan 0,25%.Jadi $100 - (5+1+1+0,25) =$

92,75%

Komponen granulat = $\frac{92,75}{100} \times 500 \text{ gram} = \mathbf{463,75 \text{ g}}$

Penimbangan bahan untuk komponen granulat :

Teofilin = $1000 \times 200 \text{ mg} = 200.000 \text{ mg} = 200 \text{ g}$

Amylum = $\frac{10}{100} \times 463,75 \text{ g} = \mathbf{46,375 \text{ g}}$

PVP. Etanol 4% = $4\% \times 463,75 = 18,55 \text{ g}$ (larutkan dalam $\pm 30 \text{ ml}$ etanol)

Zat warna = $\frac{0,1}{100} \times 463,75 \text{ g} = 0,46375 \text{ g} = 464 \text{ mg}$

Laktosa = $463,75 \text{ g} - (200 + 46,375 + 18,55 + 0,464) = \mathbf{198,061}$

Avicel 101 = $198,061 \text{ g} : 2 = 99,03 \text{ g}$

Setelah pengeringan granul, misalnya diperoleh :

Bobot granul = **453,5 g** (misal)

Kadar lembab = 4 %

Granul 0% H₂O = $96\% \times 453,5 \text{ g} = 435,36 \text{ g}$

Komponen granul secara teoritis untuk 1000 tablet = 463,75 g

Dalam praktek diperoleh tablet : $\frac{435,36}{463,75} \times 1000 = 938,78 \text{ tab} \gg \gg 939 \text{ tab.}$

Komponen luar yang ditimbang :

LHPC-LH 11 = $\frac{5}{92,75} \times 453,5 = 24,45$

Mg. Stearat = $\frac{1}{92,75} \times 453,5 = 4,89 \text{ g}$

Talk = $\frac{1}{92,75} \times 453,5 = 4,89 \text{ g}$

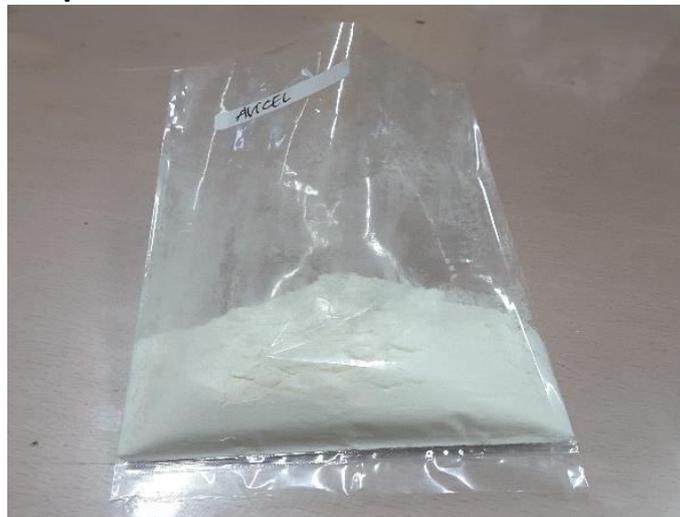
Aerosil = $\frac{0,25}{92,75} \times 453,5 = 1,22 \text{ g}$

Maka bobot 1 tablet yang akan dicetak

$$= \frac{435,36 + 24,45 + 4,89 + 4,89 + 1,22}{939} = 0,501 \text{ g}$$

- 2. Saudara mahasiswa, alur Pembuatan/formulasi secara granulasi basah sebagai berikut**
- Lakukan penimbang bahan-bahan komponen granulat yang terdiri dari bahan aktif; penghancur dalam; pengisi, lalu dicampur sampai homogen, kemudian tuangkan dengan larutan pengikat (+zat warna jika ada), kemudian dikompakkan massa granulat yang lembab, ayak masing-masing bahan dengan ayakan dengan no.30 atau no 40 sampai massa kompak,
 - Campuran komponen granulat tersebut di ayak dengan pengayak no. 12
 - Setelah didapat butiran lembab, dilakukan pengeringan di dalam lemari pengering (pengeringan dilakukan selama 30 menit)
 - Kemudian dilakukan pengayakan kembali untuk mendapatkan granulat yang lebih halus dengan pengayak no. 16
 - Timbang granul kering, hitung komponen luar.
 - Tambahkan komponen luar, uji granul. Lalu dicetak di mesin pencetak tablet

Skema pembuatan tablet Metoda Granulasi Basah :



Gambar 1. Timbang bahan-bahan yang digunakan (dapat dilakukan dengan wadah plastik)





Gambar 2. Masing-masing bahan diayak dengan Ayakan no. 40



Gambar 3. Campur bahan-bahan komponen dalam (dapat dilakukan di baskom)





Gambar 4. Siapkan larutan pengikat



Gambar 5. Tambahkan zat warna ke dalam larutan pengikat





Gambar 6. Campur larutan pengikat dengan komponen luar



Gambar 7. Aduk hingga homogen (massa tablet)

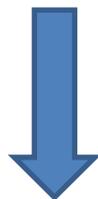




Gambar 8. Ayak massa tablet dengan ayakan no. 12



Gambar 9. Ratakan pada lembaran kertas perkamen/kertas roti





Gambar 10. Cacah dengan sudip untuk memberi udara bagi bawah granul agar panas dapat masuk



Gambar 11. Masukkan wadah oven, untuk mengeringkan granulat

12. Timbang granulat kering
13. Hitung komponen luar
14. Lakukan uji granul
15. Bila memenuhi syarat cetak tablet
16. Lakukan uji tablet

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan Tablet metoda granulasi basah, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Jelaskan dasar pemilihan metoda granulasi basah dalam pembuatan tablet
2. Jelaskan bahan tambahan apa yang termasuk ke dalam komponen dalam, sebutkan fungsinya
3. Jelaskan cara menghitung bahan tambahan tablet metoda granulasi basah

Ringkasan

Saudara mahasiswa, setelah panjang lebar dipaparkan materi praktikum formulasi sediaan tablet metode granulasi basah, maka dapat dibuat rangkuman sebagai berikut :

- ✓ Semua bahan obat maupun bahan tambahan mempunyai sifat dan karakteristik yang unik dan berbeda, maka sebelum diformulasi perlu diadakan kajian preformulasi
- ✓ Hasil studi preformulasi dapat disimpulkan metode yang akan digunakan granulasi basah atau yang lain
- ✓ Metode granulasi basah yang disajikan khusus untuk bahan obat yang sifat alirnya tidak baik, mempunyai dosis relative besar dan tahan terhadap lembab dan panas
- ✓ Mekanisme yang terjadi pada metode ini adalah serbuk-serbuk digumpalkan menjadi agregat yang lebih besar, sehingga dapat memperbaiki sifat alir

Topik 2

Evaluasi Sediaan Tablet

Saudara mahasiswa, sudah diketahui bahwa sifat-sifat penting yang harus dimiliki suatu tablet antara lain; harus memiliki ketepatan dosis setiap tablet, memiliki keseragaman kandungan, penampilan dan ukuran, segera terdisintegrasi dalam lambung dan melepaskan obat dengan cepat untuk menimbulkan efek, stabil oleh pengaruh udara, suhu, cahaya dan lembab selama penyimpanan, dan harus memiliki kekerasan yang cukup untuk melindungi terhadap pengaruh pengemasan dan transportasi.

Supaya tablet yang dihasilkan sesuai yang diharapkan, maka dalam pembuatan tablet perlu dilakukan evaluasi sesuai parameter uji yang disyaratkan oleh farmakope Indonesia atau farmakope lain sebagai rujukan.

Saudara mahasiswa, evaluasi terhadap sediaan tablet meliputi parameter uji seperti ini :

1. Evaluasi granul, yaitu uji sediaan massa tablet (granul) sebelum dilakukan pencetakan. Evaluasi dilakukan agar saat mencetak tablet tidak terjadi masalah dalam proses pencetakan. a) dan evaluasi tablet yang sudah dicetak
2. Evaluasi tablet, yaitu uji sediaan tablet hasil dari proses pencetakan. Evaluasi ini dilakukan agar tablet yang dicetak memenuhi persyaratan tablet sesuai buku standar, misal Farmakope Indonesia.

A. EVALUASI GRANUL

1. Kadar Lembab

Perlu dilakukan uji kadar lembab supaya mengetahui kandungan air yang terdapat didalam granul, Anda sudah mengetahui jika granul masih tinggi kadar airnya, maka tablet akan mudah terkontaminasi mikroorganisme, sementara jika kadar air dalam granul menjadi nol (0), maka tablet akan menjadi rapuh, mudah pecah menjadi serbuk.

Saudara mahasiswa, untuk menguji kadar lembab dapat menggunakan alat

Moisture analyzer, namun jika tidak memiliki alat tersebut, dapat dilakukan menggunakan hitung susut pengeringan seperti tertera dalam farmakope Indonesia.

Caranya : Timbang seksama 5,0 g granul,

panaskan dalam lemari pengering sampai bobot

konstan (105° C) selama 2 jam

$$\text{Perhitungan} : \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100 \%$$

W_0 = berat granul awal

W_1 = berat setelah pengeringan

Persyaratan : **2 - 4%**

Tabel 2. Pengujian kadar lembab

<i>Granul (5 gram)</i>	<i>Berat (gram)</i>	<i>Rata-rata (gram)</i>	<i>Persyaratan</i>
1.			2 - 4 %
2.			
3.			
<i>Kesimpulan</i>		<i>Memenuhi syarat</i>	

2. Sifat Alir

Alat : Corong alat uji waktu alir (metode langsung)

Cara : Timbang 25 gram granul tempatkan pada corong alat uji waktu alir dalam keadaan tertutup. Buka penutupnya biarkan granul mengalir, catat waktunya, gunakan stopwatch, lakukan 3x

Persyaratan : **100 gram granul waktu alirnya tidak lebih dari 10 detik**

Tabel 3. Pengujian sifat alir

<i>Granul (100 gram)</i>	<i>Nilai alir (g/det)</i>	<i>Rata-rata (g/det)</i>	<i>Persyaratan</i>
1.			> 10 g/det
2.			
3.			
<i>Kesimpulan</i>		<i>Memenuhi syarat</i>	

3. Kompresibilitas

Alat : Jouling Volumeter

Cara : Timbang sisa granul = X gram. Masukkan ke dalam gelas ukur dari alat " Jouling Volumeter". Volume awal = 50 ml.

Hitung 100 ketukan. Catat volumenya sampai volume konstan (tidak bergerak lagi)

Perhitungan : $K_p = \frac{V_0 - V_n}{V_0} \times 100 \%$

$K_p = \% \text{ pemampatan } /$

V_o = volume awal
 V_n = volume pada jumlah tiap ketukan

Persyaratan : Jika % pemampatan kurang dari 20 %
 keteraturan fabrikasi akan tercapai

Tabel 4. Pengujian kompressibilitas

Granul (50 ml)	Volume		Kp (%)	Rata – rata	Persyaratan
	awal	akhir			
1					< 20 %
2					
3					
	Kesimpulan			Memenuhi syarat	

B. TABLET

1. Keseragaman Bobot

Timbang 20 tablet, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu-persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak boleh 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga dalam kolom B. Jika perlu dapat digunakan 10 tablet dan tidak 1 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A dan B.

Tabel 5. Kolom Persen penyimpangan bobot rata – rata tablet

Bobot Rata-rata	Penyimpangan Bobot Rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg – 150 mg	10 %	20 %
151 mg – 300 mg	7,5 %	15 %
151 mg – 300 mg	5 %	

Tabel 6. Pengujian keseragaman bobot

No.	Berat tablet	% Penyimpangan
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
Rata-rata		
	Kesimpulan	

5. Waktu Hancur

Alat : Disintegration tester

Masukkan masing-masing 1 tablet ke dalam tabung dari alat uji waktu hancur, masukkan 1 cakram pada tiap tabung dan jalankan alat. Gunakan air sebagai media dengan suhu $37 \pm 2^{\circ} \text{C}$. Semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya. Tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus sempurna

Persyaratan :

Kecuali dinyatakan lain semua tablet harus hancur tidak lebih dari **15 menit** untuk tablet yang tidak bersalut dan tidak lebih dari **60 menit** untuk tablet salut selaput.

Tabel 7. Pengujian waktu hancur

<i>No.</i>	<i>Waktu (menit)</i>	<i>Persyaratan</i>
1.		15 menit
2.		
3.		
	<i>Kesimpulan</i>	<i>Memenuhi syarat</i>

3. Kekerasan

Cara :

Ambil 20 tablet ukur kekerasan menggunakan alat ukur kekerasan.

Hitung rata-rata dan SD

Persyaratan : **Ukuran yang didapat per tablet minimal**

4 kg/cm², maksimal 10 kg/cm²

Tabel 8. Pengujian kekerasan

<i>No.</i>	<i>Kekerasan</i>	<i>Persyaratan</i>
1.		4 – 10 kg/cm ²
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

17.		
18.		
19.		
20.		
	<i>Kesimpulan</i>	<i>Memenuhi syarat</i>

4. Keseragaman Ukuran

Alat : Jangka Sorong

Cara :

Menggunakan 20 tablet ukur diameter dan ketebalannya menggunakan jangka sorong. Hitung rata-rata dan SD nya

Persyaratan :

Menurut F I edisi III, kecuali dinyatakan lain, tidak lebih dari 3x diameter tablet dan tidak kurang dari 1 1/3 x tebal tablet

Tabel 9. Pengujian keseragaman ukuran

No.	Diameter (cm)	Tebal (cm)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		

18.		
19.		
20.		
<i>Rata - rata</i>		
	<i>Persyaratan</i>	
	<i>Kesimpulan</i>	<i>Memenuhi syarat</i>

5. Friabilitas (Kerenyahan)

Alat : Friabilator

Cara :

Ambil 20 tablet, bersihkan dari serbuk halus, timbang. Masukkan ke dalam alat uji (Friabilator), putar sebanyak 100 putaran. Keluarkan tablet, bersihkan dari serbuk yang terlepas dan timbang kembali. Hitung % friabilitas (F)

$$\text{Perhitungan} : F = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100 \%$$

W_0 = Bobot awal

W_1 = Bobot setelah pengujian

Persyaratan :

Nilai F dinyatakan baik jika < 1 %, jika F > 1 %, maka tablet dapat diperbaiki dengan cara meningkatkan/menambah kekerasan tablet

Tabel 10. Pengujian kerapuhan

Tablet (20)	Berat		F (%)	Rata – rata	Persyaratan
	awal	akhir			
1					< 1 %
2					
3					
	<i>Kesimpulan</i>			<i>Memenuhi syarat</i>	

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Evaluasi sediaan tablet terdiri dari berapa tahap ?
2. Jelaskan cara masing-masing evaluasi granul, beserta persyaratannya.
3. Jelaskan cara masing-masing evaluasi sediaan tablet, beserta persyaratannya

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

1. Prosedur evaluasi sediaan granul dan tablet
2. Jumlah tablet yang digunakan untuk setiap pengujian pengujian

Ringkasan

- ✓ Metode pembuatan tablet granulasi basah merupakan suatu metoda yang paling sering digunakan dalam formulasi tablet
- ✓ Metoda granulasi basah dipilih harus mempunyai alasan yang pasti sesuai karakteristik bahan aktif dan bahan tambahan yang akan digunakan
- ✓ Memformulasi tablet dengan metode granulasi basah terdiri dari komponen dalam (granulat) dan komponen luar yang ditambahkan setelah granulnya sudah jadi.
- ✓ Meskipun granulasi merupakan metode pilihan dalam pembuatan tablet, ternyata masih terdapat keuntungan dan kekurangan metoda tersebut.

Glosarium

- Fines : fines adalah serbuk halus yang terjadi saat proses granulasi, berguna untuk mengisi porositas saat pencetakan tablet
- Punch : punch adalah alat pengempa serbuk atau granul pada ruang cetak tablet
- Dies : dies adalah ruang tempat serbuk atau granul dicetak pada mesin tablet dimana bentuk dan ukuran tablet dapat ditentukan

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, EdisiKeempat. UI – Press: Jakarta.
- Anief, M., 2000. Ilmu Meracik Obat. Edisi Revisi. Cetakan ke 9. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal 168-169.
- Siregar, CJP., Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-dasar Praktis. Jakarta: EGC.
- Voigh, R. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, oleh Dr..rer.nat. Soendani Noerono Soewandhi., Apt (penterjemah) dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo., Apt (Editor). Gajah Mada University press : Jogjakarta.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J,L., 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Agoes, G. (2008). Pengembangan Sediaan Farmasi. Edisi revisi dan perluasan. Penerbit ITB. Bandung.

Bab 8

PRAKTIKUM PEMBUATAN TABLET METODE CETAK LANGSUNG

Pendahuluan

Modul bahan ajar cetak Bab ke delapan ini akan memandu Anda untuk mempelajari tentang praktikum pembuatan sediaan tablet dengan metode cetak langsung. Pada Bab ini memaparkan tentang bagaimana dapat di formulasikan sediaan tablet dari bahan aktif dan bahan tambahan tablet yang diinginkan sesuai tujuan pemakaian. Tablet merupakan sediaan padat yang dibuat dengan mengempa atau mencetak obat atau campuran obat dengan atau tanpa zat tambahan.

Tablet dapat dibuat dengan tiga metoda pembuatan tablet, yaitu :

1. Metode Granulasi
 - a. Granulsi Basah
 - b. Granulasi Kering
2. Metode Cetak (kempa) Langsung

Pada Bab 8 ini akan membahas tentang praktikum pembuatan sediaan tablet dengan metode cetak langsung dan evaluasi sediaan yang terbagi dalam :

Topik I : Formulasi sediaan tablet metode cetak langsung

Topik II : Evaluasi Tablet

Setelah Saudara belajar Bab 7 ini, Anda diharapkan dapat :

1. Menjelaskan proses formulasi sediaan tablet metode cetak langsung
2. Menjelaskan cara evaluasi sediaan tablet metoda cetak langsung

Topik 1

Formulasi Sediaan Tablet

Metoda Cetak Langsung

Saudara mahasiswa, seperti sudah dijelaskan pada Bab 4 tentang teknik pembuatan tablet secara umum dapat dilakukan dengan salah satu dari tiga cara yang ada.

Terdapat tiga metode pembuatan tablet, yaitu :

1. Metode Granulasi
 - a. Granulsi Basah
 - b. Granulasi Kering
2. Metode Cetak (kempa) Langsung

Dalam Bab 8 ini Anda akan diajak lebih jauh mengenal tentang pembuatan tablet dengan metode cetak langsung.

A. METODE Cetak LANGSUNG

Saudara mahasiswa, Pembuatan tablet dengan metode cetak langsung ini merupakan cara yang paling sederhana dari cara – cara pembuatan tablet yang ada. Pada pembuatan tablet menggunakan metode cetak langsung ini tidak memerlukan peralatan untuk proses granulasi ataupun prosedur untuk mengeringkan granul. Secara umum pada metode cetak langsung ini selain bahan aktif, perlu juga adanya penambahan bahan – bahan tambahan tablet lainnya, supaya tablet yang dihasilkan dengan metode ini dapat memberikan hasil yang memenuhi persyaratan yang sudah ditentukan..

Saudara, bahan tambahan yang diperlukan dalam proses formulasi tablet dengan metode cetak langsung antara lain ialah : bahan pengisi, terutama untuk bahan aktif yang mempunyai dosis yang terlalu kecil agar tablet tidak menjadi terlalu tipis dan mencegah terjadinya kerusakan pada permukaan punch.

Saudara mahasiswa, Ada 3 (tiga) hal yang perlu dipenuhi oleh suatu massa cetak tablet dengan metode ini, yaitu :

1. Dapat mengalir secara bebas
2. Tidak melekat baik pada punch maupun die
3. Mudah dicetak (memiliki daya kohesif)

Oleh karena itu bahan pengisi yang ditambahkan harus memiliki sifat kohesif serta mampu mengalir dengan bebas.

Metode cetak/kempa langsung biasanya digunakan untuk bahan–bahan yang mempunyai laju alir dan kompresibilitasnya baik. Prinsip pembuatan tablet dengan metode

kempa langsung yaitu menambahkan bahan aktif dengan eksipien yang mempunyai sifat alir dan kompresibilitas tinggi, kemudian langsung dicetak. Metode ini ditujukan untuk zat aktif dengan dosis yang relatif kecil.

Pada umumnya pembuatan tablet dengan metode cetak langsung digunakan untuk zat aktif yang berbentuk kristal terutama kristal bahan zat an-organik yang memiliki sifat mudah mengalir dalam keadaan kering, selain itu juga mempunyai sifat berubah bentuk yang irreversibel didalam saat pencetakan berlangsung. Cara ini dapat pula digunakan untuk zat berkhasiat yang berbentuk granul yang juga harus memenuhi persyaratan di atas, dan juga untuk beberapa kristal zat organik.

Keuntungan metode cetak langsung, antara lain :

1. Ekonomis, karena terjadi reduksi waktu pelaksanaan proses pencetakan; ongkos produksi; tahap pembuatan; jenis alat; ruangan yang dibutuhkan dan jumlah tenaga kerja yang melakukan proses tersebut.
2. Adanya eliminasi panas dan lembab yang akan sangat bermanfaat untuk mencetak zat aktif yang peka terhadap panas dan lembab.
3. Mempercepat disolusi yang merupakan salah satu proses optimasi disintegrasi tablet. Pada tablet dengan proses cetak langsung, hasil tablet menjadi partikel sedangkan pada proses granulasi tablet hancur menjadi granul kemudian menjadi partikel.
4. Stabil, pada metode cetak langsung stabilitas beberapa senyawa kimia tidak akan menjadi masalah karena lembab yang menjadi penyebab ketidakstabilan sudah dieliminasi.
5. Ukuran partikel seragam, pada metode cetak langsung keseragaman akan lebih terjamin dibanding dengan metode granulasi, dimana fasa luar ditambahkan sebagai *finer*.

Keterbatasan metode cetak langsung, antara lain :

1. Teknologi, terdapat masalah aliran dan ikatan untuk memperoleh massa cetak yang kuat serta kecepatan untuk meningkatkan laju produksi.
2. Untuk zat aktif :
 - Dosis rendah (< 50 mg), keseragaman distribusi obat akan menjadi masalah, kemungkinan tidak tercampur dengan bahan tambahan atau terjadi pemisahan selama proses pencetakan
 - Dosis tinggi, senyawa-senyawa dengan bulk volume besar, kompresibilitas rendah dan aliran buruk tidak mungkin dicetak dengan metode cetak langsung.
3. Pemilihan zat tambahan sangat kritis dimana pengisi dan pengikat harus mempunyai kompresibilitas dan sifat alir yang baik. Sebaiknya juga diketahui potensial pengencerannya (bagian zat aktif yang dapat dikompresi menjadi massa kompak dengan menggunakan pengisi tersebut).

4. Dapat terjadi pemisahan setelah proses pencampuran dengan berkurangnya lembab dapat meningkatkan muatan elektrostatik sehingga dapat menyebabkan pemisahan (unbleeding).

B. KOMPOSISI TABLET

Saudara mahasiswa, Tablet biasanya terdiri dari dua komponen utama dalam memformulasikan sediaan tablet, yaitu :

1. Bahan aktif

Bahan aktif didefinisikan sebagai komponen yang dimaksudkan untuk memberikan aktivitas farmakologis atau efek langsung lain pada diagnosis, pengobatan, peringanan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk mempengaruhi struktur atau fungsi tubuh manusia atau binatang lain (Ansel, 1989).

2. Bahan tambahan

Penggunaan bahan tambahan tablet dimaksudkan untuk menghasilkan sediaan tablet yang kompak dan memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Bahan tambahan tablet harus bersifat netral, tidak berbau dan tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengikat, zat pelicin, zat penghancur atau zat lain yang cocok.

a. Bahan pengisi

Bahan pengisi ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa. Bahan pengisi tablet yang umum adalah laktosa, pati, kalsium fosfat dibasa dan selulosa mikrokristal. Jika kandungan zat aktif kecil, sifat tablet keseluruhan ditentukan oleh bahan pengisi yang besar jumlahnya. (Anonim, 1995).

b. Bahan pengikat dan perekat

Bahan pengikat memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan. Bahan pengikat yang umum digunakan adalah gom akasia, gelatin, sukrosa, povidon, metil selulosa, karboksimetil selulosa dan pasta kanji terhidrolisis (Anonim, 1995)

c. Bahan penghancur

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan. Berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian (Lachman, dkk, 1994). Bahan penghancur yang umum digunakan adalah pati dan selulosa yang termodifikasi secara kimia, asam alginat, selulosa mikrokristal, dan povidon sambung-silang (Anonim, 1995).

d. Bahan pelincir, anti lekat dan pelicin

Ketiga jenis bahan ini dibicarakan bersama kerana memiliki fungsi yang tumpang-tindih. Suatu pelincir diharapkan dapat mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan dinding *die*, pada saat tablet ditekan ke luar. Anti lekat berfungsi untuk mengurangi melengket atau adhesi bubuk atau granul pada permukaan *punch* atau dinding *die*. Pelicin berfungsi untuk memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan di antara partikel-partikel. Sebagian besar bahan-bahan yang disusun sebagai bahan pelincir juga berfungsi sebagai anti lekat, kecuali bahan pelincir yang larut dalam air. Talk, magnesium stearat dan kanji beserta derivat-derivat kanji mempunyai sifat-sifat anti lekat. Bahan-bahan yang digunakan sebagai pelicin atau pemacu aliran adalah jenis talk, tepung jagung atau koloid-koloid silika (Lachman, dkk, 1994).

e. Zat warna, pemberi rasa dan pemanis

Bahan pewarna yang diijinkan sering ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambahkan nilai estetika atau untuk identitas produk (Anonim,1995). Penggunaan zat warna dalam tablet mempunyai keuntungan, yaitu menutup warna obat yang kurang baik, identifikasi hasil produksi, membuat suatu produk menjadi lebih menarik. Zat pemberi rasa biasanya dibatasi pada tablet kunyah atau tablet lainnya yang ditujukan untuk larut di dalam mulut. Zat pemberi rasa yang larut dalam air jarang digunakan dalam pembuatan tablet karena stabilitasnya kurang baik. Zat pemberi rasa yang larut dalam minyak ditambahkan ke dalam pelarut untuk granulasi tablet. Penggunaan pemanis dibatasi terutama pada tablet yang dikunyah untuk mengurangi penggunaan gula di dalam tablet (Lachman, dkk, 1994).

C. BAHAN TAMBAHAN PADA PEMBUATAN TABLET METODA CETAK LANGSUNG

b. Amilum maydis

Pemerian : Serbuk sangat halus, putih (Anonim, 1995).

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (Anonim,1995).

Fungsi : Penghancur 3-15% (Wade dan Weller, 2003).

c. Laktosa

Pemerian : Massa granul, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis

Kelarutan : Mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan eter

Fungsi : Pengisi (Anonim, 1995).

d. Avicel pH 102

- Pemerian : Massa granul, murni, tidak berbau, tidak berasa
 Kelarutan : Tidak larut dalam air, asam dilute dan banyak pelarut organik.
 Fungsi : Pengisi, lubrikan, desintegrant (Wade dan Weller, 2003).
- e. Sodium Starch Glucolate (Explotab)
 Pemerian : serbuk putih, tidak berbau, mengalir bebas
 Kelarutan : tidak larut dalam air dan pelarut organik
 Fungsi : penghancur 2-8 % (Wade dan Weller, 2003)
- f. *Hydroxypropyl cellulose, Low substituted* (HPC LM)
 Pemerian : Serbuk putih atau granul, putih hingga kekuningan, agak berbau,agak berasa.
 Kelarutan : mudah larut dalam air dibawah suhu 38 °C membentuk larutan koloidal jernih.
 Larut dalam banyak pelarut organik baik dalam keadaan dingin ataupun panas, seperti dimetil formamida, dimetil sulfoxida, dioksan, etanol
 Fungsi : pengikat 5 – 25%
- f. Magnesium stearat
 Pemerian : Serbuk halus, warna putih, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran
 Kelarutan : Tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter
 Fungsi : Lubrikan 0,25-2% (Wade dan Weller, 2003).
- g. Talk
 Pemerian : Serbuk hablur sangat halus, warna putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran
 Kelarutan : Tidak larut hampir pada setiap pelarut
 Fungsi : Pelincir 1-4% (Wade dan Weller, 2003).
- h. Aerosil
 Pemerian : Submikroskopis, bercahaya, terpisah, warna putih kebiruan, tidak berbau, tidak berasa,
 Kelarutan : Tidak larut dalam air murni, larut dalam larutan alkali hidroksid panas, tidak larut dalam asam kecuali hidrofluoris, tidak larut dalam pelarut organik
 Fungsi : Glidan 0,5-1% (Voight, 1995).

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan Tablet metoda cetak langsung, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

4. Jelaskan dasar pemilihan metoda pembuatan tablet
5. Sebutkan 3 (tiga) hal yang perlu dipenuhi oleh suatu massa cetak tablet
6. Jelaskan keuntungan pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung
7. Jelaskan keterbatasan pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung
8. Jelaskan bahan tambahan yang digunakan pada metoda cetak langsung, sebutkan fungsinya.

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

3. Pemilihan metoda pembuatan tablet
4. Syarat massa tablet untuk proses pencetakan
5. Keuntungan dan kerugian pembuatan tablet dengan metoda cetak langsung
6. Bahan tambahan dan fungsinya

Saudara mahasiswa, pembuatan tablet dengan metode cetak langsung pada praktikum Teknologi Sediaan Solid mengikuti formula di bawah ini :

Formula :

Tabel 1. Formula pembuatan tablet secara cetak langsung

No	Zat aktif	Bahan Pembantu (eksipien) Tablet				
		Pengisi	Penghancu r	Lubrikan	Glidan	Pengikat
1.	Acetosal 80 mg	Avicel 102 Laktosa DC 2 : 1	Amylum 5%	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%	HPC-LM 4,5,6,7%
2.	Vit. C 100 mg	Avicel 102 Laktosa DC 2 : 1	Amylum 5%	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%	HPC-LM 4,5,6,7%

3.	Vit B-1	Avicel 102 Laktosa DC 2 : 1	Amylum 5%	Mg.Stearat 1%	Talk 1%, Aerosil 0,25%	HPC-LM 4,5,6,7%
----	---------	-----------------------------------	--------------	------------------	---------------------------	--------------------

A. BAHAN DAN ALAT

Bahan :

- *Asetosal, vitamin C, vit. B1*
- *laktosa,*
- *avicel 102*
- *HPC-LM*
- *magnesium stearat*
- *talk,*
- *aerosil,*
- *etanol 96 %,*
- *silika gel.*

Alat :

- *timbangan analitik,*
- *ayakan no. 40*
- *beaker glass,*
- *sudip,*
- *kertas perkamen,*
- *loyang,*
- *gelas ukur,*
- *plastik ukuran kecil,*
- *pinset,*
- *mesin pencetak tablet berputar,*
- *pot plastik*
- *sarung tangan,*
- *stopwatch,*
- *alat uji waktu alir / flow tester,*
- *alat uji ukuran / jangka sorong,*
- *alat uji kerenyahan tablet / friabilator,*
- *alat uji waktu hancur tablet / disintegration tester,*
- *desikator.*

B. PERHITUNGAN BAHAN

Di bawah ini merupakan contoh cara perhitungan pembuatan tablet metoda cetak langsung.

Misalnya :

- bahan aktif 50 mg
- HPC-LM 3%
- LHPC LH – 11 5 %

- Aerosil 0,25 %
- Mg stearat 1 %
- Talcum 1 %
- Avicel dan Lactosa DC 2 : 1

Dibuat 400 tablet @ 200 mg

Bobot total = $400 \times 200 \text{ mg} = 80000 \text{ mg} = 80 \text{ g}$

Maka penimbangan bahan :

- Zat aktif = $400 \times 50 \text{ mg} = 20000 \text{ mg} = 20 \text{ g}$
- LHPC LH – 11 = $5 \% \times 80 \text{ g} = 4 \text{ g}$
- Aerosil = $0,25 \% \times 80 \text{ g} = 0,2 \text{ g}$
- Mg stearat = $1 \% \times 80 \text{ g} = 0,8 \text{ g}$
- Talcum = $2 \% \times 80 \text{ g} = 1,6 \text{ g}$
- HPC – LM = $3 \% \times 80 \text{ g} = 2,4 \text{ g}$
- Avicel & Lactosa DC = $80 \text{ g} - (20 + 4 + 0,2 + 0,8 + 1,6 + 2,4)$
 $= 80 \text{ g} - 29 \text{ g} = 51 \text{ g}$

Jadi untuk :

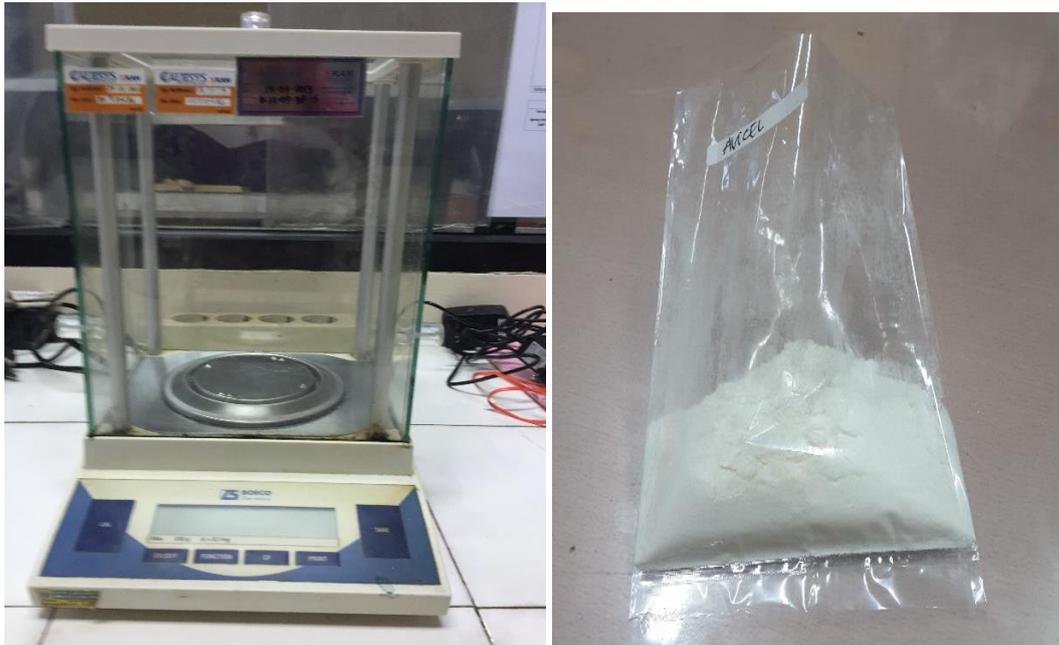
1. Avicel 102 = $2/3 \times 51 \text{ g} = 34 \text{ g}$
2. Lactosa DC = $1/3 \times 51 \text{ g} = 17 \text{ g}$

C. PROSES PEMBUATAN/FORMULASI

Saudara mahasiswa, lakukan langkah langkah sebagai berikut :

1. Timbang semua bahan yang dibutuhkan
2. Ayak dengan pengayak no.40
3. Campur keseluruhan bahan sampai massa kompak dan homogen dalam kantong plastik
4. Untuk Mg.stearat campur terakhir
5. Lakukan pengujian sifat alir dan kompresibilitas
6. Cetak campuran bahan tersebut
7. Lakukan uji keseragaman bobot, waktu hancur, kekerasan, keseragaman ukuran dan friabilitas.

Skema pembuatan tablet Metode Cetak langsung :



Gambar 1. Timbang bahan-bahan yang digunakan
(dapat dilakukan dengan wadah plastik)

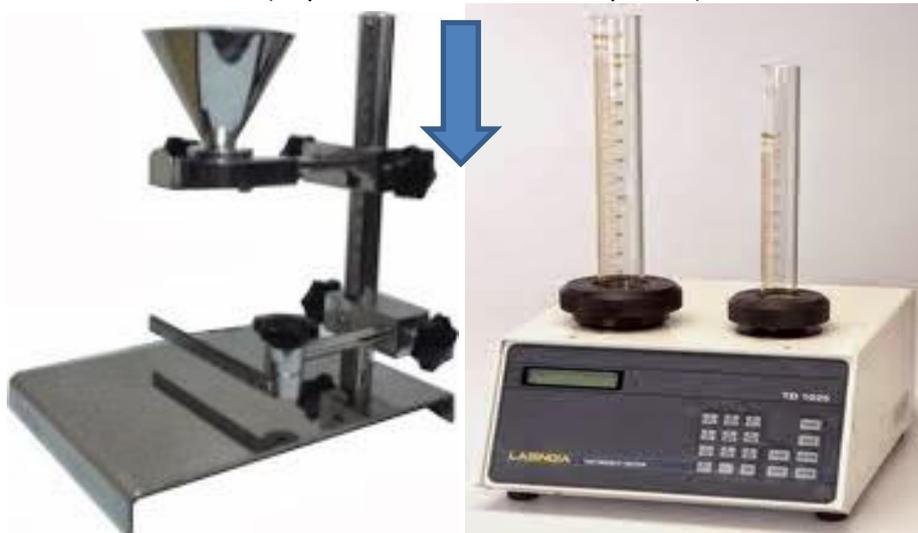


Gambar 2. Masing-masing bahan diayak dengan
Ayakan no. 40



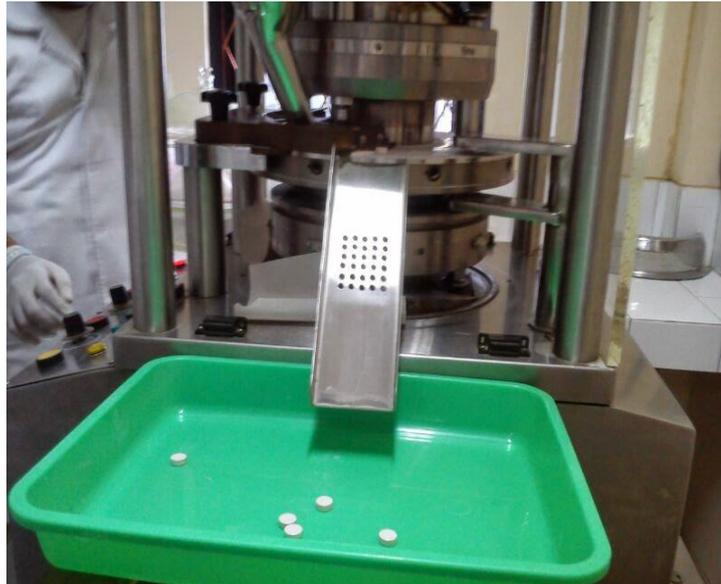


Gambar 3. Campur bahan-bahan
(dapat dilakukan di dalam plastik)



Gambar 4. Uji sifat alir dan kompressibilitas. Gambar diperoleh dari
<http://laporanakhirpraktikum.blogspot.co.id/2013/06/laporan-praktikum-pengenalan-alat.html>

Jika memenuhi syarat, lakukan pencetakan tablet



Gambar 5. Pencetakan tablet

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan Tablet metode cetak langsung, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Sebutkan alat yang digunakan untuk pembuatan tablet metode cetak langsung
2. Sebutkan komponen dalam formulasi tablet metode cetak langsung
3. Bagaimana menghitung komponen bahan bahan yang diperlukan
4. Bagaimana alur pembuatan tablet metode cetak langsung
5. Bagaimana prosedur pembuatan tablet metode cetak langsung

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

1. Pemakaian alat dan bahan metode pembuatan tablet secara cetak langsung
2. Perhitungan bahan tambahan pembuatan tablet metode cetak langsung
3. Alur dan prosedur pembuatan metode cetak langsung

Ringkasan

Saudara mahasiswa, materi formulasi tablet metode cetak langsung sudah disajikan dengan panjang lebar, untuk mempermudah Anda memahaminya maka berikut dirangkum menjadi :

- ✓ Bahan aktif dan bahan tambahan dalam formulasi metode cetak langsung harus melalui

kajian preformulasi

- ✓ Karakteristik bahan aktif pada metode cetak langsung mempunyai laju alir dan kompresibilitas yang baik
- ✓ Umumnya bahan aktif dengan dosis relatif kecil
- ✓ Langkah-langkah pembuatan tablet lebih efisien dalam hal waktu dan peralatan
- ✓ Penghitungan bahan aktif dan bahan tambahan lebih sederhana

Topik 2

Evaluasi Sediaan Tablet

Saudara mahasiswa, seperti sudah Anda ketahui bahwa setiap proses pembuatan tablet, hasilnya harus dilakukan evaluasi untuk mendapatkan suatu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan yang sudah ditentukan, yaitu :

1. Evaluasi massa, yaitu uji sediaan massa tablet (granul) sebelum dilakukan pencetakan. Evaluasi dilakukan agar saat mencetak tablet tidak terjadi masalah dalam proses pencetakan. abletdan evaluasi tablet yang sudah dicetak
2. Evaluasi tablet, yaitu uji sediaan tablet hasil dari proses pencetakan. Evaluasi ini dilakukan agar tablet yang dicetak memenuhi persyaratan tablet sesuai buku standar, misal Farmakope Indonesia.

A. EVALUASI MASSA TABLET

1. Sifat Alir

- Alat : Corong alat uji waktu alir (metode langsung)
- Cara : Timbang 25 gram granul tempatkan pada corong alat uji waktu alir dalam keadaan tertutup. Buka penutupnya biarkan granul mengalir, catat waktunya, gunakan stopwatch, lakukan 3x
- Persyaratan : **100 gram granul waktu alirnya tidak lebih dari 10 detik**

Tabel 2. Pengujian sifat alir

<i>Granul (100 gram)</i>	<i>Nilai alir (g/det)</i>	<i>Rata-rata (g/det)</i>	<i>Persyaratan</i>
1.			<i>> 10 g/det</i>
2.			
3.			
<i>Kesimpulan</i>		<i>Memenuhi syarat</i>	

1. Kompresibilitas

- Alat : Jouling Volumeter
- Cara : Timbang sisa granul = X gram. Masukkan ke dalam gelas ukur dari alat " Jouling Volumeter". Volume awal = 50 ml. Hitung 100 ketukan. Catat volumenya sampai volume konstan (tidak

bergerak lagi)

Perhitungan : $Kp = \frac{V_o - V_n}{V_o} \times 100 \%$

Kp = % pemampatan /kompresibilitas

V_o = volume awal

V_n = volume pada jumlah tiap ketukan

Persyaratan : **Jika % pemampatan kurang dari 20 %
keteraturan fabrikasi akan tercapai**

Tabel 3. Pengujian kompressibilitas

Granul (50 ml)	Volume		Kp (%)	Rata – rata	Persyaratan
	awal	akhir			
1					< 20 %
2					
3					
	Kesimpulan			Memenuhi syarat	

B. TABLET

1. Keseragaman Bobot

Timbang 20 tablet, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu-persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak boleh 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga dalam kolom B. Jika perlu dapat digunakan 10 tablet dan tidak 1 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A dan B.

Tabel 4. Kolom Persen penyimpangan bobot rata – rata tablet

Bobot Rata-rata	Penyimpangan Bobot Rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg – 150 mg	10 %	20 %
151 mg – 300 mg	7,5 %	15 %
151 mg – 300 mg	5 %	

Tabel 5. Pengujian keseragaman bobot

No.	Berat tablet	% Penyimpangan
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
Rata-rata		
	Kesimpulan	

2. Waktu Hancur

Alat : Disintegration tester

Masukkan masing-masing 1 tablet ke dalam tabung dari alat uji waktu hancur, masukkan 1 cakram pada tiap tabung dan jalankan alat. Gunakan air sebagai media dengan suhu $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya. Tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus sempurna

Persyaratan :

Kecuali dinyatakan lain semua tablet harus hancur tidak lebih dari **15 menit** untuk tablet yang tidak bersalut dan tidak lebih dari **60 menit** untuk tablet salut selaput.

Tabel 6. Pengujian waktu hancur

No.	Waktu (menit)	Persyaratan
1.		15 menit
2.		
3.		
	Kesimpulan	Memenuhi syarat

3. Kekerasan

Cara :

Ambil 20 tablet ukur kekerasan menggunakan alat ukur kekerasan.

Hitung rata-rata dan SD

Persyaratan : **Ukuran yang didapat per tablet minimal**

4 kg/cm², maksimal 10 kg/cm²

Tabel 7. Pengujian kekerasan

No.	Kekerasan	Persyaratan
1.		4 – 10 kg/cm ²
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

17.		
18.		
19.		
20.		
	<i>Kesimpulan</i>	<i>Memenuhi syarat</i>

4. Keseragaman Ukuran

Alat : Jangka Sorong

Cara :

Menggunakan 20 tablet ukur diameter dan ketebalannya menggunakan jangka sorong. Hitung rata-rata dan SD nya

Persyaratan :

Menurut F I edisi III, kecuali dinyatakan lain, tidak lebih dari 3x diameter tablet dan tidak kurang dari 4/3 x tebal tablet

Tabel 8. Pengujian keseragaman ukuran

<i>No.</i>	<i>Diameter (cm)</i>	<i>Tebal (cm)</i>
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

17.		
18.		
19.		
20.		
Rata - rata		
	Persyaratan	
	Kesimpulan	Memenuhi syarat

5. Friabilitas (Kerenyahan)

Alat : Friabilator

Cara :

Ambil 20 tablet, bersihkan dari serbuk halus, timbang. Masukkan ke dalam alat uji (Friabilator), putar sebanyak 100 putaran. Keluarkan tablet, bersihkan dari serbuk yang terlepas dan timbang kembali. Hitung % friabilitas (F)

$$\text{Perhitungan} : F = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100 \%$$

W_0 = Bobot awal

W_1 = Bobot setelah pengujian

Persyaratan :

Nilai F dinyatakan baik jika < 1 %, jika F > 1 %, maka tablet dapat diperbaiki dengan cara meningkatkan/menambah kekerasan tablet

Tabel 9. Pengujian kerapuhan

Tablet (20)	Berat		F (%)	Rata – rata	Persyaratan
	awal	akhir			
1					< 1 %
2					
3					
	Kesimpulan			Memenuhi syarat	

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan tablet dengan metoda granulasi basah, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Evaluasi sediaan tablet terdiri dari berapa tahap ?
2. Jelaskan cara masing-masing evaluasi massa tablet, beserta persyaratannya.
3. Jelaskan cara masing-masing evaluasi sediaan tablet, beserta persyaratannya

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

3. Prosedur evaluasi sediaan massa/serbuk dan tablet yang selesai dicetak
4. Jumlah tablet yang digunakan untuk pengujian

Ringkasan

- ✓ Tablet dapat dibuat dengan tiga metode pembuatan tablet, yaitu : Metode Granulasi Basah, Metode Granulasi Kering dan Metode Cetak (kempa) Langsung.
- ✓ Bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur, pembasah, pelicin atau bahan lain yang cocok.
- ✓ Sifat-sifat penting yang harus dimiliki tablet antara lain; harus memiliki ketepatan dosis setiap tablet, memiliki keseragaman kandungan, penampilan dan ukuran, segera terdisintegrasi dalam lambung dan melepaskan obat dengan cepat untuk menimbulkan efek, stabil oleh pengaruh udara, suhu, cahaya dan lembab selama penyimpanan, dan harus memiliki kekerasan yang cukup untuk melindungi terhadap pengaruh pengemasan dan transportasi.
- ✓ Evaluasi sediaan tablet terdiri dari :
 1. Evaluasi massa tablet, yaitu uji sediaan massa tablet (granul) sebelum dilakukan pencetakan. Evaluasi dilakukan agar saat mencetak tablet tidak terjadi masalah dalam proses, kemudian lakukan evaluasi tablet yang sudah dicetak
 2. Evaluasi tablet, yaitu uji sediaan tablet hasil dari proses pencetakan. Evaluasi ini dilakukan agar tablet yang dicetak memenuhi persyaratan tablet sesuai buku standar, misal Farmakope Indonesia.

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, EdisiKeempat. UI – Press: Jakarta.
- Anief, M., 2000. Ilmu Meracik Obat. Edisi Revisi. Cetakan ke 9. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal 168-169.
- Siregar, CJP., Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-dasar Praktis. Jakarta: EGC.
- Voigh, R. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, oleh Dr..rer.nat. Soendani Noerono Soewandhi., Apt (penterjemah) dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo., Apt (Editor). Gajah Mada University press : Jogjakarta.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J,L., 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Agoes, G. (2008). Pengembangan Sediaan Farmasi. Edisi revisi dan perluasan. Penerbit ITB. Bandung.

Bab 9

PRAKTIKUM SEDIAAN SUPPOSITORIA DAN OVULA

Pendahuluan

Modul bahan ajar cetak Bab ke sembilan ini akan memandu Anda untuk mempelajari tentang praktikum sediaan suppositoria dan ovula. Pada Bab ini memaparkan tentang bagaimana dapat di formulasikan sediaan suppositoria dan ovula dari bahan aktif dan bahan dasar suppositoria yang diinginkan sesuai tujuan pemakaian. Sediaan suppositoria dapat diberikan melalui rektal, vagina dan uretra. Bahan dasar yang digunakan dalam pembuatan sediaan Suppositoria dan ovula ini adalah oleum cacao yang sebelum dicetak dilakukan menghitung bahan pengganti terlebih dahulu. Sediaan suppositoria yang dibuat adalah sediaan yang diberikan kedalam saluran rektal yang selanjutnya disebut dengan sebutan suppositoria saja, serta sediaan ovula yaitu sediaan suppositoria yang diberikan ke dalam vagina.

Oleh karena itu pada pembelajaran Bab IX ini akan mencakup mengenai bahan dasar suppositoria, pembuatan suppositoria dan ovula, dan evaluasi sediaan suppositoria dan ovula yang terbagi dalam :

- Topik 1 : Formulasi sediaan suppositoria dan ovula
- Topik 2 : Pembuatan sediaan suppositoria dan ovula
- Topik 3 : Evaluasi Suppositoria dan Ovula

Setelah belajar Bab 9 ini Anda diharapkan dapat menjelaskan tentang :

1. Formulasi sediaan suppositoria dan ovula
2. Cara pembuatan sediaan suppositoria dan ovula
3. Cara evaluasi sediaan suppositoria dan ovula

Topik I

Formulasi Sediaan Suppositoria dan Ovula

Apakah yang dimaksud dengan suppositoria ?
Suppositoria adalah : sediaan farmasi bentuk sediaan padat yang pemakaiannya dengan cara memasukkan melalui lubang atau celah pada tubuh, dimana ia akan melebur, melunak atau melarut, terdispersi dan memberikan efek lokal atau sistemik.

Apakah yang dimaksud dengan ovula ?

Ovula adalah : sediaan farmasi yang dirancang untuk dimasukkan kedalam vagina, biasanya untuk tujuan efek lokal.

Sifat suppositoria dan ovula yang ideal adalah :

1. Melebur pada suhu tubuh atau melarut dalam cairan tubuh
2. Tidak toksik dan tidak merangsang
3. Dapat bercampur (kompatibel) dengan bahan obat
4. Dapat segera melepas bahan obat
5. Mudah dituang kedalam cetakan dan dapat mudah lepas dari cetakan
6. Stabil terhadap pemanasan di atas suhu lebur
7. Mudah ditangani
8. Stabil selama penyimpanan

Pertimbangan utama dalam mengembangkan formulasi suppositoria adalah : (Agoes, 2008)

1. Tujuan aplikasi suppositoria ditujukan untuk efek local atau sistemik
2. Penggunaan di aplikasikan pada rektal, vaginal atau uretra
3. Diinginkan efek cepat atau lambat atau diperpanjang

Untuk pertama kalinya kita harus melakukan studi awal terlebih dahulu, dapat berupa evaluasi basis supositoria dengan melaksanakan pengukuran ketersediaan bahan obat pada suhu $\pm 37^{\circ}\text{C}$ dalam air. Kemudian melakukan uji stabilitas bahan aktif dan basis yang mengandung bahan aktif pada suhu 4°C dan pada suhu kamar. Setelah itu evaluasi kemudahan penuangan ke dalam cetakan dan pelepasan dari alat cetak. Sesudah semua tersebut di atas ditetapkan, lalu lakukan uji toksisitas (iritasi), kemudian tentukan ketersediaan hayati pada hewan percobaan.

A. SUPPOSITORIA UNTUK EFEK LOKAL

Untuk zat aktif yang bekerja secara local biasanya tidak diabsorpsi, misalnya pada pengobatan hemorrhoid, anaestetik local, dan antiseptic. Basis suppositoria yang digunakan

untuk obat ini adalah yang tidak diabsorpsi, peleburannya perlahan-lahan, berlawanan dengan basis suppositoria untuk efek sistemik. Efek lokal berlangsung antara 30 menit sampai 4 jam.

B. SUPPOSITORIA UNTUK EFEK SISTEMIK

Untuk suppositoria yang digunakan bertujuan berefek sistemik pertama harus diketahui kelarutan zat aktif dalam air atau pelarut lain. Jika zat aktif larut dalam air, digunakan basis lemak dengan bilangan air rendah. Sebaliknya, jika obat sangat larut dalam lemak, digunakan basis suppositoria tipe air, mungkin kita perlu penambahan surfaktan untuk meningkatkan kelarutan.

C. MASALAH SPESIFIK DALAM FORMULASI SUPOSITORIA – OVULA

Apa sajakah masalah – masalah dalam formulasi sediaan suppositoria dan ovula ? Di bawah ini akan dijelaskan masalah – masalah dalam formulasi suppositoria dan ovula, yaitu :

1. Air dalam suppositoria

Penambahan air sebagai pelarut untuk homogenitas ke dalam basis suppositoria sedapat mungkin dihindari, karena alasan sebagai berikut :

- Air mempercepat oksidasi lemak (basis menjadi tengik). Jika air menguap, zat terlarut akan mengkristal
- Absorpsi dari basis suppositoria yang mengandung air, hanya akan ditingkatkan jika berada dalam bentuk emulsi M/A. Jika mengandung air lebih besar 50% dari fase luar, reaksi antara komponen dalam suppositoria akan terjadi. Hal ini dapat dicegah dengan menggunakan bahan anhidrat. Adanya air dengan zat lain mungkin akan terkontaminasi oleh jamur dan lain sebagainya, oleh karena itu memerlukan penambahan pengawet.

2. Higroskopisitas

Suppositoria gliserin – gelatin akan kehilangan air karena penguapan di iklim yang kering dan mengabsorpsi kelembaban pada kondisi kelembaban tinggi. PEG juga bersifat higroskopis.

3. Inkompatibilitas

Basis PEG inkompatibel (ketidakcampuran) dengan garam perak, tannin, aminopirin, kuinin, ichtyol, aspirin, benzokain dan sulfonamide. Beberapa obat akan mengkristal dari basis PEG seperti natrium barbital, asam salisilat, dan camphora. Konsentrasi asam salisilat yang lebih tinggi akan melunakkan basis PEG hingga seperti salep, sedangkan aspirin akan membentuk kompleks. Penisilin walaupun stabil dalam basis oleum cacao dan basis lemak lain, akan terurai dengan basis PEG. Basis lemak dengan bilangan hidroksil besar kemungkinan dapat bereaksi dengan komponen asam.

4. Viskositas

Untuk mengatasi masalah penurunan viskositas basis dapat dilakukan hal sebagai berikut :

- Menggunakan basis dengan rentang lebur yang lebih sempit, yaitu yang dekat dengan suhu tubuh
- Penambahan $\pm 2\%$ Al – monostearat, tidak hanya meningkatkan viskositas basis lemak, tetapi juga akan menjaga homogenitas suspensi dari bahan tidak larut. Untuk meningkatkan konsentrasi dapat pula ditambahkan setil, stearil, atau miristil alcohol.

5. Kegetasan

Suppositoria dengan oleum cacao sangat elastis dan tidak segera pecah. Basis sintetik lemak dengan derajat hidrogenasi tinggi mengandung kadar padatan pada suhu kamar lebih getas.

6. Bobot jenis

Bobot jenis penting dalam menentukan bilangan pengganti basis suppositoria.

7. Kontraksi volume

Hal ini terjadi pada kebanyakan suppositoria yang dilebur sesudah pendinginan pada cetakan.

8. Penambahan pelicin atau agen pelepas lengketan pada cetakan.

9. Bilangan pengganti

Bilangan pengganti didefinisikan sebagai jumlah bagian berat obat yang menggantikan satu bagian berat basis suppositoria – ovula. Volume suppositoria dari suatu cetakan tertentu akan selalu tetap, tetapi berat akan bervariasi karena bobot jenis (BJ) obat berbeda dari bobot jenis basis suppositoria – ovula. Bobot jenis obat akan mempengaruhi jumlah basis yang diperlukan untuk setiap suppositoria. Satu bagian berat obat dengan bobot jenis yang sama dengan basis akan mengganti volume ekuivalen basis. Suatu obat dengan BJ dua kali BJ basis akan mengganti separuh volume, sedangkan obat dengan BJ 5 kali basis akan mengganti $1/5$ volume basis. Oleh sebab itu, untuk memformulasikan suppositoria, perlu diketahui bilangan pengganti bahan berkhasiat (didapat dari pustaka atau melalui percobaan) yang akan diformulasikan dalam suppositoria – ovula.

10. Ketengikan dan penambahan antioksidan

Antioksidan efektif adalah :

- senyawa fenol, seperti m atau p-difenol;
- α -naftil kuinon, seperti hidrokuinon atau β -naftokuinon;
- tokoferol terutama bentuk α dan β , propil galat dan asam galat, tanin, vitamin C dan esternya, Butil Hidroksi Anisol (BHA) dan Butil Hidroksi Toluena (BHT).

D. PEMILIHAN BASIS SUPPOSITORIA DAN OVULA

Faktor utama yang harus diperhatikan dalam pemilihan basis suppositoria dan ovula adalah kelarutan bahan obat dalam pembawa. Agar pelepasan bahan obat lebih efektif dari basis, obat yang larut dalam lemak sebaiknya diformulasikan dalam basis tercampur air, sedangkan bahan obat yang larut air dalam basis lemak.

Spesifikasi basis suppositoria biasanya meliputi :

1. Asal dan komposisi kimia
2. Rentang suhu lebur
3. Indeks lemak – padat (solid – fat index), basis yang terjadinya penurunan kandungan lemak padat pada rentang temperatur yang sempit akan menghasilkan suppositoria yang rapuh jika dituang secara cepat. Basis tipe ini perlu adanya pengurangan perbedaan temperatur antara temperature cetakan dan temperatur massa suppositoria. Oleh karena temperatur kulit sekitar 32oC, maka kita dapat memprediksi suatu produk kering akan memerlukan kandungan padat yang lebih besar dari 30% pada suhu tersebut.
4. Bilangan hidroksil, yaitu : satu ukuran dari kandungan gugus hidroksil bebas dalam suatu senyawa. Terutama lemak, minyak, atau ester alami atau sintetis
5. Titik pematatan. Jika interval suhu rentang lebur dari titik pematatan adalah 10°C atau lebih, maka waktu yang dibutuhkan untuk solidifikasi dapat diperpendek. Dengan meningkatkan pendinginan didapatkan prosedur yang lebih efisien.. Nilai ini memungkinkan untuk melakukan prediksi waktu yang diperlukan untuk pematatan basis, apabila didinginkan dalam cetakan.
6. Bilangan penyabunan, yaitu : jumlah miligram KOH yang di perlukan untuk menyabunkan satu gram lemak atau minyak.
7. Bilangan iodium, yaitu : adalah massa iodium dalam gram yang dibutuhkan oleh 100 gram suatu zat kimia
8. Bilangan air, yaitu jumlah air dalam gram yang dapat diinkorporasikan ke dalam 100 gram massa lemak. Bilangan air dapat meningkat dengan penambahan surfaktan, monogliserida dan pengemulsi lainnya.
9. Bilangan asam, yaitu : bilangan yang menunjukkan berapa mg KOH yang diperlukan untuk menetralkan lemak (khususnya asam lemak bebas) dalam 1 gram lemak.

E. BASIS SUPPOSITORIA DAN OVULA

Terdapat 2 (dua) kelompok utama basis suppositoria dan ovula yaitu :

1. Basis lemak yang melebur pada suhu tubuh, berupa lemak padat
2. Basis larut air atau tercampur air, melarut dan terdispersi dalam lubang tubuh (rectum. vaginal), terdiri dari campuran polietilenglikol (PEG).

1. Basis lemak

Terbagi atas dua jenis basis, yaitu :

- a. Bahan alam semisintetik atau sintetik berupa trigliserida, baik yang hidrogenasi parsial maupun dihidrogenasi keseluruhan
- b. Lemak coklat (oleum cacao)

Merupakan bahan padat, berwarna kuning putih dengan bau coklat. Terdiri atas campuran ester gliseril stearate, palmitate, oleat, dan asam lemak lainnya.

Keuntungan basis oleum cacao :

- Mempunyai rentang suhu lebur antara 30 – 36 °C, sehingga berbentuk padat pada suhu kamar dan melebur pada suhu tubuh.
- Segera melebur jika dihangatkan dan cepat kembali ke keadaan awal jika didinginkan.
- Dapat bercampur dengan banyak bahan obat
- Cukup menyenangkan dan tidak merangsang

Kekurangan basis oleum cacao :

- Mempunyai sifat polimorfisme. Bila dilebur dan didinginkan, basis oleum cacao dapat memadat dalam berbagai bentuk Kristal yang berbeda bergantung pada suhu peleburan, kecepatan pendinginan, dan jumlah massa yang dilebur. Jika dipanaskan pada suhu tidak lebih dari 36°C dan secara perlahan-lahan didinginkan, akan terbentuk kristal yang stabil dengan suhu lebur yang normal. Namun, bila dipanaskan secara berlebihan, akan terbentuk kristal gamma atau alfa yang mempunyai titik lebur lebih rendah (sekitar 20°C), sehingga basis menjadi cair.
- Kadang melengket pada cetakan. Oleum cacao ini tidak cukup berkontraksi volume pada saat didinginkan, sehingga tidak dapat dilepas dengan mudah pada cetakan. Perlengketan ini merupakan masalah yang dapat diatasi dengan menggunakan pelicin yang cukup.
- Suhu pelunakan terlalu rendah untuk daerah tropis (Indonesia)
- Suhu lebur akan turun jika terdapat komponen yang larut.. Untuk menaikkan suhu lebur dapat ditambahkan cera (malam).
- Berbau tengik pada penyimpanan lama, karena terjadi oksidasi gliserida tidak jenuh
- Kemampuan absorpsi rendah, dapat ditingkatkan dengan penambahan zat pengemulsi
- Dapat terjadi kebocoran, kadang basis melebur keluar dari rectum atau vagina. Oleh karena itu oleum cacao jarang digunakan sebagai basis ovula saat ini.



Gambar 1. Oleum cacao. Gambar diambil dari <http://www.deltatrade.ba/en/> dan <http://pandaifarmakognosi.blogspot.co.id/2017/02/>

Lemak sintesis padat

Lemak sintesis padat ini dibuat pertama kali dengan menghidrolisis minyak nabati, kemudian dilakukan hidrogenasi asam lemak yang dihasilkan dan akhirnya di re-esterifikasi asam – asam dengan pemanasan dengan gliserol. Adanya modifikasi dan pengontrolan proses akan dihasilkan sejumlah material yang mengandung mono dan trigliserida dari asam lemak jenuh dengan rantai antara C₉ – C₁₇. Nama dagang dari basis ini : Suppocire, Witepsol, Masupol.

Keuntungan basis lemak sintesis :

- Suhu pemadatan tidak dipengaruhi oleh pemanasan secara berlebihan
- Resistensi terhadap oksidasi baik karena ikatan tidak jenuh asam lemak sudah dikurangi
- Perbedaan antara suhu lebur dan suhu memadat kecil, biasanya sekitar 1,5 – 2 °C jarang di atas 3°C. Oleh karena dapat memadat dengan cepat, resiko pengendapan partikel terdispersi kecil dan lebih mudah pemberiannya
- Produk dipasarkan dengan rentang suhu lebur yang relative agak berbeda. Dengan cara mencampur, dapat diperoleh rentang suhu lebur yang diinginkan, sesuai dengan tujuan penggunaan tertentu dan suhu tropis.
- Biasanya mengandung gliserida parsial, misalnya gliseril monostearat yang merupakan zat pengemulsi A/M, karena itu kemampuan mengabsorpsi airnya baik
- Oleh karena berkontraksi, maka basis ini tidak melekat pada cetakan dan tidak membutuhkan pelicin.
- Menghasilkan suppose yang berwarna putih, tidak berbau, lebih menarik, bersih

dengan penampilan yang licin.

Kerugian bais lemak sintesis :

- Jika melebur, viskositas rendah, dapat terjadi pengendapan bahan obat yang terdispersi pada saat melebur. Pengendapan ini dapat diatasi dengan cara pengadukan secara kontinu selama penuangan ke dalam cetakan atau dengan penambahan zat pengental
- Jika didinginkan secara cepat akan menjadi rapuh. Oleh karena itu pada proses pendinginan saat pembuatan suppositoria jangan langsung dimasukkan ke dalam lemari pendingin, tapi cukup menggunakan kipas angin.

Minyak kelapa sawit difraksinasi

Berupa lemak padat berwarna putih, getas, tidak berbau dengan suhu lebur 31 – 36 °C. Diperoleh dari minyak kelapa sawit dengan cara fraksinasi selektif pelarut dan hidrogenasi.

2. Basis larut air dan tercampur air

Gliserin – Gelatin

Merupakan campuran dari gliserol dan air membentuk gel dengan penambahan gelatin. Adanya variasi komposisi, basis ini dapat digunakan untuk basis dermatologi, suppositoria dan ovula. Massa basis mengandung 70% gliserol dan sekurang-kurangnya 14% gelatin. Untuk negara tropis, kemungkinan dibutuhkan gelatin lebih banyak dan untuk mengatasi masalah efek pelunakan dari komponen cair lain dari suppositoria yang terdapat dalam produk.

Gelatin berbentuk serbuk, lembaran, atau potongan yang berwarna, atau berwarna kuning lemah atau lembaran yang transparan. Pada penggunaan di farmasi lebih disukai yang berbentuk serbuk, dimana dikenal 2 (dua) jenis gelatin :

- a. Gelatin tipe A. Dibuat melalui hidrolisis asam, pada daerah asam sebagai bahan kationik, paling efektif pada pH 3,2.
- b. Gelatin tipe B. Dibuat secara hidrolisis alkalis, pada daerah alkalis sebagai bahan anionic, efektif pada pH 7 – 8

Keuntungan penggunaan Gliserin-gelatin :

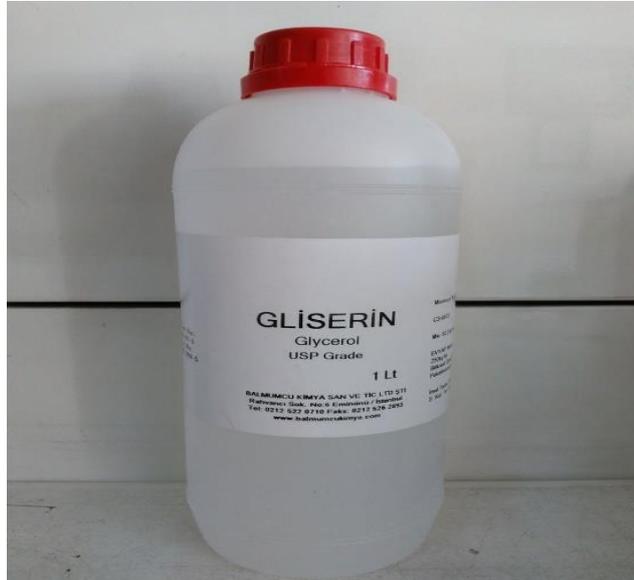
1. Lebih mudah bercampur dengan cairan tubuh dibanding oleum cacao.
2. Memberikan efek lokal yang lebih lama
3. Lebih lambat melunak.

Kerugian basis gliserin – gelatin :

- Efek fisiologis gliserin menunjukkan efek laksatif
- Waktu larut tidak dapat diperkirakan, bervariasi dengan batch gelatin dan usia basis
- Higroskopisitas basis memerlukan perlindungan dari panas dan kelembaban, dan menunjukkan efek dehidrasi pada mukosa rectum atau vagina, sehingga dapat

menimbulkan iritasi

- Mudah dicemari mikroba, sehingga memerlukan pengawet yang kemungkinan dapat menimbulkan masalah ketidakcampuran
- Waktu pembuatan lama, sering sulit dilepaskan dari cetakan sehingga perlu pelicin.



Gambar 2. Gliserin. Gambar diperoleh dari <https://twitter.com/hashtag/glycerin>



Gambar 3. Gelatin. Gambar diperoleh dari <http://www.karimunjawaadventure.com/item-detail/kosher-fish-skin-pharmaceutical-gelatin.html>

Polietilenglikol (PEG), Makrogol

Campuran PEG dapat digunakan sebagai basis suppositoria dan ovula. Variasi campuran dapat pula dilakukan untuk mengatasi penurunan suhu lebur, karena terdapat bahan obat yang melarut.

Keuntungan basis suppositoria – ovula PEG :

- Tidak ada efek laksatif
- Kontaminasi mikroba lebih kecil
- Pembuatan lebih menyenangkan. Basis agak berkontraksi volume pada saat didinginkan, sehingga tidak perlu pelicin.
- Suhu lebur di atas suhu tubuh, sehingga tidak perlu disimpan di dalam lemari pendingin. Bahan obat melarut dan terdispersi secara perlahan, sehingga memudahkan efek penundaan (sustained).
- Hasil larutan mempunyai viskositas yang tinggi, sehingga bocor selama penggunaan lebih sedikit.
- Menghasilkan produk dengan penampilan bersih dan licin.

Kerugian basis suppositoria – ovula PEG :

- Higroskopis, menimbulkan iritasi pada mukosa. Dapat diatasi dengan menginkorporasikan 20% air ke dalam basis dengan pemberitahuan kepada pasien untuk mencelupkan suppose atau ovula ke dalam air sebelum dimasukkan ke dalam rectum atau vagina.
- Ketersediaan hayati bahan obat tidak baik, karena sifat sebagai pelarut yang tidak baik dapat menyebabkan perubahan obat dalam basis saat mencair yang mengakibatkan pengurangan efek terapeutik
- Inkompatibilitas. Basis PEG inkompatibel dengan beberapa bahan obat, missal garam-garam bismuth, ichtyol, benzokain, dan dapat mengurangi aktivitas senyawa ammonium kuartener dan hidrosibenzoat. Juga berinteraksi dengan beberapa plastic yang membatasi pilihan kemasan.
- Kegetasan suppositoria PEG kemungkinan rendah, kecuali jika dituang pada temperature serendah mungkin. Penambahan surfaktan atau zat plastis dapat mengurangi kegetasan. Kadang produk mengalami keretakan selama penyimpanan, terutama jika mengandung air. Salah satu penyebabnya adalah karena pelarutan PEG yang tinggi dapat menyebabkan larutan lewat jenuh dalam air sehingga menyebabkan terjadinya kristalisasi. Hal ini menyebabkan basis menjadi berbentuk granulat dan getas.
- Pembentukan kristal beberapa obat dapat terjadi terutama jika sebagian berada dalam larutan, dan sebagian lagi dalam bentuk suspense dalam basis PEG. Selain menyebabkan kegetasan, adanya kristal dapat menyebabkan iritasi, dan arena ukuran cukup besar memerlukan waktu untuk disolusi.

Dalam perdagangan terdapat macam-macam bentuk PEG yaitu :

- PEG 400 (carbowax 400)
- PEG 1000 (carbowax 1000)
- PEG 1500 (carbowax 1500)
- PEG 4000 (carbowax 4000)
- PEG 6000 (carbowax 6000)

Penandaan nomor menunjukkan berat molekul rata-rata masing-masing polimer



Gambar 4. Polietilenglikol. Gambar diperoleh dari <https://www.indiamart.com/>
Polietilenglikol (PEG) dibawah 100 adalah cair, sedang diatas 1000 adalah padat lunak seperti malam (lilin) dan memiliki kekerasan yang meningkat sesuai dengan peningkatan berat molekul.

F. Bahan tambahan pada suppositoria dan ovula

1. Antioksidan

Antioksidan yang digunakan harus kompatibel dengan bahan obat dan tidak menimbulkan perubahan yang tidak diinginkan pada basis.

2. Pengawet

Basis asam lemak anhidrat merupakan media yang tidak ideal untuk berkembangbiakan mikroorganisma. Basis larut air atau tercampur air akan memerlukan pengawet jika diformulasi untuk pemakaian yang lama.

3. Pengemulsi

Bahan pengemulsi misalnya wax, adeps lanae, makrogol stearate dan polisorbitat dapat ditambahkan ke dalam basis untuk mempermudah ketercampuran larutan air atau cairan polar. Surfaktan dapat menyebabkan.

4. Zat pengeras

Untuk daerah tropis kadang diperlukan penambahan bahan yang dapat meningkatkan suhu lebur. Untuk tujuan tersebut dapat dicari komposisi campuran PEG berbagai bobot molekul. Hal ini juga sama pada penggunaan lemak padat.

5. Peningkat viskositas

Peningkatan viskositas dari basis yang melebur kadang dibutuhkan untuk mencegah pengendapan dari bahan tidak larut berbobot jenis tinggi. Untuk itu kita dapat menambahkan magnesium stearate, bentonite, dan silicon dioksida koloidal. Diperhatikan terbentuknya system seperti gel pada saat melebur di tubuh manusia, karena dapat memperlambat pelepasan obat.

G. Pembuatan Suppositoria dan ovula

Pembuatan suppositoria - ovula pada praktikum ini secara umum yaitu bahan dasar suppositoria yang digunakan dipilih agar meleleh pada suhu tubuh yaitu dengan menggunakan basis oleum cacao.

Formula :

Tabel. 1. Formula pembuatan sediaan suppositoria – ovula

No.	Bahan Aktif	Bentuk Sediaan	Bahan Pembawa
1	Aminofilin 150 mg Bisakodil 10 mg	Suppositoria	Oleum Cacao + Cera Flava 3%
2	Metronidazole 500 mg Tetrasiklin 500 mg	Ovula	Oleum Caca0 + Cera Flava 4%

1. Bahan dan alat

Bahan :

- Aminofillin (suppositoria)
- Oleum cacao
- Bisakodil (ovula)
- Alumunium foil
- Saccharum Lactis

Alat :

- Timbangan
- Perkamen
- Cawan porselen
- Sendok tanduk
- Sudip
- Batang pengaduk

- Mortir
- Stamper
- Serbet
- Pencetak suppositoria dan ovula

2. Pembuatan/formulasi

- a. Buatlah perhitungan bahan yang akan digunakan
- b. Tentukan **bilangan pengganti** bahan aktif terhadap basis dengan langkah- langkah sebagai berikut :
- c. Buat 3 suppositoria – ovula yang hanya mengandung basis suppos, timbang, bobot rata ratanya.
- d. Buat 3 suppositoria – ovula terdiri dari 10% bahan aktif dengan basis yang sama, ditimbang, dihitung bobot rata ratanya.
- e. Hitung **bilangan pengganti** yang merupakan kesetaraan antara bobot bahan aktif dengan bobot basis yang digantikan (volume sama, bobot beda)
- f. Siapkan alat dan bahan yang akan di gunakan.
- g. Timbang bahan-bahan yang akan di gunakan untuk membuat bilangan pengganti, lalu campur semua bahan dalam beaker glass dan siap untuk di lebur di atas penangas air dalam suhu $60^{\circ} - 70^{\circ}$, setelah cukup mencair cetak dalam cetakan sebelumnya cetakan di olesi dengan paraffin dan masukkan ke dalam lemari pendingin hingga beku, lalu suppositoria - ovula yang sudah jadi (beku) timbang satu per satu dan dibungkus.
- h. Timbang bahan-bahan yang akan di gunakan untuk pembuatan suppositoria – ovula sebanyak 20 buah,dan lakukan hal yang sama dengan cara pembuatan dalam membuat bilangan pengganti
- i. Lakukan evaluasi - evaluasi terhadap suppositoria/ovula tersebut.

Bagaimana cara kalibrasi cetakan dengan mencari bilangan pengganti ?

Berikut dibawah ini akan dijelaskan cara pembuatan suppositoria dengan mencari bilangan pengganti.

1. Mencari bilangan pengganti

Misal : Praktikan akan membuat suppositoria Aminofilin 100 mg, berat @ 3 gram, dengan menggunakan basis oleum cacao (basis berlemak/hidrofob) dan cera flava 2%.

Dihitung sebanyak 3 suppos dengan berat @ 3 gram, maka basis hidrofob :

1. Oleum Cacao = $98\% \times 3g \times 3 = 8,82$ gram
2. Cera flava = $2\% \times 3g \times 3 = 0,18$ gram

Cetak 2 suppos, hitung bobot rata-rata, misalnya : X

Bila kita membuat ovula perhitungan dikalikan dengan 5 gram

2. Basis + 10% Zat Aktif

Dihitung sebanyak 3 suppos dengan berat @ 3 gram + 10% zat aktif (Aminofillin)

- Zat aktif = $10\% \times 3 \text{ g} \times 3 = 0,9 \text{ gram}$
- Basis = $90\% \times 3 \text{ g} \times 3 = 8,1 \text{ gram}$
- Basis terdiri dari 98% Oleum cacao dan 2% Cera flava
 - a. Oleum Cacao = $98\% \times 8,1 \text{ g} = 7,776 \text{ gram}$
 - b. Cera flava = $2\% \times 8,1 \text{ g} = 0,324 \text{ gram}$

Cetak 2 suppos, hitung bobot rata-rata, misalnya : Y

Bila kita membuat ovula perhitungan dikalikan dengan 5 gram

Perhitungan bilangan pengganti :

Tabel 2. Hasil penimbangan suppositoria - ovula

Suppositoria/ Ovula	Basis (g)	Basis + 10% zat aktif (g)
1		
2		
3		
Rata-rata	Y	X

Jadi perhitungannya :

Misal Bobot rata-rata X (basis) = 3,1 g

Bobot rata-rata Y (basis + 10% zat aktif) = 3,18 g

- Zat aktif 10 % = $10\% \times 3,18 \text{ g} = 0,318 \text{ g}$

- Basis 90 % = $90\% \times 3,18 \text{ g} = 2,862 \text{ gram}$

Jadi, basis yang mengisi tempat zat aktif = $3,18 - 2,862 = 0,238 \text{ gram}$

→ 238 mg basis ≈ 318 mg zat aktif, maka, 318 ZA ~ 238 basis adalah bilangan pengganti.

Dosis Zat aktif untuk 1 suppos Aminofilin 100 mg adalah :

$$\frac{100}{318} \times 238 \text{ mg} = 74,84 \text{ mg}$$

Jadi, jumlah basis yang di gunakan untuk 1 cetakan = $3,1 \text{ g} - 0,0748 \text{ g} = 3,0252 \text{ gram}$.

Bila pada praktikan akan membuat 20 suppos, dilebihkan 1 suppos untuk menjaga penyusutan basis oleum cacao dapat dihitung sebagai berikut :

1. Zat aktif = $21 \times 100 \text{ mg} = 2100 \text{ mg} = 2,1 \text{ gram}$

2. Basis = $21 \times 3,0252 \text{ g} = 63,5292 \text{ gram}$
- a. Oleum Cacao = $98\% \times 63,5292 \text{ g} = 62,2586 \text{ gram}$
 - b. Cera flava = $2\% \times 63,5292 \text{ g} = 1,271 \text{ gram}$

Alur skema gambar pembuatan suppositoria – ovula :



Gambar 5. Hitung dan timbang bahan untuk mencari bilangan pengganti



Gambar 6. Masukkan masing-masing dalam cawap uap :

- a. basis dan
- b. basis + 10% zat aktif





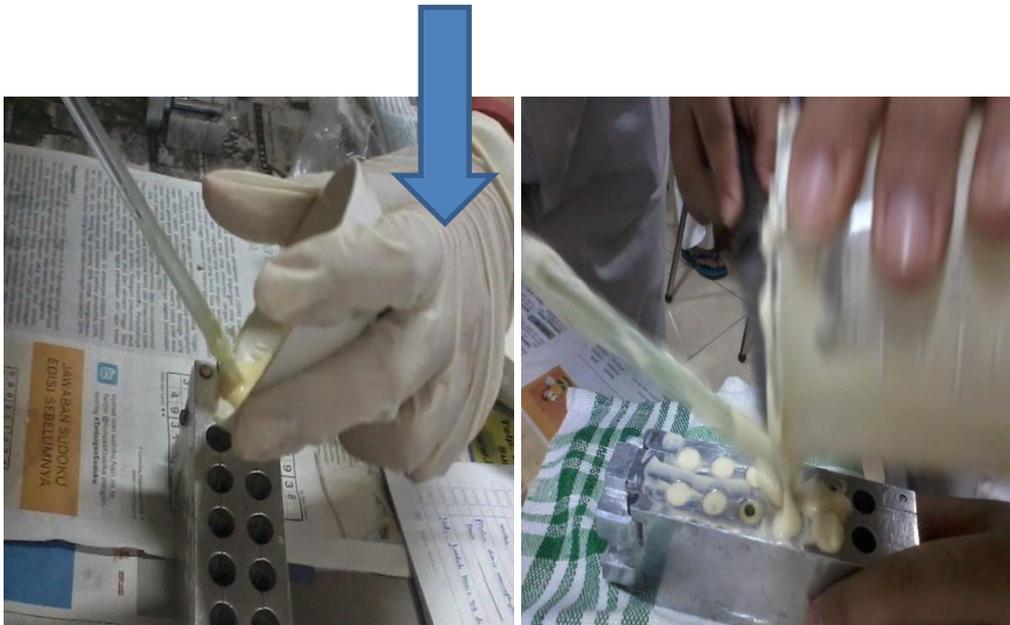
Gambar 7. Lebur di atas penangas air



Gambar 8. Zat aktif + basis, aduk homogen



Gambar 9. Siapkan cetakan, beri lubrikan parafin liquidum



Gambar 10. Tuang masing-masing hasil leburan ke cetakan suppos, biarkan memadat



Gambar 11. Lepaskan dari cetakan suppositoria. Gambar diperoleh dari <http://pharmassip.blogspot.co.id/2013/01/suppositoria.html>



Gambar 12. Masing-masing suppos dapat dibungkus dengan aluminium foil



Gambar 13. Kemasan dan beri etiket

H. PENGEMASAN DAN PENYIMPANAN

Suppositoria dikemas sedemikian rupa sehingga tiap suppositoria terpisah, tidak mudah hancur atau meleleh. Biasanya dimasukkan dalam wadah dari aluminium roll atau strip plastik sebanyak 6 sampai 12 buah, untuk kemudian dikemas dalam dus.

Sediaan suppositoria disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat sejuk :

- Oleum cacao disimpan pada suhu kurang dari 30°F di dalam lemari es
- Gelatin gliserin disimpan pada suhu kurang dari 35°F di dalam lemari es
- PEG tanpa pendinginan

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan Suppositoria dan Ovula, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

- Apa yang dimaksud dengan sediaan suppositoria dan ovula dan sebutkan sifat suppositoria dan ovula yang ideal
- Jelaskan pertimbangan utama dalam mengembangkan formulasi suppositoria – ovula
- Bagaimana pemilihan basis suppositoria yang baik ?
- Bagaimana mencari bilangan pengganti pada pembuatan suppositoria ?
- a. Bagaimana alur pembuatan sediaan suppositoria – ovula ?

b. Bagaimana cara melebur oleum cacao yang benar ?

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

1. Definisi suppositoria – ovula
2. Formulasi dan pemilihan basis suppositoria – ovula
3. Cara mencari bilangan pengganti dan perhitungannya
4. Cara pembuatan sediaan suppositoria - ovula

Topik 2

Evaluasi Suppositoria dan Ovula

Setelah dicetak, kemudian dilakukan evaluasi sediaan suppositoria - ovula :

1. Organoleptis :

Tabel 3. Hasil uji organoleptis

<i>Keterangan</i>	<i>Suppositoria/ ovula</i>		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>4</i>
<i>Warna</i>			
<i>Bentuk</i>			
<i>Bau</i>			

2. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot di tentukan dengan menimbang 10 suppositoria – ovula lalu timbang masing-masing suppos / ovula, dan hitung penyimpangan bobot relative dari suppositoria – ovula yang akan di buat :

- Berat untuk 10 suppositoria – ovula = gram
- Rata – rata berat 1 suppositoria – ovula = gram

Tabel 4. Hasil Uji keseragaman bobot

<i>No.</i>	<i>Berat suppositoria/ovula</i>	<i>Rata – rata</i>
<i>1.</i>		
<i>2.</i>		
<i>3.</i>		
<i>4.</i>		
<i>5.</i>		
<i>6.</i>		
<i>7.</i>		
<i>8.</i>		
<i>9.</i>		
<i>10.</i>		
	<i>Jumlah</i>	

2. Titik leleh

Caranya : tiga suppositoria – ovula ditentukan satu per satu

Alat yang di gunakan sama dengan alat waktu hancur, tetapi tidak di gerakkan naik turun, suhu dinaikkan perlahan hingga teramati saat suppositoria – ovula meleleh :

- Mulai meleleh . . . °C
- Semua meleleh . . °C

Tabel 5. Hasil uji titik leleh suppositoria

<i>Suppositoria/Ovula</i>	<i>Suhu °C</i>
1.	
2.	
3.	
<i>Rata – rata</i>	

3. Uji homogenitas

Caranya : gunakan 4 suppositoria / ovula, 2 dipotong vertikal, dan 2 dipotong horizontal

Tabel 6. Uji homogenitas

<i>Suppositoria/Ovula</i>	<i>Horizontal</i>	<i>Vertikal</i>
1.		
2.		

4. Waktu hancur

Caranya : gunakan 3 suppositoria / ovula sekaligus, letakkan di dalam alat penentuan waktu hancur.

Posisi alat waktu hancur : pada posisi teratas, masih ada bagian keranjang terendam dan pada posisi terbawah, masih ada bagian keranjang yang tercelup medium.

Menurut FI IV , letakkan alat dalam suatu wadah yang diameternya yang sesuai berisi air dengan suhu antara 36°-37° atur permukaan cairan dengan cara menambahkan air bersuhu antara 36°C hingga 37°C sedikit demi sedikit hingga lubang-lubang pada permukaan cakram cepat tertutup lapisan air yang merata. Letakkan satu tablet vagina pada cakram berlubang atas dan tutup alat itu dengan lempeng kaca, ulangi percobaan lebih lanjut 2 tablet vagina

Tabel 7. Hasil uji waktu hancur suppositoria – ovula

<i>Suppositoria/Ovula</i>	<i>Waktu hancur (menit)</i>
1	
2.	
3.	
<i>Rata – rata</i>	

Latihan

Sebelum Anda melakukan praktikum Teknologi Sediaan Solid Pembuatan Suppositoria dan Ovula, pahami prinsip-prinsip pembuatan terlebih dahulu. Kerjakanlah latihan soal berikut !

1. Bagaimana cara evaluasi sediaan suppositoria – ovula
2. Pada berapa suppos yang dibutuhkan masing-masing evaluasi berapa suppos yang dibutuhkan
3. Jelaskan cara masing-masing evaluasi sediaan suppositoria – ovula
- 4.

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang :

1. Cara prosedur evaluasi sediaan suppositoria – ovula
2. Jumlah suppositoria – ovula yang digunakan untuk pengujian

Ringkasan

Suppositoria adalah sediaan farmasi bentuk sediaan padat yang pemakaiannya dengan cara memasukkan melalui lubang atau celah pada tubuh, dimana ia akan melebur, melunak atau melarut, terdispersi dan memberikan efek lokal atau sistemik. Ovula adalah sediaan farmasi yang dirancang untuk dimasukkan kedalam vagina, biasanya untuk tujuan efek lokal. Hal – hal yang harus diperhatikan pada pembuatan suppositoria – ovula yang dapat menyebabkan masalah antara lain : adanya air, higroskopisitas, inkompatibilitas, viskositas, kegetasan, bobot jenis, kontraksi volume, penambahan pelicin, bilangan pengganti dan ketengikan. Terdapat 2 (dua) kelompok utama basis suppositoria dan ovula yaitu :

1. Basis lemak yang melebur pada suhu tubuh, berupa lemak padat
2. Basis larut air atau tercampur air, melarut dan terdispersi dalam lubang tubuh (rectum. vaginal), terdiri dari campuran polietilenglikol (PEG).

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Departemen KesehatanRI : Jakarta
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, EdisiKeempat. UI – Press: Jakarta.
- Anief, M., 2000. Ilmu Meracik Obat. Edisi Revisi. Cetakan ke 9. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal 168-169.
- Siregar, CJP., Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-dasar Praktis. Jakarta: EGC.
- Voigh, R. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, oleh Dr..rer.nat. Soendani Noerono Soewandhi., Apt (penterjemah) dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo., Apt (Editor). Gajah Mada University press : Jogjakarta.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J,L., 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Agoes, G. (2008). Pengembangan Sediaan Farmasi. Edisi revisi dan perluasan. Penerbit ITB. Bandung.



Pusdik SDM Kesehatan

Badan Pengembangan dan Pemberdayaan
Sumber Daya Manusia Kesehatan

Jl. Hang Jebat III Blok F3, Kebayoran Baru Jakarta Selatan - 12120

Telp. (021) 725 5429, **Fax.** (021) 739 8950