



**TEKNOLOGI
SEDIAAN
SOLIDA**

Robert Tungadi, S.Si., M.Si., Apt.

**Sanksi Pelanggaran Pasal 72
Undang-undang Nomor 19 Tahun 2002
Tentang Hak Cipta :**

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak ciptaan pencipta atau memberi izin untuk itu, dapat dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta atau hak terkait, dapat dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

TEKNOLOGI

SEDIAAN SOLIDA

TEKNOLOGI SEDIAAN SOLIDA

© Robert Tungadi, S.Si., M.Si., Apt.

Editor : Team WADE Publish

Layout : Team WADE Publish

Design Cover : Team WADE Publish

Sumber gambar: www.freepik.com

Diterbitkan oleh:



Jln. Pos Barat Km.1 Melikan Ngimput Purwosari
Babadan Ponorogo Jawa Timur Indonesia 63491

Website : BuatBuku.com

Email : redaksi@buatbuku.com

Phone : 0821 3954 7339

Anggota IKAPI 182/JTI/2017

Cetakan Pertama, Januari 2018

ISBN: 978-602-5498-20-6

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronis maupun mekanis, termasuk memfotocopy, merekam atau dengan sistem penyimpanan lainnya, tanpa seizin tertulis dari Penerbit.

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

x+126 hlm.; 15x23 cm

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan semua rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan buku referensi Teknologi Sediaan Solida ini.

Buku referensi ini disusun untuk membantu masyarakat umum dan mahasiswa khususnya mahasiswa Farmasi dalam mengenal dan menambah pengetahuan mengenai bentuk - bentuk sediaan padat dan aplikasi penerapan di masyarakat. Dalam buku referensi ini disertakan daftar pustaka yang dapat diacu, dengan harapan jika pembaca memerlukan bahasan yang lebih luas dapat merujuk pada pustaka rujukan tersebut. Oleh karena itu, penyusunan buku ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak.

Pada kesempatan ini kami mengucapkan rasa terima kasih sedalam-dalamnya kepada semua pihak yang telah membantu hingga selesainya penyusunan buku referensi ini. Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal. Amin.

Sebagai manusia biasa, kami tidak akan luput dari kekurangan dan kesalahan selama menyusun buku ini, baik isi maupun penggunaan bahasa, kelengkapan dalam mencantumkan daftar pustaka maupun sistematika penyajiannya. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran membangun dari semua pihak untuk penyempurnaan di masa yang akan datang.

Akhirnya kami berharap semoga buku sederhana ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan khususnya bidang Teknologi Farmasi.

Aachen, Desember 2017

Penulis

Robert Tungadi

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	vii

B A B I

P E N D A H U L U A N.....	1
1. Rute Pemberian Obat	2
2. Studi Preformulasi.....	3
Daftar Pustaka.....	7

B A B II

S E R B U K	8
1. Pengertian Serbuk.....	8
2. Keuntungan Serbuk.....	8
3. Kerugian Serbuk	8
4. Karakteristik Serbuk Yang Baik.....	9
5. Pembagian Serbuk	9
6. Ukuran Partikel Serbuk.....	10
7. Masalah Sediaan Serbuk:.....	12
8. Pemakaian Dan Pembungkusan Serbuk	13
9. Serbuk Effervesent	14
Daftar Pustaka.....	15

BAB III

T A B L E T.....	16
1. Keuntungan Sediaan Tablet	16
2. Kerugian Sediaan Tablet.....	17
3. Persyaratan Tablet	17
4. Cara Memformulasikan Tablet	17
5. Pendekatan Sistematika Dalam Mendesain Obat	18
6. Komponen Tablet.....	18
7. Persyaratan Eksipien.....	20
8. Zat Pengisi	20

9. Zat Penghancur	25
10. Lubrikan, Antiadherent Dan Glidant.....	27
11. Pewarna.....	28
12. Pengaroma Dan Pemanis.....	29
13. Adsorben.....	29
14. Metode Pembuatan Tablet Kempa	30
15. Granulasi Basah.....	31
16. Granulasi Kering.....	32
17. Metode Kempa Langsung.....	33
18. Jenis-Jenis Tablet	35
19. Masalah Yang Timbul Dalam Pembuatan Tablet.....	38
20. Evaluasi Granul.....	41
21. Evaluasi Tablet	43
22. Tablet Effervesen.....	45
23. Contoh Formula (Vitamin C).....	51
24. Pengembangan Formulasi Tablet	57
Daftar Pustaka.....	88

B A B IV

K A P S U L.....	91
1. Defenisi Kapsul	91
2. Keuntungan Dan Kerugian Kapsul	92
3. Macam-Macam Kapsul.....	93
4. Gelatin.....	94
5. Proses Pembuatan Cangkang Kapsul	97
6. Pengisian Kapsul.....	99
7. Cara Membersihkan Kapsul.....	101
8. Faktor-Faktor Yang Merusak Cangkang Kapsul	101
9. Syarat-Syarat Kapsul/Evaluasi/ Pengujian Sediaan Kapsul.....	102
Daftar Pustaka.....	109

B A B V

S U P O S I T O R I A.....	110
1. Keuntungan Supositoria	110
2. Kerugian Supositoria.....	110
3. Jenis-Jenis Supositoria	111
4. Basis Supositoria	112
5. Syarat Basis Supositoria	113
6. Metode Pembuatan Supositoria.....	114
7. Masalah-Masalah Dalam Supositoria	115
8. Evaluasi Supositoria	117
9. Penggunaan Supositoria	118
10. Anatomi Rektum.....	119
11. Contoh Formula	121
Daftar Pustaka.....	123
Biodata.....	125

B A B I

P E N D A H U L U A N

Teknologi sediaan adalah cara memformulasi atau merancang suatu obat menjadi bentuk sediaan dengan menggunakan teknologi.

Sediaan obat adalah bentuk sediaan yang mengandung zat aktif yang siap digunakan (dikonsumsi). Perkembangan teknologi menyebabkan obat tidak lagi dikonsumsi dalam bentuk zat murninya. Ada banyak manfaat yang dapat diperoleh dengan membuat zat aktif dalam bentuk sediaan, diantaranya adalah penerimaan oleh pasien lebih baik sehingga orang tidak akan segan lagi meminum obat.

Beberapa alasan mengapa obat dibuat sediaan yaitu:

1. Untuk keamanan penggunaan zat aktif yang merangsang lambung
2. Untuk menghilangkan atau mengurangi bau, rasa yang tidak enak
3. Memudahkan penggunaan
4. Aksesibilitas (dapat diterima) oleh pasien
5. Zat aktif dilepas perlahan-lahan (drug delivery system)

Ada beberapa pertimbangan terapeutik dalam merancang bentuk sediaan obat yaitu:

1. Keadaan penyakit, diberikan obat yang berefek lokal atau sistemik, yang bekerja cepat, perlahan-lahan atau lambat
2. Pengguna obat, obat dapat diminum sendiri oleh pasien atau harus dengan bantuan tenaga medis
3. Tempat absorpsi obat. Absorpsi di saluran pencernaan atau dilambung atau tempat lainnya

4. Umur pasien, untuk balita dan orang lanjut usia, obat berbentuk cairan lebih disukai sedangkan orang dewasa lebih menyukai yang lebih praktis seperti kapsul dan tablet

1. RUTE PEMBERIAN OBAT

Rute pemberian obat yang berbeda menyebabkan bentuk sediaan obat yang berbeda pula tergantung cara pemberian obat dimana organ target yang akan disembuhkan.

A. Cara Oral

Obat paling sering digunakan dalam pemberian oral meskipun beberapa obat yang digunakan secara oral dimaksudkan larut dalam mulut, sebagian besar dari obat yang digunakan secara oral adalah ditelan. Sebagian besar dari rute ini dimaksudkan untuk efek sistemik dari obat yang dihasilkan setelah terjadi absorpsi pada berbagai permukaan sepanjang saluran cerna.

Beberapa obat ditelan untuk kerja lokal pada daerah yang terbatas dalam saluran cerna karena obat tidak larut atau daya absorpsinya tidak baik. Bentuk sediaan yang populer adalah tablet, kapsul, suspensi dan larutan.

B. Cara Rektal

Obat-obat sering diberikan secara rektal untuk efek local dan jarang untuk efek sistemik. Obat-obat yang diberikan secara rektal umumnya diberikan dalam bentuk larutan, supositoria atau salep.

C. Cara Parenteral

Obat yang diberikan dengan cara parenteral adalah sesuatu yang disuntikkan melalui lubang jarum yang runcing ke dalam tubuh pada berbagai tempat dan dengan bermacam-macam kedalaman. Tiga cara utama dari pemberian parenteral adalah subkutan (SC), intramuscular (IM) dan intravena (IV) dan lain-lain.

D. Cara Epikutan

Obat-obat diberikan secara topikal atau digunakan pada kulit terutama untuk bekerja pada tempat pemakaian atau untuk efek sistemik dari obat. Secara farmasetik bentuk sediaan yang digunakan adalah salep, krim dan pasta.

E. Cara okuler, otik dan nasal

Obat sering dipakai secara topikal pada mata, telinga dan selaput lendir hidung. Contohnya salep, suspensi dan dalam bentuk larutan yang sering digunakan.

F. Cara-cara Lainnya

Bentuk sediaan yang lain adalah aerosol dengan partikel yang sangat halus dari cairan atau padatan. Bentuk sediaan ini digunakan dengan menyemprotkan ke dalam mulut atau hidung. Rute yang lain adalah melalui vagina dan ureter.

Sediaan obat berdasarkan wujudnya dibagi atas padat, cair dan semi padat. Dalam buku ini membahas tentang bentuk sediaan padat seperti serbuk, tablet, kapsul dan supositoria

2. STUDI PREFORMULASI

Studi preformulasi adalah langkah awal dalam memformulasi yang mengkaji dan mengumpulkan keterangan-keterangan dasar tentang sifat kimia fisika dari zat aktif bila dikombinasikan dengan zat atau bahan tambahan menjadi suatu bentuk sediaan farmasi yang stabil, efektif dan aman. Studi ini mengharuskan seorang formulator harus mengetahui apakah zat aktif tersebut cocok atau tidak, inkompatibilitas (ketidak bercampuran) dengan zat aktif.

Penelitian atau pemeriksaan sifat-sifat fisik dan kimia zat aktif tersendiri dan jika dikombinasikan dengan zat lain merupakan data-data studi preformulasi. Data-data tersebut meliputi:

1. Sifat Fisika :

a. Uraian fisik

Uraian fisik dari suatu obat sebelum pengembangan bentuk sediaan penting untuk dipahami. Kebanyakan zat obat yang digunakan sekarang adalah bahan padat. Kebanyakan obat tersebut merupakan senyawa kimia murni yang berbentuk amorf atau Kristal. Obat cairan digunakan dalam jumlah yang lebih kecil dalam bentuk gas.

b. Pengujian mikroskopik

Pengujian mikroskopik dari zat murni (bahan obat) merupakan suatu tahap penting dalam penelitian preformulasi. Pengujian ini memberikan indikasi (petunjuk ukuran partikel dari zat murni seperti juga struktur Kristal. Fotomikrograf dari lot-lot batch awal dan berikutnya dari zat murni dapat memberikan informasi penting jika terjadi masalah dalam proses formulasi yang diakibatkan oleh perubahan-perubahan dalam karakteristik partikel atau kristal dari obat tersebut.

c. Ukuran partikel

Sifat-sifat fisika dan kimia tertentu dari zat obat dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel termasuk laju disolusi obat, bioavailabilitas, keseragaman isi, rasa tekstur, warna, dan kestabilan. Disamping itu, sifat-sifat seperti karakteristik aliran dan laju sedimentasi juga merupakan faktor penting berhubungan dengan ukuran partikel. Ukuran partikel dari zat murni dapat mempengaruhi formulasi dan kemanjuran produk. Khususnya efek ukuran partikel terhadap absorpsi obat. Keseragaman isi dalam bentuk sediaan padat sangat tergantung kepada ukuran partikel dan distribusi bahan aktif pada seluruh formulasi yang sama.

d. Koefisien partisi dan konstanta disosiasi

Untuk memproduksi suatu respon biologis molekul obat pertama-tama harus melintasi suatu membrane biologis

yang bertindak sebagai pembatas lemak. Kebanyakan obat yang larut dalam lemak akan melintasi membrane dengan proses difusi pasif sedangkan yang tidak larut dalam lemak akan melintasi pembatas lemak dengan transport aktif. Oleh karena itu, perlu diketahui koefisien partisi dari suatu obat. Khusus untuk obat yang bersifat larut air maka perlu diketahui konstanta disosiasi agar diketahui bentuk molekul atau ion, dimana bentuk molekul lebih mudah terabsorpsi daripada bentuk ion.

e. Polimorfisme

Suatu formulasi yang penting adalah bentuk Kristal atau amorf dari zat obat tersebut. Bentuk-bentuk polimorfisme biasanya menunjukkan sifat fisika dan kimia yang berbeda termasuk titik leleh dan kelarutan. Bentuk polimorfisme ditunjukkan oleh paling sedikit sepertiga dari semua senyawa-senyawa organik.

f. Kelarutan

Suatu sifat kimia fisika yang penting dari suatu obat adalah kelarutan, terutama kelarutan sistem dalam air. Suatu obat harus memiliki kelarutan dalam air agar berkhasiat dalam terapi. Agar suatu obat masuk ke dalam sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik. Obat pertama-tama harus berada dalam bentuk larutan. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu.

g. Disolusi

Perbedaan aktivitas biologis dari suatu zat obat mungkin diakibatkan oleh laju disolusi. Laju disolusi adalah waktu yang diperlukan bagi obat untuk melarut dalam cairan pada tempat absorpsi. Untuk obat yang diberikan secara oral dalam bentuk padatan, dimana laju disolusi merupakan tahap yang menentukan laju absorpsi. Akibatnya laju disolusi dapat mempengaruhi onset, intensitas dan lama respon serta bioavailabilitas.

h. Kestabilan

Salah satu aktivitas yang paling penting dalam preformulasi adalah evaluasi kestabilan fisika dari zat obat murni. Pengkajian awal dimulai dengan menggunakan sampel obat dengan kemurnian yang diketahui. Adanya pengotoran akan menyebabkan kesimpulan yang salah dalam evaluasi tersebut.

2. Sifat Kimia: kestabilan

Pengkajian preformulasi yang dihubungkan dengan fase preformulasi termasuk kestabilan obat itu sendiri dalam keadaan padat, kestabilan fase larutan dan kestabilan dengan adanya bahan penambah.

Penyidikan awal dimulai dengan pengetahuan tentang struktur kimia obat yang mengizinkan mengantisipasi reaksi degradasi yang mungkin terjadi. Ketidakstabilan kimia dari zat obat dapat mengambil banyak bentuk karena obat-obat yang digunakan sekarang adalah dari konstituen kimia yang beranekaragam.

Secara kimia, zat obat adalah alkohol, fenol, aldehid, keton, ester-ester, asam-asam, garam-garam alkaloid, glikosida dan lain-lain. Masing-masing dengan gugus kimia relatif yang mempunyai kecenderungan berbeda terhadap ketidakstabilan kimia. Secara kimia proses kerusakan obat yang sering terjadi adalah proses hidrolisis dan oksidasi.

Data dari preformulasi tidak selamanya harus dicoba atau diteliti, akan tetapi dapat diperoleh dari literature. Studi preformulasi pada dasarnya berguna untuk menyiapkan dasar yang rasional untuk pendekatan formulasi. Untuk memaksimalkan kesempatan dan keberhasilan memformulasi produk yang dapat diterima oleh pasien dan akhirnya menyiapkan dasar untuk mengoptimalkan produksi obat dari segi kualitas dan performa.

DAFTAR PUSTAKA

- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.
- Goeswin, A., 2006. Pengembangan Sediaan Farmasi. ITB Press: Bandung.
- Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta
- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.

B A B II

S E R B U K

1. PENGERTIAN SERBUK

Serbuk adalah campuran homogen dua atau lebih obat yang diserbukkan yang berupa campuran kering atau zat kimia yang dihaluskan dengan ukuran partikel serbuk antara 10.000-0.1 mikrometer dan ditujukan untuk pemakaian oral atau pemakaian luar.

2. KEUNTUNGAN SERBUK

Adapun keuntungan serbuk adalah:

1. Sebagai campuran bahan obat sesuai kebutuhan.
2. Dosis lebih tepat, lebih stabil daripada sediaan cair.
3. Serbuk mempunyai luas permukaan yang luas.
4. Memberikan disolusi lebih cepat.
5. Serbuk lebih mudah terdispersi dan lebih larut dari pada sediaan yang dipadatkan.
6. Anak-anak atau dewasa yang sukar menelan kapsul atau tablet lebih mudah menggunakan obat dalam bentuk serbuk.
7. Masalah stabilitas yang seringkali dihadapi dalam sediaan bentuk cair tidak ditemukan dalam sediaan bentuk serbuk.
8. Obat yang tidak stabil di dalam suspensi atau larutan air dapat dibuat dalam bentuk serbuk dan granul.
9. Dokter dapat menuliskan beberapa obat dan dosis dalam jumlah banyak.

3. KERUGIAN SERBUK

Adapun kerugian serbuk adalah:

1. Kurang baik untuk bahan obat yang mudah rusak/terurai dengan adanya kelembaban/kontak udara.

2. Bahan obat yang pahit rasanya akan sukar tertutupi rasanya.
3. Termasuk keengganan meminum obat yang pahit atau rasa yang tidak enak.
4. Kesulitan menahan terurainya bahan-bahan higroskopis.
5. Mudah mencair atau menguap zat aktif dan waktu serta biaya yang dibutuhkan pada pengolahan dan pembungkusannya dalam keseragaman dosis tunggal.
6. Untuk mencapai efisiensi yang tinggi, serbuk harus merupakan adonan yang homogen dari seluruh komponennya dan ukuran partikel kecil.
7. Obat yang tidak stabil dengan suhu kamar, tidak dapat dibuat dalam sediaan serbuk.
8. Obat yang pahit, muntah, dan korosif tidak dapat ditutupi ketika dibuat dalam sediaan serbuk.
9. Obat-obat yang mempunyai rasa yang tidak enak, merupakan kerugian dari serbuk oral.
10. Terdapat bahan obat yang mudah teroksidasi dan mudah lembab, seperti belerang sulfat yang mudah teroksidasi dan menguap seperti tablet salut.

4. KARAKTERISTIK SERBUK YANG BAIK

Karakteristik serbuk yang baik adalah homogen dan kering, dimana kering artinya tidak boleh menggumpal atau mengandung kadar air.

Homogenitas dari suatu sediaan serbuk dapat dipengaruhi oleh faktor:

- a) Ukuran partikel
- b) Densitas/berat jenis

5. PEMBAGIAN SERBUK

Serbuk dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu:

- a. Serbuk terbagi (pulveres)

Serbuk bagi (pulveres) adalah serbuk yang dibagi dalam bobot yang lebih kurang sama, dibungkus dengan kertas perkamen atau bahan pengemas yang lain yang cocok.

Sedangkan serbuk tabur (pulvis adpersorius) adalah serbuk bebas dari butiran kasar.

b. Serbuk tak terbagi

Serbuk tak terbagi adalah serbuk yang tidak dibagi dalam jumlah yang banyak. Serbuk tak terbagi/pulvis dapat dibagi menjadi beberapa macam yaitu:

- Serbuk tabur

Serbuk tabur adalah serbuk ringan untuk penggunaan topikal, dapat dikemas dalam wadah yang bagian atasnya berlubang halus untuk memudahkan penggunaan pada kulit. Pada umumnya serbuk tabur harus melewati ayakan dengan derajat halus 100 mesh agar tidak menimbulkan iritasi pada bagian yang peka.

- Serbuk gigi

Serbuk gigi adalah serbuk sangat halus yang ditaburkan kedalam gigi yang berlubang untuk mengurangi inflamasi.

- Serbuk effervescent

Serbuk effervescent merupakan granul atau serbuk kasar sampai kasar sekali dan mengandung unsure obat dalam campuran kering, biasanya terdiri dari natrium bikarbonat, asam sitrat dan asam tartrat yang bila ditambahkan dengan air, asam dan basa akan bereaksi membebaskan CO₂ sehingga menghasilkan buih.

6. UKURAN PARTIKEL SERBUK

Partikel serbuk obat berbentuk kasar dengan ukuran ± 10.000 atau 10 milimikron atau mungkin juga sangat halus mencapai ukuran koloidal, 1 mikron atau lebih kecil.

Serbuk terdiri dari partikel dengan ukuran dari 10.000 mikron (1 mikron = 0,001 mm) sampai 0,1 mikron, kebanyakan range yang dipakai dalam sediaan farmasi dalam bentuk serbuk adalah dalam parakoloidal dan koloidal (10-0,1).

Ukuran partikel sesuai nomor ayakan:

Very coarse melalui ayakan dengan No. 8

Coarse melalui ayakan dengan No. 20

Moderately coarse melalui ayakan dengan No. 40

Fine coarse melalui ayakan dengan No. 60

Very fine melalui ayakan dengan No.80

Atau dengan kata lain adalah:

Very coarse powder (serbuk sangat kasar atau nomor 8). Semua partikel serbuk dapat melalui lubang ayakan nomor 8 dan tidak lebih dari 20% melewati lubang ayakan nomor 60.

Coarse powder (serbuk kasar atau nomor 20). Semua partikel serbuk dapat melewati lubang ayakan nomor 20 dan tidak lebih dari 40% yang melewati lubang ayakan nomor 60.

Moderately coarse powder (serbuk cukup kasar atau nomor 40). Semua partikel serbuk dapat melewati lubang ayakan nomor 40 dan tidak lebih dari 40% melewati lubang ayakan nomor 60.

Fine powder (serbuk halus nomor 60). Semua partikel serbuk dapat melewati lubang ayakan nomor 60 dan tidak lebih dari 40% melewati ayakan nomor 100.

Pengayakan

Pengayakan adalah sebuah cara pengelompokan butiran, yang akan dipisahkan menjadi satu atau beberapa kelompok. Dengan demikian, dapat dipisahkan antara partikel lolos ayakan (butir halus) dan yang tertinggal diayakan (butir kasar). Ukuran butiran tertentu yang masih bisa melintasi ayakan, dinyatakan sebagai butiran batas. Teknik pemisahan dengan menggunakan pengayakan, merupakan teknik yang tertua, teknik ini dapat dilakukan untuk campuran heterogen khususnya campuran dalam fasa padat. Proses pemisahan didasari atas perbedaan ukuran partikel didalam campuran tersebut, sehingga ayakan memiliki ukuran pori atau lubang tertentu, ukuran pori dinyatakan dalam satuan mesh.

Dalam beberapa hal digunakan juga istilah umum untuk menyatakan kehalusan serbuk yang disesuaikan dengan nomor pengayak.

Cara menghaluskan obat:

- a. Triturasi, yaitu proses menggerus obat dalam lumpang untuk mengecilkan ukuran partikel
- b. Spatulasi, suatu metode dimana sejumlah serbuk dapat digerus di atas selembar kertas atau cetakan pembuat pil dengan gerakan spatula obat.
- c. Shifting, suatu metode pencampuran bahan obat dalam suatu ayakan tertutup.
- d. Tumbling, metode dimana mengguling-gulingkan atau menggoyang-goyangkan serbuk yang ditutup dalam suatu wadah besar, biasanya diputar oleh mesin.
- e. Penggerus palu, merupakan penggerus datar yang menggunakan rotasi berkecepatan tinggi (sampai 10.000 rpm) dimana sejumlah penumbuk berayun teratur.
- f. Penggerus bola, adalah terdiri dari tabung berongga yang berputar horizontal berbentuk silinder dengan panjang dan sedikit lebar besar dari diameter bola.
- g. Penggerus energi-cairan, bahan ditahan dan dialirkan pada kecepatan tinggi oleh udara atau uap yang melewati lubang-lubang pada 100 sampai 150 lebar per inci.
- h. Mesin penggerus

7. MASALAH SEDIAAN SERBUK:

1. Ukuran partikel
2. Bentuk partikel
3. Bobot jenis
4. Aglomerat (aglomerasi serbuk)
5. Serbuk kasar (coarse powder)

8. PEMAKAIAN DAN PEMBUNGKUSAN SERBUK

Tergantung pada pemakaian serbuk dibungkus dan di-darkan oleh ahli farmasi dalam 2 cara umum, dalam serbuk dengan jumlah besar yang tidak terbagi-bagi atau sebagai serbuk yang terbagi-bagi.

A. Serbuk curah.

Setelah pengolahan pencampuran serbuk, seorang ahli farmasi dapat menyimpannya dalam wadah curah baik untuk pemakaian internal atau eksternal dimana diantara serbuk-serbuk yang biasa disimpan dengan cara ini:

1. Serbuk antacid dan laksatif yang umumnya dipakai oleh pasien dengan cara mencampurkan serbuk tertentu (biasanya sesendok teh) dalam sejumlah air atau minuman lainnya dan ditelan.
2. Serbuk untuk disemprotkan umumnya dilarutkan dalam air hangat oleh pasien untuk dipakai melalui rahim (vagina)
3. Serbuk yang mengandung obat dan yang tidak untuk pemakaian luar (eksternal) yang penggunaannya menjadi aman di kulit diberikan dalam kaleng yang berlubang-lubang.
4. Serbuk tapal gigi atau pembersih gigi dipakai untuk kesehatan gigi.

Tergantung pada tujuan pemakaiannya serbuk dapat diberikan pada pasien dalam wadah kaleng yang berlubang-lubang atau sejenis ayakan untuk pemakaian luar, dalam wadah aerosol untuk disemprotkan pada kulit, atau dalam botol bermulut besar.

B. Serbuk terbagi-bagi.

Pada dasarnya langkah-langkah melipat/membungkus kertas pembungkus serbuk adalah sebagai berikut:

1. Letakkan kertas rata diatas permukaan yang keras dan lipatan $\frac{1}{2}$ inci kearahmu pada garis memanjang dari kertas yang rata untuk menjaga keseragaman.bentuk harus dilakukan bersamaan dengan lipatan pertama sebagai petunjuk.

2. Letakkan serbuk yang telah ditimbang atau dibagi-bagi ketengah-tengah kertas yang telah dilipat satu kali, lipatannya mengarah kearah seberang dihadapanmu.
3. Tariklah sisi panjang yang belum dilipat keatas dan letakkan pada kira-kira garis lipatan pertama dan ini dilakukan dengan hati-hati agar tidak berceceran serbuknya.
4. Peganglah lipatan dan tekanlah sampai menyentuh dasar kertas dan lipatlah kehadapanmu setebal lipatan pertama.
5. Ambillah kertas keatas dengan lipatannya disebelah atas dan menghadap padamu hati-hati agar kedudukan serbuk didalamnya tidak terganggu, letakkan kertas yang baru sebagian dilipat ini pada kotak yang terbuka (yang kemudian akan menjadi wadahnya) sedemikian rupa sehingga kedua sisi kertas pembungkus ini melewati kedua sisi kotak, tekanlah kebawah sehingga kedua kertas melengkung kebawah dan membentuk garis pada kedua ujung kertas tersebut. Lalu lepaskan kertas ini dari kotak dan lipat kedua ujungnya tepat pada tanda garis tadi, sehingga serbuk tidak akan keluar.
6. Kertas pembungkus yang telah dilipat itu satu persatu diletakkan pada kotak tadi dalam posisi lipatan berada disebelah atas menghadap sipembuat, sedangkan lipatan ujungnya membelakangi sipembuat.

9. SERBUK EFFERVESENT

Garam effervescent merupakan granul atau serbuk kasar sampai kasar sekali dan mengandung unsur obat dalam campuran yang kering, biasanya terdiri dari natrium bikarbonat, asam sitrat dan asam tartrat bila ditambahkan dengan air asam dan biasanya bereaksi membebaskan karbondioksida sehingga menghasilkan buih.

KEUNTUNGAN SERBUK EFFERVESENT

Keuntungan tablet effervescent sebagai bentuk obat adalah kemungkinan penyiapan dalam larutan cepat dan mengandung dosis obat yang tepat. Adanya karbon dioksida akan menutupi

rasa pahit serta mempermudah pelarutannya tanpa melibatkan pengadukan secara manual, dan kestabilan produksi dan massanya lebih kecil serta bisa memenuhi permintaan dalam skala besar.

KERUGIAN SERBUK EFFERVESENT

Kerugian tablet effervescent, merupakan salah satu alasan untuk menjelaskan mengapa pemakaiannya agak terbatas. Hal ini disebabkan kesukaran untuk menghasilkan produk stabil secara kimia. Bahkan kelembaban udara selama pembuatan produk mungkin sudah cukup untuk memiliki aktifitas effervescent selama reaksi berlangsung dengan air yang menghasilkan reaktifitas effervescent.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Dirjen POM. 1979. Farmakope Indonesia edisi ke-III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta
- Dirjen POM. 1995. Farmakope Indonesia edisi ke-IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta
- Parrot, E.L. 1979. Pharmaceutical Technology. University of Iowa: Washington
- Lachman, L. dkk. 1989. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III jilid 2. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Martin, E.W. 1971. Dispensing of Medication. Formerly Husa's Pharmaceutical Dispensing 7th Edition. Mach Publishing Company Easten : Pennsylvania.
- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.

BAB III

T A B L E T

Tablet adalah suatu bentuk sediaan padat yang kompak, berbentuk pipih atau sirkula, permukaan rata atau cembung, mengandung satu atau lebih bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan dan dibuat dengan cara dicetak atau dikempa.

1. KEUNTUNGAN SEDIAAN TABLET

- a. Volumennya kecil sehingga mudah dikemas, disimpan atau dibawa kemana-mana
- b. Mengandung zat aktif yang seragam
- c. Mengandung zat aktif besar tetapi volumenya kecil sehingga mudah diberikan kepada anak-anak
- d. Stabilitas kimia, mekanik, dan mikrobiologinya tinggi dibandingkan dengan sediaan lainnya
- e. Rasa dan bau yang tidak enak akan berkurang karena langsung ditelan sehingga kontak dengan selaput lender (mulut) tidak lama
- f. Tablet dapat disalut dengan tujuan untuk melindungi zat aktif, menutupi rasa dan bau yang tidak enak atau untuk terapi enteric
- g. Pelepasan zat aktif dapat diatur
- h. Dapat dibuat secara besar-besaran sehingga dapat menurunkan harga
- i. Cara pemakaiannya mudah
- j. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet lebih mudah karena tidak memerlukan langkah pengerjaan tambahan jika menggunakan permukaan pencetak
- k. Tersedia dalam berbagai dosis dan konsentrasi

1. Regimen dosis dari pasien dapat dipertahankan oleh pasien sendiri sesuai anjuran dokter

2. KERUGIAN SEDIAAN TABLET

- a. Zat aktif yang cair atau higroskopis sukar diformulasikan karena memerlukan prosedur tertentu dan waktu lama untuk membuat tabletnya
- b. Cara pembuatannya cukup rumit, zat tambahan, pabrikasi dan alat-alat yang digunakan
- c. Tidak dapat diberikan untuk penderita yang tidak dapat makan (menelan), muntah atau tidak sadar
- d. Tidak dapat langsung diberikan pada bayi
- e. Tablet dengan bentuk dan warna menarik, bau dan rasa enak dapat menarik perhatian anak-anak sehingga bila hari-hari dalam penyimpanan dapat keracunan
- f. Efek terapi secara umum lebih lambat dibandingkan dengan larutan, karena zat aktif tidak langsung diabsorpsi dan harus dilepaskan terlebih dahulu dari bentuk sediaannya

3. PERSYARATAN TABLET

- a. Ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis pada waktu proses produksi, pengemasan, dan transport
- b. Bebas dari kerusakan fisik yaitu tidak retak, berkeping dan tidak terkontaminasi dengan zat lain
- c. Mampu melepaskan zat aktif yang sama dari tiap tablet dalam kondisi yang dikehendaki
- d. Memenuhi persyaratan resmi yang berlaku sesuai Farmakope Indonesia

4. CARA MEMFORMULASIKAN TABLET

- a. Formulator harus benar-benar mengetahui sifat fisika dan kimia zat aktif yang akan dibuat tablet
- b. Menentukan dosis zat aktif yang disesuaikan dengan terapi dan teknologinya

- c. Formulator harus tahu benar sifat absorpsinya di lambung atau di usus
- d. Harus mempertimbangkan zat tambahan (eksipien) yang akan dicampur atau digunakan

5. PENDEKATAN SISTEMATIKA DALAM MENDESAIN OBAT

1. Mengidentifikasi tempat optimal untuk pelepasan zat aktif khusus untuk saluran cerna
 - a. Absorpsi baik di lambung maupun di usus
 - b. Dapat mengetahui stabilitas kimia zat aktif di lingkungan absorpsi
 - Zat aktif basa absorpsinya di lambung
 - Zat aktif asam absorpsinya di usus
2. Mengidentifikasi metode pembuatannya, cara basah atau kering sesuai dengan sifat-sifat zat aktifnya
3. Pemilihan eksipien yang sesuai
4. Membuat formulasi percobaan untuk evaluasi in vitro
Caranya: membuat tablet dengan jumlah kecil dengan tujuan:
 - a. Menetapkan zat aktif tiap tablet
 - b. Menetapkan bentuk zat aktif yang sesuai
 - c. Menetapkan bobot tablet
 - d. Menetapkan metode pembuatan:
 - Granulasi basah atau granulasi kering
 - e. Menetapkan eksipien per tablet
 - f. Melakukan percobaan in vitro apakah memenuhi Farmakope Indonesia atau Farmakope lainnya atau tidak memenuhi
5. Melakukan percobaan in vivo

6. KOMPONEN TABLET

Komponen tablet yaitu zat-zat yang membentuk tablet tersebut, dimana tablet terdiri dari:

1. Bahan aktif

Bahan aktif adalah bahan obat yang secara otomatis pemilihannya luas, meskipun demikian seni farmasi harus digunakan dalam pemilihan obat seperti ukuran partikel, struktur kimia dan derajat keasaman dan ketika obat dikombinasikan kemungkinan memerlukan teknik khusus untuk mencegah ketidakcampuran sifat kimia dan fisika obat.

Zat aktif dalam tubuh yang diberikan per oral akan memberikan efek lokal atau efek sistemik, dimana efek lokal yaitu hanya ditujukan untuk bekerja pada saluran cerna (tempat tertentu). Contohnya antasida, norit dan lain-lain. Sedangkan efek sistemik yaitu zat aktif yang terdisolusi dulu kemudian terabsorpsi masuk ke darah dan seluruh tubuh.

Zat aktif yang tidak larut biasanya efeknya sangat dipengaruhi oleh fenomena luas permukaan, makin luas permukaan maka makin mudah larut sehingga mudah terdisolusi dan mudah diabsorpsi. Zat aktif yang ditujukan untuk pemakaian sistemik harus diketahui benar dimana terabsorpsinya paling baik (optimal).

Jika zat aktif berkhasiat keras yang kelarutannya sangat terbatas tetapi ukuran partikel dan distribusi merata didalam tablet sangat mempengaruhi disolusi dan absorpsi serta homogenitasnya.

2. Zat Non Aktif (Eksipien atau ajuvan)

Zat non aktif yang ditambahkan dalam massa suatu tablet yaitu zat tambahan untuk tujuan tertentu yang berdasarkan pada teknologi pembuatan tablet dan biofarmasi.

Dasar pemilihan eksipien untuk sediaan adalah kompatibilitas yaitu zat aktif dan zat tambahan harus dapat tercampurkan baik secara fisik dan secara kimia.

7. PERSYARATAN EKSIPIEN

1. Pembuatan tablet harus mudah dengan adanya eksipien
2. Harus dipilih eksipien yang membuat mutu tablet lebih baik yang mendukung pemenuhan syarat
3. Harus dapat melepaskan zat aktif
4. Tidak boleh mempersulit penetapan kadar zat aktif
5. Harus mendukung stabilitas fisik dan kimia zat aktif
6. Harus dapat menghasilkan granul yang mempunyai sifat aliran dan kompresibilitas yang dikehendaki

Zat non aktif disebut juga eksipien atau bahan tambahan dimana bahan tambahan biasanya terdiri dari:

8. ZAT PENGISI

Zat pengisi adalah zat yang ditambahkan ke dalam massa tablet untuk mencapai bobot tablet yang diinginkan. Zat pengisi biasanya diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat bulk. Pada obat berdosisi tinggi tidak dibutuhkan pengisi (misalnya aspirin atau antibiotic tertentu). Suatu pengisi harus memiliki criteria inert, memiliki biaya yang murah dan dapat memperbaiki daya kohesi dan daya alir sehingga dapat dikempa langsung. Pengisi yang sering digunakan adalah berasal dari bahan organik dan anorganik.

Bahan organik	Bahan anorganik
Dekstrosa	Kalsium karbonat
Laktosa	Dikalsium fosfat
Sukrosa	Kalsium trifosfat
Starch	Magnesium karbonat
Avicel (MCC)	Natrium klorida

Pada umumnya adalah zat inert dan dapat mempengaruhi sifat biofarmasi, kimia, disolusi zat aktif. Misalnya garam Ca dalam tetrasiklin mempengaruhi absorpsinya karena terjadi ikatan kompleks. Disamping itu, laktosa bila dicampurkan dengan basa amin garamnya maka lama kelamaan tablet menjadi hitam.

Adanya lembab akan mempengaruhi zat aktif oleh karena itu, sifat higroskopis merupakan hal yang penting dalam pemilihan eksipien dengan alasan :

- a. Air yang diserap zat aktif dan eksipien tidak selalu dapat dilepas kembali
- b. Kandungan lembab dalam granul mempengaruhi sifat-sifat fisik dan kimia zat aktif
- c. Zat aktif yang peka terhadap lembab hendaknya tidak dikombinasikan dengan eksipien yang higroskopis
- d. Pengemas harus dipilih yang cocok terhadap zat aktif yang higroskopis
- e. Data higroskopis dapat membantu dalam mendesain obat

LAKTOSA

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

1. Laktosa hidrat; untuk formulasi yang harus di granulasi, kadar air 5% air Kristal. Biasanya digunakan untuk pembuatan tablet secara granulasi
2. Laktosa anhidrat yang mempunyai banyak keuntungan yaitu tablet menunjukkan waktu penghancuran yang cepat, tidak rapuh, tidak terjadi pelekatan, untuk tablet cetak langsung
3. Laktosa spray-dried.

Tablet yang menggunakan zat pengisi ini menunjukkan stabilitas fisika yang lebih bagus dari yang lainnya tetapi kecenderungan merubah warna menjadi gelap lebih cepat

STARCH/PATI

Pati dapat berasal dari jagung, gandum atau kentang dan digunakan sebagai pengisi, pengikat, dan penghancur. Tablet yang mengandung pati dengan konsentrasi tinggi seringkali lunak dan sulit kering khususnya jika menggunakan pengering fluidized bed. Untuk tablet yang dibuat dengan kempa langsung

maka biasanya digunakan starch 1500 atau pati jagung karena mempunyai daya alir bagus.

MANITOL

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

SORBITOL

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

MICROCRYSTALLINE SELULOSA/ AVICEL

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

DIKALSIUM FOSFAT

Bahan ini juga banyak digunakan dalam pembuatan tablet secara kempa langsung. Biasanya digunakan sebagai pengisi dan pengikat.

SUKROSA

Sukrosa digunakan sebagai pengisi dan pengikat dengan nama pabrik, sugartab, Nu-tab, Di-pac. Semua sukrosa campuran ini biasanya digunakan dalam pembuatan tablet kunyah dengan kempa langsung. Ketiga produk ini memiliki rasa yang enak dan manis sehingga tidak membutuhkan pengaroma. Tetapi bahan ini biasanya higroskopis bila terpapar udara.

Bahan yang lain yang biasa digunakan adalah Kalsium sulfat dihidrat, kalsium laktat trihidrat, dekstrosa, inositol, amilosa dan sebagainya.

ZAT PENGIKAT

Pengikat ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambahkan daya kohesif serbuk, yang dibutuhkan dalam mengikat serbuk menjadi granul, dimana di bawah pengempaan akan membentuk massa yang kohesif atau kompak menjadi tablet. Daya ikat granul akan lebih kuat bila pengikat diberikan dalam bentuk larutan atau spray.

Kriteria pemilihan pengikat adalah bercampur dengan bahan lain dari tablet, harus dapat meningkatkan daya lekat yang cukup dari serbuk, dapat membiarkan tablet hancur dan obat larut dalam saluran pencernaan, melepaskan zat aktif untuk diabsorpsi. Bahan-bahan yang biasa digunakan sebagai pengikat adalah akasia, Turunan selulosa, gelatin, Gelatin akasia, glokusa, povidone, pasta pati, sukrosa, sorbitol, tragakan, natrium alginate.

AKASIA

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

TRAGAKAN

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

SUKROSA

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

GELATIN

Gelatin adalah pengikat yang baik. Gelatin membentuk tablet sama keras dengan akasia atau tragakan tetapi mudah dibuat dan ditangani. Larutan gelatin harus digunakan dalam keadaan panas untuk mencegah terbentuknya gel

GLUKOSA

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

STARCH/PATI

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

TURUNAN SELULOSA

Turunan selulosa seperti metilselulosa dan natrium karboksimetilselulosa akan menghasilkan tablet yang kuat tetapi sedikit keras. Bahan ini dapat digunakan dalam bentuk larutan dan dalam keadaan kering

POVIDON

Povidon digunakan dalam bentuk larutan alcohol dengan konsentrasi 3-15%. Garnulasi menggunakan bahan ini akan menghasilkan granul yang baik, kering dengan cepat, dan daya pengempaan yang baik.

9. ZAT PENGHANCUR

Penghancur adalah bahan yang ditambahkan ke tablet untuk memudahkan pemecahan atau penghancuran tablet. Berdasarkan waktu penambahan penghancur kedalam proses pembuatan tablet penghancur dibedakan menjadi dua yaitu :

1. Bahan penghancur dapat diberikan sebelum granulasi dan dikenal sebagai penghancur dalam atau intragranular, Fungsinya untuk menghancurkan granul menjadi tablet.
2. Selama masa lubrikasi sebelum pengempaan disebut sebagai penghancur luar atau extragranular. Fungsinya untuk menghancurkan tablet menjadi granul.

Ada enam kategori penghancur yang sering digunakan yaitu: pati, clays, selulosa, algin, gum, dan campuran lainnya. Perlu dicatat bahwa sebagian bahan penghancur adalah juga berfungsi sebagai pengikat. Adanya fenomena ini menyebabkan seorang farmasis haruslah berhati-hati dalam mendesain tablet menggunakan bahan tersebut.

Sedangkan berdasarkan mekanisme penghancuran tablet, penghancur dapat dibedakan menjadi :

- a. Bahan yang meningkatkan aksi dari gaya kapiler dalam memproduksi penyerapan air yang cepat. Bahan ini harus dapat mempertahankan struktur berpori dari tablet selama pengempaan dan menurunkan tegangan antarmuka terhadap air. Pengambilan air oleh partikel dalam tablet melalui pori-pori. Contoh bahannya yaitu Pati, Avicel,
- b. Bahan penghancur yang mengalami pengembangan. Bahan ini bekerja dengan cara mengembang pada saat menyerap air, sehingga menyebabkan tablet menjadi pecah. Bahan ini menimbulkan sedikit masalah yaitu dapat menghasilkan

massa yang lengket dan berbentuk gel yang dapat menahan tablet untuk pecah. Contoh bahan ini adalah selulosa, clays, dan alginate.

- c. Bahan yang menghasilkan gas. Bahan ini biasanya digunakan bila diinginkan penghacuran dan kelarutan yang cepat dari tablet. Bahan ini bekerja dengan cara menghasilkan gas pada saat berkontak dengan air, sehingga merusak atau memecah tablet. Tablet ini biasanya disebut tablet effervescent. Bahan ini sangat peka terhadap perubahan kelembaban. Contoh bahannya Natrium bikarbonat.
- d. Enzim. Bahan ini bekerja dengan prinsip Heat of Wetting. Heat of wetting adalah panas yang dihasilkan akibat pembasahan. Menurut Matsumaru bahwa pati akan sedikit bersifat exothermic pada saat dibasahkan dan melaporkan bahwa hal ini disebabkan karena penekanan udara oleh air dalam kapiler atau pori-pori tablet.

PATI

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

SODIUM STARCH GLYCOLATE

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

CLAYS

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

AVICEL

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

ALGINAT

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

GUM

Gum dapat digunakan sebagai penghancur karena kemampuannya mengembang dalam air. Gum yang biasanya digunakan sebagai penghancur adalah agar, guar gum, pectin, tragakan.

10. LUBRIKAN, ANTIADHERENT DAN GLIDANT

Lubrikan adalah bahan yang mengurangi gesekan antara granul dengan dinding die selama proses pengempaan dan pengeluaran.

Lubrikan bekerja berdasarkan atas dua mekanisme yaitu :

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

Lubrikan dapat diklasifikasikan berdasarkan kelarutannya dalam air, yaitu :

1. Lubrikan larut air, contohnya asam borat, natrium benzoate, natrium klorida dan sebagainya
2. Lubrikan tidak larut air, contohnya garam-garam stearat, asam stearat, talk dan sebagainya

Lubrikan yang sering digunakan adalah yang tidak larut air, hal ini karena lubrikan ini efektif pada konsentrasi yang rendah. Sedangkan lubrikan larut air hanya digunakan pada saat akan membuat tablet yang larut air dengan sempurna sebelum diminum, contohnya tablet effervesent.

Kedua lubrikan ini haruslah dicampurkan dalam granulasi setelah dilewatkan pada ayakan No Mesh 200, karena fungsi lubrikan adalah melapisi tablet sehingga keefektifannya ditentukan oleh luas permukaan.

Antiadherent adalah bahan yang mencegah pelekatan pada punch dan dinding die, contohnya talk. Magnesium stearat, dan pati jagung merupakan bahan antiadherent yang terbaik.

Glidant adalah bahan yang memperbaiki sifat alir dari tablet, tetapi hampir semua glidan memiliki sifat lubrikan yang jelek. Contohnya talk, pati jagung, Cab-O-sil, syloid dan aerosol. Glidan dapat mengurangi kecenderungan garnul untuk pecah atau memisah karena disebabkan getaran yang berlebihan.

Beberapa bahan dapat bertindak sebagai lubrikan, antiadherent dan glidant. Tetapi tidak ada bahan yang memiliki tiga sifat tersebut dengan baik, sehingga menurut beberapa ahli ada baiknya menggunakan dua jenis bahan yang saling mendukung ketiga sifat tersebut.

11. PEWARNA

Pewarna dicampurkan kedalam tablet umumnya untuk tiga tujuan yaitu :

- a. Pewarna dapat digunakan sebagai identifikasi dari suatu produk dengan produk yang lain yang dibuat dalam satu

pabrik atau suatu produk yang juga diproduksi oleh pabrik lain.

- b. Pewarna dapat membantu mengurangi waktu pencampuran dalam pembuatan tablet.
- c. Pewarna ditambahkan untuk nilai estetika sehingga menarik perhatian pasien.

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

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

12. PENGAROMA DAN PEMANIS

Pengaroma atau pemanis umumnya digunakan untuk memperbaiki rasa dari tablet kunyah. Pengaroma biasanya diperoleh dari bahan alam ataupun secara sintetik. Pengaroma jika berupa padatan ditambahkan dalam bentuk butiran spray atau minyak pada saat lubrikasi karena sifat sensitive bahan ini terhadap kelembaban dan kecenderungannya menguap saat ada peningkatan suhu.

Pengaroma yang larut air jarang digunakan karena cenderung tidak stabil saat penyimpanan. Minyak pengaroma biasanya ditambahkan dalam bahan lubrikan sebanyak 0.7% b/b tanpa mempengaruhi daya alir.

Pemanis ditambahkan utamanya pada tablet kunyah contohnya manitol, laktosa, sukrosa, dan dekstroza tetapi kurang menutupi rasa, sehingga biasanya ditambahkan lagi dengan sacharin dan aspartame.

13. ADSORBEN

Penyerap atau adsorbent seperti silicon dioksida (Syloid, Cab-O-Sil, Aerosil) dapat menahan sejumlah cairan tanpa

menyebabkan basah. Hal ini mengizinkan banyak minyak, ekstrak cair, bahan yang eutektikum dapat dicampurkan kedalam tablet. Silikon dioksida selain sebagai adsorben juga dapat berfungsi sebagai glidan.

Bahan lain yang potensial sebagai adsorben yaitu bentonit, kaolin, magnesium silikat, tricalcium fosfat, magnesium karbonat, dan magnesium oksida. Bahan cair yang akan ditambahkan dalam formula tablet terlebih dahulu dicampurkan dengan adsorben.

14. METODE PEMBUATAN TABLET KEMPA

Tablet terutama dibuat dengan metode kempa. Sejumlah tertentu dari tablet dibuat dengan mencetak. Tablet yang dibuat dengan metode kempa dilakukan dengan menggunakan mesin yang mampu menekan bahan bentuk serbuk atau granul dengan menggunakan berbagai bentuk dan ukuran dari punch dan die. Sedangkan tablet cetak dibuat dengan tangan atau alat mesin tangan dengan cara menekan bahan tablet kedalam cetakan, kemudian bahan tablet yang telah terbentuk dikeluarkan dari cetakan dan dikeringkan.

Tablet kempa adalah sediaan padat yang paling luas penggunaannya, hal ini disebabkan beberapa alasan yaitu menyenangkan, mudah dalam penggunaannya, mudah dibawah dan lebih murah dibandingkan bentuk sediaan padat lainnya.

Tablet kempa adalah unit sediaan pada yang dibuat dengan cara mengempa bahan-bahan yang diformulasi mengandung bahan obat, dan pengisi atau bahan tambahan lain yang membantu dalam pembuatan dan sifat dari bahan obat.

Pembuatan tablet kempa dapat dilakukan dengan dua metode yaitu :

1. Metode Kempa Langsung

Metode ini dilakukan terhadap bahan-bahan yang sudah mengalir atau sifat kohesifitasnya tinggi sehingga memungkinkan untuk langsung dicetak dalam mesin tablet tanpa memerlukan pembasahan dan pencampuran bahan berkhasiat dengan bahan

penolong kemudian dikompresi langsung dan tidak diperlukan bahan pelican

2. Metode Granulasi

Kebanyakan serbuk tidak dapat dikempa langsung menjadi tablet karena:

- a. Serbuk kurang memiliki daya ikat menjadi suatu bentuk yang lebih padat.
- b. Serbuk tidak memiliki sifat lubrikasi dan daya hancur yang harus dimiliki oleh tablet.

Oleh karena itu, serbuk haruslah dicobakan dengan atau tanpa pengisi dibentuk menjadi granul kemudian dibuat tablet. Proses ini dikenal dengan nama granulasi.

Granulasi adalah beberapa proses yang bertujuan menyatukan partikel yang kecil bersama-sama menjadi partikel yang lebih besar membentuk gumpalan yang permanen agar dapat mengalir bebas seperti pasir yang kering.

Beberapa alasan dibuat dalam bentuk granul adalah:

1. Membuat bahan menjadi bebas mengalir
2. Memadatkan bahan
3. Menyiapkan campuran yang seragam yang tidak terpisah-pisah.
4. Meningkatkan daya kempa dari bahan obat.
5. Mengontrol kecepatan pelepasan dari obat
6. Memudahkan pengukuran
7. Mengurangi debu
8. Memperbaiki penampilan dari tablet

15. GRANULASI BASAH

Metode ini yang paling luas digunakan di industri dalam memproduksi tablet kempa. Granul dibuat dengan jalam mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi atau mucilago yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan kedalam campuran serbuk, namun demikian, bahan pengikat itu dapat

dimasukkan kering kedalam campuran serbuk dan cairan dapat ditambahkan tersendiri.

Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode ini adalah:

- a. Menimbang dan menghaluskan bahan obat dan bahan tambahan.
- b. Mencampurkan bahan obat, pengisi, penghacur dalam.
- c. Penyiapan cairan pengikat dan penambahan pewarna (jika ada)
- d. Mencampur cairan pengikat dengan campuran serbuk membentuk massa basah.
- e. Pengayakan adonan lembab menjadi pellet atau granul dengan ayakan no mesh 6-12
- f. Pengeringan granul lembab
- g. Pengayakan granul kering dengan menggunakan ayakan no mesh 12-20
- h. Pencampuran bahan lubrikan, penghancur luar dan pengaroma (jika ada) ke dalam granul
- i. Pengempaan campuran bahan

16. GRANULASI KERING

Granulasi kering atau granulasi kempa adalah metode yang telah lama digunakan, merupakan teknik yang berharga terutama pada keadaan dimana obat peka terhadap pemanasan atau kelembaban yang menghalangi dalam metode granulasi basah, ataupun dosis terlalu besar untuk kempa langsung. Banyak formulasi aspirin dan vitamin dibuat tablet dengan granulasi kering.

Pada proses ini, komponen-komponen tablet yang dikompakkan dengan mesin cetak tablet atau mesin khusus. Campuran serbuk ditekan ke dalam die yang besar dan dikempa dengan punch berpermukaan datar, dimana massa yang diperoleh disebut slug dan prosesnya disebut slugging. Slug kemudian diayak untuk mendapatkan granul yang daya mengalirnya lebih seragam dari campuran awal.

Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi kering adalah :

- a. Menimbang dan menghaluskan bahan obat dan bahan tambahan
- b. Mencampurkan bahan obat, pengisi, penghacur dalam dan pengikat
- c. Mengempa campuran serbuk menjadi tablet besar atau slug
- d. Pengayakan slug menjadi granul
- e. Pencampuran bahan pelubrikan, penghancur luar dan pengaroma (jika ada) ke dalam granul
- f. Pengempaan campuran bahan

17. METODE KEMPA LANGSUNG

Beberapa granul bahan kimia seperti kalium klorida, kalium iodide, ammonium klorida dan metenamin, memiliki sifat mudah mengalir sebagai mana juga sifat-sifat kohesifnya yang memungkinkan untuk langsung dikempa dengan mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering. Walaupun demikian untuk obat dengan dosis yang cukup tinggi tidak dapat dibuat tablet dengan metode ini.

Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung adalah:

- a. Menimbang dan menghaluskan bahan obat dan bahan tambahan.
- b. Mencampurkan semua bahan baik bahan obat dan bahan tambahan lainnya
- c. Pengempaan campuran bahan

KEUNTUNGAN METODE PEMBUATAN TABLET

Ketiga metode tersebut mempunyai keuntungan dan kerugian masing-masing. Adapun keuntungan dari metode granulasi basah adalah:

1. Daya kempa dan daya ikat dari serbuk diperbaiki dengan penambahan bahan pengikat dalam bentuk basah.

2. Obat yang mempunyai dosis yang besar, daya alir dan daya kempa yang buruk dapat digranulasi sehingga menghasilkan daya ikat dan aliran yang baik.
3. Obat dan pewarna yang larut dapat terdistribusi dengan merata dan seragam dengan melarutkan dalam larutan pengikat.
4. Berbagai macam serbuk yang berbeda dapat diproses bersamaan dengan merubah sifat fisiknya sehingga memudahkan pengempaan.
5. Serbuk halus dapat diproses dengan cara ini tanpa menghasilkan banyak debu.
6. Granulasi basah dapat mencegah pemisahan selama proses pembuatan.
7. Disolusi dari obat yang tidak larut dapat diperbaiki dengan cara menambahkan bahan pelarut.
8. Sediaan dengan pelepasan terkontrol dapat dibuat dengan memilih bahan pelarut dan pengikat yang sesuai.

Sedangkan keuntungan dari metode granulasi kering adalah dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan dengan pemanasan dan peka terhadap kelembaban, selain itu memerlukan tempat dan mesin yang lebih sedikit dibandingkan granulasi basah.

Sementara itu, metode kempa langsung walaupun penggunaannya terbatas juga memberikan keuntungan yaitu: jumlah tenaga kerja yang digunakan lebih sedikit, karena langkah pemrosesannya singkat.

KERUGIAN METODE PEMBUATAN TABLET

Kerugian dari metode granulasi basah adalah:

1. Memerlukan tempat dengan temperatur dan kelembaban yang terkontrol, Karena sejumlah besar tahap pemrosesan.
2. Membutuhkan sejumlah alat yang cukup mahal.
3. Memakan waktu, karena adanya tahap pembasahan dan pengeringan

4. Kemungkinan adanya bahan yang hilang akibat transfer bahan dari satu unit ke unit yang lain
5. Kemungkinan besar ada kontaminasi silang dibandingkan kempa langsung
6. Adanya kesulitan mengangkut massa yang lengket.
7. Dapat memperlambat disolusi obat dari granul bila tidak tepat memformulasi.

Kerugian granulasi kering adalah daya lekat dan daya kempa yang dihasilkan tidak sebaik granulasi basah, dan kadang-kadang memerlukan dua kali pembuatan slug untuk meningkatkan daya lekat dari serbuk.

Kerugian dari metode kempa langsung adalah:

1. Perbedaan ukuran dan kerapatan bulk antara obat dengan pengisi dapat menimbulkan stratifikasi diantara granul, yang selanjutnya dapat menimbulkan tidak seragamnya jumlah obat dalam tablet.
2. Obat dosis besar dapat menimbulkan masalah dengan kempa langsung bila tidak mudah dikempa dengan obat itu sendiri.
3. Karena kempa langsung keadaanya kering, aliran statik dapat terjadi pada obat selama pencampuran dan pemeriksaan rutin, yang mungkin dapat mencegah keseragaman distribusi obat dalam granul.

18. JENIS-JENIS TABLET

Tablet digolongkan berdasarkan cara pemberian atau fungsinya, dan bentuk metode pembuatannya. Tabel berikut adalah pembagian obat berdasarkan cara pemberian dan fungsinya

Tablet oral untuk dimakan
Tablet kempa
Tablet kempa lapis ganda
Tablet berlapis
Tablet kempa yang bersalut
Tablet dengan aksi berulang (sustained release)
Tablet dengan aksi yang diperlama (prolonged release)

Tablet salut enterik Tablet salut gula dan tablet salut coklat Tablet salut lapisan tipis Tablet kunyah
Tablet yang digunakan dalam rongga mulut
Tablet bukal Tablet sublingual Troches atau lozenges Dental cones
Tablet yang diberikan dengan rute lain
Tablet implantasi Tablet vaginal
Tablet yang digunakan untuk membuat larutan
Tablet effervescent Tablet dispensing (DT) Tablet Hipodermik (HT) Tablet yang diremukkan (Tablet triturate = TT)

Berdasarkan pembuatannya tablet dibedakan menjadi:

Tablet yang dibuat dengan cara dikempa
Tablet kempa lapis ganda (MCT) Tablet berlapis Tablet kempa yang bersalut Tablet dengan aksi berulang (sustained release) Tablet dengan aksi yang diperlama (prolonged release) Tablet salut enteric Tablet salut gula dan tablet salut coklat Tablet salut lapisan tipis Tablet kunyah Tablet effervescent Tablet implantasi Tablet vaginal

Tablet yang dibuat dengan cara dicetak

Tablet dispensing (DT)

Tablet Hipodermik (HT)

Tablet yang diremukkan (Tablet triturate = TT)

PENJELASAN :

1. **Tablet kempa** adalah tablet yang dibuat dengan cara mengempa bahan obat menjadi tablet. Tablet kempa ganda. Tablet ini ada dua macam yaitu tablet berlapis dan tablet yang disalut dengan pengempaan. Tablet ini merupakan sistem dua atau tiga komponen. Tablet berlapis dimaksud untuk membuat tablet dari bahan yang tidak bercampur. Sedangkan tablet salut biasanya dibuat untuk tablet dengan pelepasan terkendali.
2. **Tablet dengan aksi berulang** (sustained release) adalah tablet yang diformulasi untuk melepaskan obat secara perlahan-lahan.
Tablet dengan aksi diperlama dan tablet salut enterik dimaksudkan melepaskan obat setelah penundaan dalam waktu yang lama. Atau tablet telah melewati satu bagian saluran cerna kebagian saluran cerna yang lain.
3. **Tablet salut gula** atau tablet salut coklat adalah tablet yang disalut untuk mendapat bentuk tablet yang lebih menarik, mengkilap serta mudah untuk menelannya.
4. **Tablet bersalut** lapisan tipis adalah tablet yang disalut dengan lapisan tipis atau salut film yang larut dalam air dan biasanya lapisan ini berwarna.
5. **Tablet kunyah** adalah tablet yang dimaksudkan untuk dikunyah dimulut sebelum ditelan bukan untuk ditelan utuh. Biasanya memiliki rasa yang manis dan enak.
6. **Tablet bukal** dan **sublingual** adalah tablet yang disisipkan dipipi atau dibawah lidah biasanya berbentuk datar, tablet oral yang dimaksudkan untuk larut dalam kantung pipi atau dibawah lidah untuk diabsorpsi melalui mukosa oral.

7. **Troches** dan **lozenges** (tablet hisap) adalah tablet yang dimaksudkan untuk di hisap dan memberikan efek local pada mulut dan tenggorokan.
8. **Kerucut gigi** (Dental cones) adalah suatu bentuk tablet yang cukup kecil, dirancang untuk ditempatkan didalam akar gigi. Tujuannya untuk mencegah berkembangbiakan bakteri ditempat yang kosong tadi dengan menggunakan antibakteri yang dilepaskan secara perlahan-lahan.
9. **Tablet implantasi** adalah tablet depo yang dimaksudkan untuk ditanam dibawah kulit manusia atau hewan. Tujuannya adalah untuk mendapatkan efek obat dalam jangka waktu yang lama, berkisar dari satu bulan hingga satu tahun.
10. **Tablet vagina** adalah tablet yang disisipkan kedalam vagina dan dimaksudkan untuk dapat larut secara perlahan-lahan dan melepaskan obat kedalam rongga vagina.
11. **Tablet effervescent** dimaksudkan untuk menghasilkan larutan secara cepat dengan menghasilkan gas CO₂ secara serentak.
12. **Tablet dispensing** (DT) dimaksudkan untuk ditambahkan ke dalam air dengan volume tertentu.
13. **Tablet Hipodermik** (HT) adalah tablet yang terdiri dari satu obat atau lebih dengan bahan-bahan lain yang dapat segera dilarutkan dalam air, dan dimaksudkan untuk ditambahkan kedalam air yang steril atau air untuk injeksi.
14. **Tablet tritulasi** (TT) adalah tablet yang biasanya kecil dan silindris dibuat dengan menuang atau dengan mengempa dan biasanya mengandung sejumlah kecil obat keras.

19. MASALAH YANG TIMBUL DALAM PEMBUATAN TABLET

Pada proses pengembangan formulasi dan pada pembuatan tablet terjadi bermacam-macam permasalahan. Kadang permasalahannya adalah formulasi, peralatan pencetak atau kombinasi keduanya. Beberapa masalah yang timbul adalah:

BINDING

Binding adalah terikat pada die atau sulit dikeluarkan hal ini biasanya terjadi karena kurangnya lubrikan. Hal ini menahan tablet untuk keluar dari die. Hal ini dapat diatasi dengan:

- a. Meningkatkan lubrikasi
- b. Menggunakan lubrikan yang lebih efisien
- c. Meningkatkan distribusi dari lubrikan dengan mangayak lubrikan dengan ayakan no 30 kemudian mencampur dengan granul.
- d. Mengurangi ukuran dari granul
- e. Meningkatkan kelembaban dari granul
- f. Mengempa pada suhu dan kelembaban yang rendah.

STICKING, PICKING DAN FILMING

Sticking adalah pelekatan biasanya terjadi karena lubrikasi yang tidak tepat sehingga terjadi pelekatan dengan tablet dengan punch. Hal ini menyebabkan permukaan tablet menjadi tidak mengkilap dan berlubang-lubang.

Picking adalah bagian dari sticking dalam jumlah yang lebih kecil.

Filming adalah pengelupasan yang disebabkan karena kelembaban yang berlebih pada saat granulasi, temperatur yang tinggi.

Hal ini semua dapat diatasi dengan cara:

- a. mengurangi kelembaban dari granul
- b. Mengganti atau mengurangi lubrikan
- c. Menambahkan bahan adsorben
- d. Mengkilapkan permukaan punch
- e. Membersihkan dan menyalut permukaan punch dengan minyak mineral.

CAPPING DAN LAMINATING

Capping adalah istilah yang digunakan untuk menguraikan sebagian atau secara lengkap pemisahan bagian atau bawah dari mahkota tablet dari bagian utamanya. Hal ini terjadi karena udara

terperangkap diantara granul yang dikempa dan akan terlepas setelah tekanan dilepaskan

Laminating adalah pemisahan tablet menjadi dua atau lebih lapisan. Hal ini terjadi disebabkan karena alat pencetak tablet.

Cara mengatasi capping dan laminating adalah :

- a. Mengganti prosedur granulasi
- b. Meningkatkan daya ikat
- c. Menambahkan pengikat kering
- d. Meningkatkan atau mengubah lubrikasi
- e. Menurunkan atau mengganti lubrikasi

CHIPPING DAN CRACKING

Chipping adalah tablet menjadi pecah sebagian, biasanya disekitar pinggiran. Hal ini disebabkan karena alat yang rusak. Sedangkan **Cracking** adalah retak ditengah-tengah dari tablet. Cara mengatasi hal ini adalah :

- a. Mengkilapkan permukaan dari punch
- b. Mengurangi ukuran granul
- c. Mengganti punch yang telah rusak
- d. Menambahkan pengikat kering.

MOTTILING

Mottling adalah keadaan dimana distribusi warna tablet tidak merata, dengan terdapatnya bagian-bagian terang dan gelap pada permukaan. Penyebab mottling adalah berbedanya bahan obat dengan bahan penambah atau hasil uraian obat berwarna.

Cara mengatasinya adalah:

- a. Mengganti sistem pelarut
- b. Mengganti sistem pengikat
- c. Menurunkan suhu pengeringan
- d. Mengurangi ukuran granul

20. EVALUASI GRANUL

1. Uji kadar air

a. Uji susut pengeringan (LOD = Lost On Drying)

Timbang bobot granul basah. Setelah dikeringkan timbang-kembali bobot granul kering. Hitung % LOD dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{LOD} = \frac{(\text{bobot granul basah} - \text{bobot granul kering})}{\text{bobot granul basah}} \times 100\%$$

Persyaratan : % LOD antara 0% - 100%

b. Uji kandungan kelembaban (MC = Moisture Content)

Timbang bobot granul basah. Setelah pengeringan ditimbang kembali bobot granul kering. Hitung % MC dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{MC} = \frac{(\text{bobot granul basah} - \text{bobot granul kering})}{\text{bobot granul kering}} \times 100\%$$

Persyaratan : % MC antara 0% - tak terhingga

2. Uji sudut diam

Granul/sampel yang telah kering ditimbang sebanyak 25 gram, kemudian dimasukkan ke dalam corong yang lubang bawahnya ditutup, kemudian diratakan permukaannya. Pada bagian corong diberi alas, tutup bawah corong dibuka sehingga granul dapat mengalir ke atas meja yang telah dilapisi kertas grafik. Diukur tinggidan garis tengah dasar timbangan granul yang terbentuk Sudut diam dihitung dengan rumus:

$$\text{Tan } \alpha = \frac{2h}{d}$$

Diketahui: α = sudut diam
h = tinggi timbunan
d = diameter timbangan granul

3. Uji kecepatan alir

Pengujian dilakukan seperti pada pengujian sudut diam, waktu alir ditentukan dengan menggunakan "stopwatch" dihitung pada saat granul mulai mengalir hingga granul berhenti mengalir. Kecepatan alir dihitung dengan rumus :

kecepatan alir = $\frac{\text{bobot granul}}{\text{waktu alir}}$

4. Penetapan bobot jenis sejati

Pengujian BJ sejati dilakukan dengan cara ditimbang piknometer 50mL yang kosong (a) kemudian piknometer diisi dengan paraffin cair dan ditimbang kembali (b)

$$\text{BJ parain} = \frac{b - a}{50}$$

Granul sampel sebanyak 1 gram diisikan kedalam piknometer kosong kemudian ditimbang (c) lalu parafin cair ditambahkan kedalamnya sehingga penuh dan ditimbang kembali (d)

$$\text{BJ sejati} = \frac{(c - a) \times \text{BJ parain cair}}{(c + b) - (a + d)}$$

5. Uji BJ Nyata, BJ Mampat, dan Porositas

Sebanyak 25 gram granul dimasukkan kedalam gelas ukur 100 mL dan dicatat volumenya (V_0) kemudian dilakukan pengejukan dengan alat dan dicatat volume ketukan ke 10 dengan interval waktu 2 detik.

Ukur volume granul setelah dimampatkan dan dihitung bobot jenis granul:

$$\text{BJ nyata} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{volume awal (V}_0\text{)}}$$

$$\text{BJ mampat} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{volume mampat (V}_1\text{)}}$$

$$\text{Porositas} = \left[1 - \frac{\text{BJ mampat}}{\text{BJ nyata}} \right] \times 100\%$$

Persyaratan porositas : 10 % - 90 %

21. EVALUASI TABLET

1. Uji keseragaman ukuran

Ukur diameter dan tebal tablet yang dihasilkan digunakan 20 tablet.

Persyaratan: diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak boleh kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

2. Uji keseragaman bobot

Timbang 20 tablet lalu hitung rata-rata tablet. Timbang kembali tiap tablet satu per satu.

Hitung penyimpangan tiap tablet terhadap bobot rata-rata tablet dengan menggunakan rumus:

$$\text{Penyimpangan} = \frac{(\text{bobot tiap tablet} - \text{bobot rata-rata tablet})}{\text{Bobot rata-rata tablet}} \times 100 \%$$

Persyaratan: tidak boleh ada 2 tablet yang menyimpang lebih besar dari yang ditetapkan kolom A dan tidak boleh ada 1 tablet yang menyimpang lebih besar dari yang ditetapkan oleh kolom B.

Bobot Rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg - 150 mg	10%	20%
151 mg - 300 mg	7.5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

3. Uji waktu hancur

Panaskan media uji waktu hancur (aquadest) hingga mencapai suhu tubuh (37–39°C). Masukkan 5 tablet kedalam keranjang alat uji waktu hancur. Naik turunkan alat dengan kecepatan 30 kali per menit dalam media. Hitung waktu yang dibutuhkan hingga semua tablet dalam keranjang hancur.

Persyaratan: waktu yang dibutuhkan oleh tablet tidak bersalut adalah 15 menit.

4. Uji Disolusi

Panaskan media pada alat uji disolusi hingga mencapai suhu tubuh (37–39°C). Masukkan 1 tablet kedalam keranjang alat uji disolusi. Masukkan keranjang kedalam media disolusi dan putar alat sesuai dengan yang ditetapkan pada Farmakope. Pada waktu yang telah ditetapkan oleh Farmakope, hitung kadar dari zat aktif dalam media disolusi dan keranjang. Kadar harus memenuhi syarat yang ditetapkan oleh Farmakope.

5. Uji kekerasan tablet

Letakan tablet pada alat uji kekerasan. Putar sekrup hingga tablet pecah. Lihat skala yang ditunjukkan oleh alat. Ulangi untuk 5 tablet.

Persyaratan: kekerasan yang disyaratkan antara 4 -8 kg.

22. TABLET EFFERVESEN

Tablet Effervecent adalah tablet yang mengeluarkan buih ketika dimasukkan ke dalam air. Buih yang keluar tersebut adalah gas karbondioksida yang dihasilkan dari reaksi antara asam organik dengan garam turunan karbonat. Gas korbondioksida ini membantu mempercepat hancurnya tablet dan meningkatkan kelarutan zat aktif. Selain itu gas korbondiokasida ini juga memberi rasa segar seperti halnya pada minuman kaleng berkarbonasi. Disamping menghasilkan larutan yang jernih, tablet juga menghasilkan rasa yang enak karena adanya karbonat yang membantu memperbaiki rasa beberapa obat tertentu. Dengan rasa asam sedikit berlebih, sehingga berasa sedikit asam ini merupakan faktor tambahan yang membuat sediaan effervesen dapat diterima di masyarakat.

Kandungan tablet effervesen merupakan campuran asam (asam sitrat, asam tartrat) dan Natrium bikarbonat, yang jika dilarutkan dalam lingkungan berair akan bereaksi menghasilkan karbondioksida yang berasal dari penguraian basa bikarbonat akibat penetralan oleh asam. Reaksinya cukup cepat dan biasanya selesai dalam waktu 1 menit atau kurang. Tablet effervesen harus disimpan dalam wadah tertutup rapat atau kemasan tahan lembab, sedangkan pada etiket tertera tidak langsung ditelan.

KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN EFFERVESEN

Keuntungan yang dimiliki tablet effervesen, antara lain;

1. Memungkinkan penyiapan larutan dalam waktu seketika, yang mengandung dosis yang tepat
2. Rasa menyenangkan karena karbonisasi membantu menutup rasa zat aktif yang tidak enak
3. Tablet biasanya cukup besar dan dapat dikemas secara individual sehingga bisa menghindari masalah ketidakstabilan zat aktif dalam penyimpanan.
4. Mudah menggunakannya karena tablet dilarutkan terlebih dulu dalam air baru diminum
5. Bentuk sediaan dengan dosis terukur tepat.

Kerugian yang terdapat pada tablet effervesen, antara lain;

1. Kesukaran untuk menghasilkan produk yang stabil secara kimia
2. Kelembaban udara selama pembuatan produk mungkin sudah cukup untuk memulai reaktivitas effervescent

PEMBUATAN EFERVESEN

Tablet effervesen dibuat dengan beberapa metode yaitu dengan cara granulasi basah, granulasi kering, dan metode fluidisasi. Metode fluidisasi dengan metode wurster, menggunakan suatu alat semprot khusus yang dilengkapi dengan saluran penyemprot bahan pengikat dan saluran udara pemanas.

Tablet effervecent memerlukan kondisi kerja dan metode khusus dalam pembuatannya karena dalam tablet ini terdapat dua bahan yang tidak dapat tersatukan yaitu garam natrium bikarbonat dan asam organik sebagai penghasil karbondioksida. Reaksi kedua bahan ini akan dipercepat dengan adanya air, maka dari itu tablet Effervesen selama perjalanannya mulai akhir produksi sampai ke tangan pasien tidak boleh sedikitpun kontak dengan air. Selain itu suhu tinggi juga dapat mempercepat perusakan bahan tablet, sehingga juga harus dijaga pada suhu yang relatif rendah.

Proses pembuatan tablet effervesen membutuhkan kondisi khusus, kelembaban harus relatif rendah dan suhu harus dingin untuk mencegah granul atau tablet melekat pada mesin karena pengaruh kelembaban dari udara

a. Granulasi Basah

Umumnya sama dengan tablet konvensional

Prosesnya:

1. Cara Pemanasan.
Biasanya komponen asam yang dipanaskan. Karena proses ini sangat tidak konstan dan sulit dikendalikan jarang digunakan.

2. Granulasi dengan Cairan Reaktif.
Bahan penggranulasi yang efektif adalah air. Proses berdasarkan penambahan sedikit air (0.1-0.5%) yang disemprotkan pada campuran sehingga terjadi reaksi menghasilkan granul. Granul yang masih lembab ditransfer ke mesin tablet kemudian dikempa lalu tablet masuk ke dalam oven terjadi proses pengeringan untuk menghilangkan air sehingga tablet menjadi stabil.
3. Granulasi dengan Cairan Non Reaktif.
Cairan yang digunakan adalah etanol atau isopropanol. Cairan ditambahkan perlahan-lahan ke dalam campuran pada mesin pencampur. Dalam hal ini perlu ditambahkan pengikat kering seperti PVP. Setelah itu masa granul dimasukkan ke dalam oven lalu dikeringkan. Kemudian dihaluskan lagi baru dicetak.

b. Granulasi Kering

Dilakukan dengan dua cara:

1. Cara Slugging
Dibuat bongkah-bongkah tablet ukuran besar menggunakan mesin tablet kemudian tablet dimasukkan ke dalam mesin granulasi untuk dihaluskan menjadi ukuran yang dikehendaki
2. Cara Kompaktor
Menggunakan mesin khusus rol kompaktor yang mengempa serbuk premix menjadi bentuk pita/lempeng diantara dua rol yang berputar berlawanan. Bahan dihaluskan menjadi granul dalam mesin granul.

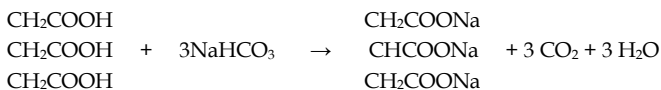
Bahan Tambahan Tablet Efferveses

Perlu diperhatikan bahwa bahan yang digunakan dalam tablet efferveses seharusnya mempunyai kandungan lembab yang sangat rendah dan sewaktu pembuatan sediaan ini harus dilakukan pada tempat yang kering.

Karakteristik komponen tablet Effervesen:

1. Dalam banyak hal prinsip yang digunakan dalam memproduksi tablet effervesen sama dengan yang digunakan untuk tablet konvensional. Banyak dari proses dan alat proses yang sama. Demikian juga sifat umum granul yang diperlukan untuk mendapatkan tablet yang sesuai persyaratan seperti:
 - a. Ukuran partikel
 - b. Bentuk partikel
 - c. Granulometri
 - d. Keseragaman distribusi
 - e. Aliran bebas granul
 - f. Granul harus dapat dikompresi
2. Satu sifat bahan baku yang dipilih untuk digunakan dalam tablet efervesen yang lebih penting dari tablet konvensional yaitu kondisi lembabnya, artinya bahan baku yang digunakan harus kering. Apabila bahan baku yang digunakan tidak kering (mengandung lembab) maka terjadi reaksi asam dan karbonatnya akan menyebabkan produk menjadi tidak stabil secara fisik dan terurai. Sekali dimulai reaksi maka akan berlanjut lebih cepat karena produk samping reaksi adalah penambahan air.

Contoh:



Oleh karena itu, bahan baku yang digunakan harus dalam keadaan anhidrat (kering) dengan sedikit kadar lembab yang diabsorpsi. Molekul air memang masih ada tapi sangat sedikit karena air dibutuhkan sedikit untuk kebutuhan mengikat granul karena granul yang terlampaui kering tidak dapat dikempa.

3. Kelarutan merupakan sifat bahan baku yang penting dalam tablet effervesen. Jika komponen tablet tidak larut, reaksi effervesen tidak akan terjadi dan tablet tidak akan terdisintegrasi secara cepat. Kecepatan kelaurtan lebih penting dari kelarutan karena zat yang terlarut lambat dapat merintang desintegrasi tablet dan larut lambat menghasilkan residu yang tidak disukai setelah tablet terdisintegrasi.

Sumber Karbondioksida

Sumber karbondioksida dari tablet effervesen didapat dari garam-garam karbonat. Karena garam ini dapat menghasilkan 53% karbondioksida. Garam yang sering digunakan adalah natrium bikarbonat dan natrium karbonat. Natrium bikarbonat dengan konsentrasi dalam air 0.85% menunjukkan pH 8,3. Natrium karbonat dengan konsentrasi 1% dalam air mempunyai pH 11.5. Natrium karbonat menunjukkan pula efek stabilisasi di dalam tablet effervesen karena kemampuannya mengabsorpsi lembab terlebih dahulu yang dapat mencegah permulaan reaksi effervesen. Oksigen dapat pula menjadi sumber effervesen dengan sumbernya dapat digunakan natrium perborat anhidrat.

Sumber Asam

Sumber asam yang umumnya digunakan pada tablet effervesen dapat digolongkan menjadi asam makanan, antara lain:

Asam Sitrat.

Merupakan asam yang paling sering digunakan karena harganya yang murah. Asam sitrat dapat larut dengan mudah dan cepat, dan dalam bentuk granul dapat mengalir dengan bebas. Terdapat juga bentuk anhidratnya sehingga mempunyai sifat higrokopis.

Asam Tartrat, asam ini mempunyai kelarutan yang lebih besar dari asam sitrat.

Asam anhidrat

Jika asam anhidrat dilarutkan dalam air maka akan terjadi hidrolisis yang membebaskan bentuk asamnya yang dapat bereaksi dengan sumber karbondioksida. Contohnya adalah suksinat anhidrat.

Garam Asam

Garam ini dapat digunakan karena dalam larutan, garam ini dapat menghasilkan proton dan menghasilkan larutan dengan pH dibawah 7. Contohnya adalah natrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat, dan natrium bisulfit.

Bahan Tambahan Lainnya

Bahan tambahan lainnya pada tablet effervesen antara lain seperti bahan pengikat, bahan pengisi, dan lubrikan. Namun bahan-bahan ini penggunaannya dalam jumlah yang terbatas. Seperti halnya pengisi, hanya digunakan sedikit saja, karena dalam formula tablet effervesen sudah banyak mengandung karbonat dan asam.

a. Pengikat dan zat penggranul

Untuk pembuatan tablet effervesen dengan metode granulasi penggunaan pengikat seperti gelatin, amilum dan gom tidak dapat digunakan karena kelarutan lambat atau karena kandungan residu air tinggi yang dapat mempercepat ketidakstabilan tablet effervesen. Pengikat efektif untuk tablet effervesen adalah PVP. PVP ditambahkan pada serbuk yang digranulasi dalam keadaan kering kemudian dibasahi oleh cairan penggranulasi yaitu isopropanol, etanol atau hidroalkohol. Alkohol tidak bersifat pengikat tapi ditambahkan sebagai zat penggranulasi untuk pelarut PVP.

b. Pengisi

Biasanya hanya dibutuhkan sedikit pengisi karena zat yang menghasilkan effervesen sudah cukup besar. Natrium bikarbonat

merupakan pengisi yang baik. Pengisi lain adalah Na. Klorida, Na. Sulfat dan Na. Bikarbonat.

c. Lubrikan

Lubrikan yang larut air atau zat yang dapat terdispersi dalam air dapat digunakan sebagai lubrikan. Serbuk natrium benzoat dan PEG 8000 merupakan lubrikan larut air yang efektif.

23. CONTOH FORMULA (VITAMIN C)

Satu tablet effervesen dibuat dengan bobot 1.5 g.

Formula untuk 1 buah tablet effervesen :

Vitamin C	500 mg
Pyridoxine	20 mg
PVP 3%	45 mg
Sukrosa 15%	225 mg
Asam sitrat monohidrat	208 mg
Asam tartrat	222,9 mg
Natrium bikarbonat	249,5 mg
PEG 8000	30 mg

Perhitungan

Bobot tablet effervescent 1500 mg

Fasa dalam bobot 98% = $98/100 \times 1500 \text{ mg} = 1470 \text{ mg}$

Fasa luar (terdiri dari pelincir) bobot 2% = $2/100 \times 1500 \text{ mg} = 30 \text{ mg}$

Fasa dalam terdiri dari zat aktif, asam, basa, pengikat, dan pengisi.

Bobot asam dan basa = fasa dalam - (zat aktif + pengikat + pengisi)
= $1470 \text{ mg} - (520 + 45 + 225) \text{ mg}$
= 680 mg

BM Asam sitrat monohidrat = 210.13

Bilangan ekivalen = 3

Bobot ekivalen = $210.13/3 = 70.04$

BM Asam tartrat = 150.09

Bilangan ekivalen = 2

Bobot ekivalen = $150.09/2 = 75.05$

BM Natrium bikarbonat = 84.01

Bilangan ekivalen = 1

Bobot ekivalen = $84.01/1 = 84.01$

$70.04 \text{ mol ekivalen} + 75.05 \text{ mol ekivalen} + 84.01 \text{ mol ekivalen} = 680 \text{ mg}$

$229.1 \text{ mol ekivalen} = 680 \text{ mg}$

mol ekivalen = 2.97

Asam sitrat monohidrat = $70.04 \times 2.97 = 208 \text{ mg}$

Asam tartrat = $75.05 \times 2.97 = 222.9 \text{ mg}$

Natrium bikarbonat = $84.01 \times 2.97 = 249.5 \text{ mg}$

Pertimbangan pemilihan bahan-bahan dalam formula dan metode pembuatan

Bobot tablet yang dipilih 1500 mg karena bobot tersebut cukup untuk bobot tablet effervescent

Dosis asam askorbat yang dipilih 500 mg/hari karena dosis tersebut dapat digunakan untuk pengobatan sariawan akibat defisiensi vitamin C.

Jumlah pyridoxine yang dikonsumsi per hari sebanyak 2.2 mg harus terpenuhi untuk laki-laki dan 2 mg untuk perempuan. Pyridoxine yang digunakan untuk pengobatan anemia sideroblastik dan untuk merawat kelainan metabolisme akibat defisiensi pyridoxine memiliki dosis sebesar 100-400 mg per hari. Dosis pyridoxine yang dipilih dalam formula ini sebesar 20 mg/hari karena masih termasuk rentang dosis yang dapat digunakan untuk profilaksis dan defisiensi pyridoxine, juga untuk memenuhi bobot tablet effervescent sebesar 1.5 g.

Pengikat yang digunakan dipilih PVP karena PVP merupakan pengikat yang larut air dan konsentrasi yang dipilih 3% karena PVP yang digunakan sebagai pengikat dalam formulasi dan teknologi Farmasi sebesar 0.5-5%

Pengisi yang digunakan adalah sukrosa karena pengisi yang digunakan dalam tablet effervesen adalah gula. Konsentrasi yang dipilih 15% karena sukrosa yang digunakan sebagai pengisi pada formulasi dan teknologi Farmasi 2-20%.

Asam yang digunakan adalah kombinasi antara asam sitrat monohidrat dan asam tartrat karena dengan kombinasi akan diperoleh tablet effervesen yang baik. Bila digunakan asam sitrat monohidrat tunggal maka granul yang dihasilkan lengket dan lunak sehingga tidak dapat dikempa, sedangkan bila digunakan asam tartrat tunggal maka akan dihasilkan tablet effervesen yang keras dan retak-retak.

Basa yang digunakan adalah natrium bikarbonat karena basa tersebut biasa digunakan dalam kombinasi dengan asam tartrat.

Lubrikan yang digunakan harus larut air sehingga dipilih PEG 8000

Metode pembuatan yang dipilih adalah granulasi kering karena zat aktif merupakan vitamin yang tidak tahan panas sehingga dengan granulasi kering maka tidak diperlukan proses pengeringan yang memerlukan panas.

Penimbangan dilakukan untuk membuat 500 buah tablet effervesen

Asam askorbat	= 500 mg x 500 = 250 g
Pyridoxine	= 20 mg x 500 = 10 g
PVP 3%	= 45 mg x 500 = 22.5 g
Sukrosa 15%	= 225 mg x 500 = 112.5 g
Asam sitrat monohidrat	= 208 mg x 500 = 104 g
Asam tartrat	= 222.9 mg x 500 = 111.45 g
Natrium bikarbonat	= 249.5 mg x 500 = 124.75 g
PEG 8000	= 30 mg x 500 = 15 g

Prosedur Pembuatan

Metode Granulasi Kering

Zat aktif dan eksipien masing-masing dihaluskan dalam tempat yang terpisah.

Dicampur menjadi satu kemudian dicampur hingga homogen.

Massa serbuk dislugging, kemudian dihancurkan hingga derajat kehalusan tertentu.

Diayak dengan pengayak nomor 16 mesh.

Dilakukan uji aliran granul yang diperoleh. Aliran yang diperoleh harus sebesar 10 g/s. Jika tidak diperoleh aliran sebesar itu, harus dilakukan slugging kembali hingga diperoleh aliran yang dikehendaki.

Setelah granul memiliki aliran 10 g/s, pada granul ditambahkan lubrikan. Granul siap dikempa menjadi tablet dengan bobot 1.5 g.

Evaluasi Granul

Untuk memeriksa apakah granul yang terbentuk memenuhi syarat atau tidak untuk dikempa.

Prosedur

1. Kandungan Air (hanya untuk granul hasil granulasi basah)
 - a. Penentuan dilakukan dengan menggunakan 5 g granul yang diratakan pada piring logam, kemudian dimasukkan dalam alat penentuan kadar air (Moisture Ballance).
 - b. Atur panas yang digunakan (70°C) lalu diamkan beberapa waktu sampai diperoleh angka yang tetap (dalam bentuk%). Piring logam dipanaskan hingga bobot tetap sebelum digunakan.
2. Kecepatan Aliran (Menggunakan Flow Tester)
 - a. Sejumlah tertentu granul dimasukkan kedalam alat penentuan (corong) penguji aliran.
 - b. Alat dijalankan dan dicatat waktu yang dibutuhkan oleh massa granul untuk melewati corong.
 - c. Hasil dinyatakan dalam satuan g/s (gram/detik). Kecepatan aliran yang ideal adalah 10 g/s.
3. Kadar Pemampatan
 - a. Masukkan 100 g granul dalam gelas ukur 250 mL , Volume mula-mula dicatat sebagai ketukan 0 (Vo).
 - b. Lakukan pengetukan, dan volume pada ketukan ke 10, 50, 100, diukur.
 - c. Timbang bobot granul yang digunakan untuk pengujian ini.
 - d. Hitung kadar pemampatan dengan persamaan berikut ini:

$$Kp = [(Vo-Vt)/Vo] \times 100 \%$$

Kp = kadar pemampatan

Vo = volume granul sebelum pemampatan

Vt = volume granul pada t ketukan

Penafsiran hasil : Granul memenuhi syarat jika $Kp < 20\%$.

4. Bobot jenis

a. Bobot jenis nyata

Sejumlah gram granul dimasukkan ke dalam gelas ukur. Catat volumenya dan timbang bobot granul yang digunakan untuk pengujian ini.

Hitung bobot jenis nyata dengan persamaan berikut ini :

$$P = W/V$$

P = bobot jenis nyata

W = bobot granul

V = volume granul tanpa pemampatan

b. Bobot jenis mampat

Sejumlah gram granul dimasukkan ke dalam gelas ukur pada alat dengan menggunakan corong panjang. Catat volumenya (V_0).

Gelas ukur diketuk-ketukkan sebanyak 10 dan 500 kali. Catat volumenya (V_{10} dan V_{500}).

Timbang bobot granul yang digunakan untuk pengujian ini.

Hitung bobot jenis mampat dengan persamaan berikut ini :

$$P_n = W/V_n$$

P_n = bobot jenis mampat

W = bobot granul

V_n = volume granul pada n ketukan

5. Indeks kompresibilitas
Hitung dengan persamaan : $[(P_n - P) / P_n] \times 100 \%$
6. Perbandingan Haussner
Hitung dengan persamaan berikut ini:
Angka Haussner = BJ setelah pemampatan / BJ sebelum pemampatan.
Penafsiran hasil: Granul memenuhi syarat jika angka Haussner > 1.

Evaluasi Tablet

Untuk memeriksa apakah tablet memenuhi persyaratan resmi (Farmakope) atau non resmi (Non Farmakope) atau tidak.

1. Pemeriksaan penampilan
Meliputi pemeriksaan visual yaitu bebas dari kerusakan, kontaminasi bahan baku atau pengotoran saat proses pembuatan.
2. Keseragaman ukuran
20 tablet diambil secara acak, Setiap tablet diukur diameter dan tebalnya dengan jangka sorong. Diameter tablet tidak boleh lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet.
3. Keseragaman bobot
Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-rata 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 pada kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari hanya yang ditetapkan kolom B sesuai Farmakope Indonesia Edisi III.
4. Kekerasan tablet
20 tablet diambil secara acak, kemudian diukur kekerasannya dengan alat Stokes Mensato. Tekanan yang diperlukan untuk

memecahkan tablet terukur pada alat dengan satuan Kg/cm². Kekerasan yang ideal 10 Kg/cm².

5. Friabilitas

- a. Bersihkan 20 tablet dari debu kemudian ditimbang (W_0). Masukkan tablet ke dalam alat, kemudian jalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm.
- b. Setelah 4 menit, hentikan alat, tablet dikeluarkan, lalu dibersihkan dari debu dan timbang (W_1).
- c. Indeks friabilitas (f) = $(W_0 - W_1) / W_0 \times 100\%$

6. Friksibilitas

20 tablet diambil secara acak, bersihkan dari debu, kemudian ditimbang (W_0), kemudian dimasukkan ke dalam friksibilator. Alat diputar 25 rpm selama 4 menit, kemudian tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang (W_1).

Friksibilitas = $(W_0 - W_1) / W_1 \times 100\%$.

7. Uji Disolusi

Masukkan sejumlah volume media disolusi sesuai monografi, alat dipasang dan biarkan media hingga mencapai suhu $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Masukkan 1 tablet kedalam alat, hilangkan gelembung udara dari permukaan sediaan, dan jalankan alat pada laju kecepatan seperti yang tercantum pada monografi.

Dalam interval waktu yang ditetapkan, ambil cuplikan pada daerah pertengahan antara media disolusi dan bagian atas keranjang atau dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah. Lakukan penetapan kadar sesuai monografi.

24. PENGEMBANGAN FORMULASI TABLET

A. TABLET LIQUISOLIDA

Teknik likuisolid adalah teknik formulasi yang dilakukan dengan melarutkan obat hidrofobik ke dalam pelarut nonvolatil, nontoxic, dan hidrofil seperti propilen glikol, polietilen glikol, gliserin atau polysorbate-80 (sering disebut sebagai liquid medications) yang dicampur dengan carrier seperti *microcrystalline cellulose*, laktosa atau amilum serta menggunakan coating material

seperti silica dalam proporsi yang dioptimasi dan kemudian di kompres untuk menjadi sebuah tablet yang kompak. Beberapa tahun terakhir, teknik ini digunakan untuk meningkatkan laju disolusi carbamazepine, piroxicam, naproxen, famotidine, prednisolone dan glibenklamid.

1. Mekanisme pelepasan obat

Terdapat tiga mekanisme peningkatan pelepasan obat dari sistem likuisolid yang diusulkan yaitu:

a. Peningkatan luas area obat

Obat dalam sistem likuisolid terlarut sempurna dalam pelarut pembawa obat secara molekuler tetapi terdapat dalam bentuk serbuk. Oleh karena itu, luas permukaan obat yang tersedia untuk pelepasan lebih besar daripada obat yang secara langsung dikempa.

b. Peningkatan kelarutan obat

Dengan adanya mekanisme yang pertama dalam peningkatan pelepasan obat, maka dapat diduga C_s , kelarutan obat, dapat ikut meningkatkan dalam sistem likuisolid. Walaupun pada kenyataannya, sejumlah kecil pelarut pembawa pada tablet likuisolid tidak cukup untuk meningkatkan kelarutan obat secara keseluruhan dalam medium disolusi air, tetapi pada permukaan solid atau cairan antara partikel likuisolid dan medium memungkinkan terjadi difusi yang cukup untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air jika pelarut pembawa berperan sebagai kosolven.

c. Peningkatan sifat kemampuan terbasahi

Karena pelarut pembawa dapat bertindak sebagai surfaktan atau mempunyai tegangan permukaan yang rendah, kemampuan terbasahi dari partikel likuisolid akan meningkat.

2. Komponen tablet likuisolid

Komponen yang digunakan dalam formulasi tablet likuisolid antara lain:

a. Zat aktif

Teknik ini telah berhasil diaplikasikan pada obat dosis rendah BCS kelas II (kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas tinggi) dan Kelas IV (kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas rendah). Teknik ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi obat-obat BCS kelas II dan IV.

b. Pelarut non volatile

Pelarut non volatile yang digunakan harus inert, memiliki titik didih tinggi, larut air dan pelarut organik yang tidak terlalu kental dan kompatibel dengan zat aktif serta dapat melarutkan zat aktif. Berbagai pelarut non volatile telah digunakan untuk formulasi sediaan likuisolid, contohnya propilen glikol, PEG 200 dan 400, gliserin, dan polysorbate 80.

c. Carrier material

Carrier material sebaiknya material berpori yang memiliki sifat absorpsi yang baik. *Carrier* dan *coating material* dapat menahan hanya sejumlah tertentu dari cairan dan pada saat yang bersamaan mempertahankan sifat alir dan kompresibilitas. Oleh karena itu, peningkatan kelembaban dari carrier menyebabkan terjadinya penurunan sifat alir serbuk. Carrier material yang biasa digunakan antara lain berbagai *grade* dari amilum, *microcrystalline cellulose*, laktosa, Eudragit® R1 dan Eudragit® RS12 (untuk pelepasan diperlambat) dan lain-lain.

d. Coating material

Coating material sebaiknya material yang memiliki partikel yang halus dan mempunyai daya adsorpsi yang tinggi yang berguna untuk melindungi partikel carrier yang terbasahi dan memberi penampakan kering pada serbuk dengan mengadsorpsi cairan berlebih. Yang termasuk material adalah silica (Cab-O-sil) m5, Aerosil® 200, Syloid, 244FP.

- e. Disintegran
Superdisintegran meningkatkan laju pelepasan obat, kelarutan dalam air dan kemampuan terbasahi dari granul likuisolid. Superdisintegran yang banyak digunakan antara lain seperti sodium *starch glycolate* (SSG) dan *crosspovidone*.
- f. Lubrikan
Lubrikan digunakan untuk mengurangi friksi. Contoh lubrikan yang sering digunakan adalah: asam stearat, garam asam stearat, talk dan lain-lain.
- g. Glidan
Glidan digunakan untuk meningkatkan sifat alir dengan mengurangi friksi antar partikel. Contoh glidan yang sering digunakan adalah turunan silika, talk, pati jagung.

3. Studi preformulasi tablet likuisolid

Sebelum memformulasikan likuisolid perlu dilakukan beberapa studi preformulasi yang diantaranya adalah:

- a. Uji kelarutan
Umumnya dilakukan dengan metode spektrofotometri ataupun dengan melarutkan sejumlah bahan dengan pelarut hingga jenuh.
- b. *Angle of slide*
Sejumlah serbuk ditimbang dan diletakkan pada slide dan secara bertahap slide dinaikkan sampai slide membentuk siku-siku dengan horizontal. Sudut ketika serbuk menggelinding diukur sebagai *angle of slide*. Data ini digunakan untuk mengukur sifat alir dari serbuk. Sudut yang optimum untuk serbuk dikatakan mengalir baik adalah sekitar 33°.
- c. *Flowable liquid retention potential* (ϕ -value)
 ϕ -value didefinisikan sebagai jumlah maksimum pelarut no-volatile yang dapat ditahan dalam campuran serbuk dengan tetap memenuhi kriteria alir.

- d. *Compressible liquid retention potential* (ψ -value)
 ψ -value didefinisikan sebagai jumlah maksimum cairan yang dapat ditahan didalam campuran serbuk dengan tetap menghasilkan tablet yang memenuhi kriteria kekerasan dan kerapuhan.
- e. Rasio *carrier* dan *coating material* (R)
 Merupakan perbandingan jumlah *carrier material* dan *coating material* yang digunakan dalam formula.
- f. *Liquid load factor* (Lf)
 Didefinisikan sebagai ratio berat *liquid medication* (w) dengan berat dari *carrier material* (Q). Diukur dengan melarutkan atau mendispersikan obat dengan kedalam pelarut non-volatile dan kedalam campuran tersebut ditambahkan *carrier coating material* dan dicampur hingga merata.
 Jumlah *carrier-coating material* yang digunakan untuk mengubah *liquid medication* menjadi serbuk *free flow* dideterminasikan dengan rumus:

$$Lf = W / Q \dots\dots\dots (1)$$
 W = berat *liquid medication*
 Q = berat *carrier material*
 Rumus ini digunakan untuk menghitung jumlah *carrier* dan *coating material* dalam tiap formulasi.

4. Prosedur pembuatan tablet likuisolid

Pembuatan tablet likuisolid dilakukan dengan melarutkan obat yang telah ditimbang ke dalam pelarut non-volatile kemudian dipanaskan hingga obat larut sempurna. Kemudian larutan tersebut ditambahkan dengan *carrier* dan *coating material* dan dicampur hingga homogeny. Proses pengadukan dilakukan dalam tiga tahap yaitu:

- a. Sistem dicampur pada kecepatan satu putaran per detik selama kurang lebih satu menit untuk mendistribusikan obat secara merata dalam cairan

- b. Campuran tersebut diratakan pada suatu permukaan dan didiamkan selama 5 menit untuk penyerapan obat ke dalam partikel serbuk
- c. Serbuk dikeruk dari dinding dan dicampur dengan excipien lain selama 30 detik dengan proses yang hampir sama dengan tahap pertama.

5. Kelebihan dan kekurangan teknik likuisolid

Teknik likuisolid memiliki beberapa kelebihan diantaranya adalah:

- a. Memperbaiki bioavailabilitas obat dengan kelarutan dalam air rendah
- b. Tablet lepas segera likuisolid menunjukkan peningkatan pelepasan obat in vitro dan in vivo dibandingkan dengan produk komersial
- c. Cocok untuk diaplikasikan pada skala industri
- d. Biaya produksi lebih rendah jika dibandingkan dengan pembuatan kapsul lunak gelatin
- e. Dapat digunakan untuk memformulasikan obat dalam bentuk cair
- f. Pelepasan obat dapat dimodifikasi dengan menggunakan bahan yang sesuai
- g. Tablet lepas lambat dari obat tidak larut air menunjukkan pelepasan mengikuti orde nol

Kekurangan dari teknik likuisolid antara lain:

- a. Tidak cocok untuk formulasi obat dengan dosis besar (>100 mg)
- b. Dibutuhkan jumlah carrier yang tepat agar tercapai, sifat alir yang baik serta bobot yang tidak terlalu sulit untuk ditelan
- c. Dapat terjadi keluarnya larutan obat saat proses pengempaan dengan tekanan yang kurang tepat sehingga menghasilkan berat tablet yang tidak sesuai

EVALUASI PRAKEMPA

1. Kecepatan alir adalah waktu yang dibutuhkan untuk sejumlah serbuk melewati suatu corong. Kecepatan alir diketahui melalui metode corong. Massa serbuk yang diuji dibagi dengan waktu untuk semua serbuk keluar akan menunjukkan kecepatan alir dalam gram/detik. Biasanya kecepatan alir ≥ 10 g/s dianggap baik.

$$\text{Kecepatan alir} = \text{massa serbuk (gram)} / \text{waktu alir (detik)} \dots (2)$$

2. Sudut diam

Sudut diam digunakan sebagai metode tidak langsung untuk mengukur kemampuan alir serbuk. Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara gundukan partikel berbentuk kerucut dengan bidang horizontal bila sejumlah serbuk likuisolid dituang melalui corong. Sudut diam dihitung menggunakan rumus:

$$\tan \theta = \text{tinggi kerucut (cm)} / \text{diameter kerucut (cm)} \dots \dots \dots (3)$$

Hubungan antara sudut diam dan sifat aliran serbuk ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi sifat alir menurut sudut diam

Sudut diam ($^{\circ}$)	Sifat aliran
< 25	sangat baik
25 - 30	baik
30 - 40	cukup baik
> 40	sangat buruk

3. Indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas merupakan salah satu parameter sifat alir serbuk yang diukur dengan metode penetapan. Kompresibilitas memegang peranan penting dalam proses pembuatan tablet, dimana indeks kompresibilitas juga berpengaruh terhadap kemampuan alir granul. Makin kecil persentase kompresibilitas, granul makin mudah mengalir bebas. Hubungan

antara indeks kompresibilitas dan kemampuan alir suatu bahan ditunjukkan pada tabel 2.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{\text{volume awal} - \text{volume akhir}}{\text{volume akhir}} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

Tabel 2. Klasifikasi indeks kompresibilitas dan Hausner ratio

Indeks kompresibilitas (%)	Hausner ratio	kemampuan Alir
< 10	1.00 ± 1.11	sangat baik
11 - 15	1.12 ± 1.18	baik
16 - 20	1.19 ± 1.25	cukup baik
21 - 25	1.26 ± 1.34	cukup
26 - 31	1.35 ± 1.45	buruk
32 - 37	1.46 ± 1.59	sangat buruk
> 38	> 1.60	sangat buruk sekali

4. Hausner ratio

Hausner ratio merupakan angka yang berhubungan dengan kemampuan alir dari serbuk atau granulat dan tidak bernilai mutlak untuk suatu bahan tertentu, tergantung dari metode yang digunakan untuk menentukannya. Semakin kecil nilai Hausner ratio makin baik sifat alir suatu serbuk. Hubungan antara Hausner ratio dan kemampuan alir suatu bahan ditunjukkan pada tabel 2.

$$\text{Hausner ratio} = \text{volume awal} / \text{volume akhir} \dots\dots\dots (5)$$

EVALUASI TABLET LIKUISOLID

Tablet yang memiliki kualitas baik harus memenuhi persyaratan mutu yang sudah ditetapkan. Persyaratan ini meliputi keseraagaman sediaan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan kadar zat aktif.

1. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot merupakan salah satu metode untuk menetapkan keseragaman sediaan. Keseragaman sediaan berguna untuk menjamin konsistensi satuan sediaan

sehingga masing-masing batch mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar yang tertera pada etiket. Keseragaman bobot dilakukan dengan mengambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan dipilih 10 tablet, ditimbang satu per satu. Dihitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing-masing tablet dan dihitung nilai penerimaannya. Keseragaman bobot dilakukan untuk sediaan tablet tidak bersalut dan salut dengan zat aktif ≥ 25 mg dan $\geq 25\%$.

2. Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan. Keseragaman kandungan untuk sediaan padat ditentukan dengan cara menetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai dan kemudian dihitung nilai penerimaan.

Secara umum, rumus perhitungan nilai penerimaan adalah:

$$N_p = [M - x] + K_s \dots\dots\dots (6)$$

M merupakan nilai rujukan, x merupakan rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, X_n) yang dinyatakan dalam persentase, k merupakan konstanta penerimaan dan s merupakan simpangan baku sampel.

Tabel 3. Persyaratan uji keseragaman sediaan

Bentuk sediaan	Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
			≥ 25 mg dan $\geq 25\%$	< 25 mg atau $< 25\%$
	Tidak Bersalut		keseragaman bobot	keseragaman kandungan
Tablet	Salut	Selaput	keseragaman bobot	keseragaman kandungan
		Lainnya	keseragaman Kandungan	keseragaman kandungan

3. Kekerasan tablet

Tablet harus cukup kuat untuk mempertahankan bentuk selama mengalami perlakuan mekanik pada saat proses pengemasan, transportasi hingga pada saat pemakaian. Bila tablet tidak cukup kuat, hal ini akan merugikan konsumen. Disamping itu, tablet tidak boleh terlalu keras karena hal ini dapat mempengaruhi waktu hancur sehingga mempengaruhi pelepasan obat didalam tubuh. Kekerasan tablet berbeda-beda tergantung pada besarnya tekanan pada waktu pencetakan tablet, jumlah dan jenis bahan pengikat yang dipakai, cara granulasi, jumlah serbuk, bentuk, ukuran serta bobot tablet. Pada umumnya variasi kekerasan tablet adalah 4-8 kg.

4. Kerapuhan tablet

Uji kerapuhan tablet dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kerusakan tablet yang terjadi akibat guncangan atau gesekan selama pengangkutan. Tablet yang rapuh dapat mengakibatkan bobot tablet berkurang, sehingga kadar bahan aktif dalam tablet berkurang yang berakibat berkurangnya efektifitas obat dalam tubuh. Kerapuhan tablet dianggap cukup baik bila hasilnya kurang dari 1%.

5. Waktu hancur tablet

Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan tablet untuk pecah dan menjadi partikel-partikel penyusunnya, sehingga akan meningkatkan luas permukaan yang kontak dengan cairan dalam tubuh. Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet antara lain faktor yang berhubungan dengan formulasi yaitu bahan pengisi, bahan pelican, bahan pengikat dan bahan penghancur. Tekanan kompresi juga mempengaruhi waktu hancur tablet, jika makin besar tekanan kompresinya pada saat pencetakan tablet maka waktu hancur tablet makin lama. Pada tablet konvensional, waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit.

DISOLUSI

Disolusi adalah proses dimana suatu bahan kimia atau bahan obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Laju disolusi adalah kecepatan perubahan dari bentuk padat menjadi bentuk terlarut dalam medium disolusi pada waktu tertentu. Untuk mengetahui jumlah obat yang diabsorpsi, terutama obat yang kelarutannya kecil, peranan formulasi terhadap kecepatan absorpsinya sangat besar. Sebaliknya, untuk obat yang mudah larut, langkah penentu proses absorpsi adalah permeabilitas obat terhadap membran saluran cerna.

Laju disolusi merupakan tahap penentu terjadinya absorpsi. Berdasarkan laju disolusi, dapat diperkirakan kecepatan absorpsi yang mempengaruhi mula kerja, intensitas, dan lama kerja obat didalam tubuh. Obat dalam tubuh dianggap melarut di dalam media air, terutama di dalam saluran cerna. Suhu media dan keepatan pengadukan juga dapat mempengaruhi laju pelarutan obat. Pada percobaan secara *in vivo*, suhu dipertahankan pada 37°C dan pengadukan dipertahankan pada kecepatan tertentu.

Disolusi merupakan proses kinetik, sehingga cerminan prosesnya diamati dari pengamatan terhadap jumlah zat aktif yang terlarut ke dalam medium sebagai fungsi waktu. Penggambaran proses yang terjadi selama disolusi ini, sering digunakan dalam persamaan matematis yang terus dikembangkan oleh peneliti. Bermula dari upaya yang dilakukan oleh Noyes dan Whitney dalam mencoba menguantifikasi jumlah obat yang terlarut dalam suatu medium air dengan persamaan:

$$\frac{Dw}{dt} = \frac{D_s}{h} (C_s - C) \text{ atau } \frac{dC}{dt} = \frac{DS}{v \cdot h} (C_s - C) \dots\dots\dots (7)$$

W adalah berat zat aktif yang terlarut dalam medium selama waktu t, sehingga dW/dt adalah kecepatan disolusi zat aktif (gram/detik). D adalah koefisien difusi zat yang terlarut dalam medium yang digunakan, S adalah luas kontak muka zat aktif-medium, h adalah tebal lapisan tipis (film-difusi), sedang Cs

adalah konsentrasi dalam keadaan saturasi, yang besarnya sama dengan kelarutan zat tersebut dalam medium. Harga C menunjukkan konsentrasi zat aktif terlarut pada saat t .

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi antara lain:

a. Ukuran partikel obat

Luas permukaan obat dapat ditingkatkan dengan cara mengurangi ukuran partikel. Disolusi terjadi pada permukaan solute (obat), sehingga semakin besar luas permukaan maka laju disolusi obat akan semakin cepat.

b. Bentuk Kristal dan amorf

Obat yang susunan molekulnya berbentuk amorf biasanya lebih mudah larut daripada bentuk kristalnya sehingga lebih cepat diabsorpsi. Hal ini karena bentuk amorf terdiri dari molekul-molekul yang tersusun secara tidak beraturan sehingga ikatan antar molekulnya mudah diputus dengan adanya desakan dari molekul lain, misalnya molekul air. Sedangkan obat dalam bentuk Kristal lebih stabil karena molekul-molekulnya tersusun beraturan. Obat dengan bentuk amorf karena susunannya tidak beraturan maka menyebabkan sifatnya menjadi metastabil sehingga mudah berinteraksi untuk mencapai kondisi stabilnya. Oleh karena itu, selama penyimpanan, obat lebih baik disimpan dalam bentuk Kristal kemudian saat diformulasi menjadi bentuk sediaan baru diubah menjadi menjadi bentuk amorf agar kelarutannya tinggi sehingga akan cepat terabsorpsi dan bioavailabilitasnya meningkat.

c. Faktor uji disolusi in vitro

Suhu medium dalam percobaan dikendalikan pada keadaan konstan, umumnya dilakukan pada suhu 37°C , sesuai dengan suhu tubuh manusia. Kenaikan suhu akan menaikkan energy kinetik molekul, sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi. Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi kecepatan pelarutan obat, semakin cepat pengadukan maka gerak-

an medium akan semakin cepat sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi.

Beberapa cara untuk menginterpretasikan hasil uji disolusi antara lain adalah:

1. Metode klasik

Metode ini menunjukkan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu t , yang kemudian dikenal dengan T_{30} , T_{45} , T_{60} dan sebagainya. Metode ini hanya menyebutkan satu titik saja sehingga proses yang terjadi diluar (sebelum dan sesudah) titik tersebut tidak diketahui. Titik tersebut menyatakan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu.

2. Metode Khan

Metode ini dikenal dengan konsep *dissolution efficiency* (DE). DE merupakan parameter untuk menggambarkan kemampuan pelepasan obat dari suatu medium pada rentang waktu tertentu yang diasumsikan sebagai berikut:

$$DE = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100t}} \times 100 \dots\dots\dots (8)$$

3. Jumlah zat aktif yang melarut dalam media pada waktu tertentu. Misalnya $T_{30}\%$, artinya dalam waktu 30 menit, zat aktif yang terlarut dalam media adalah $x\%$ atau x mg/ml.

B. TABLET MATRIX SUSTAINED RELEASE

Tablet matriks lepas lambat diformulasikan terutama menggunakan granulasi basah atau metode kompresi langsung atau dengan dispersi partikel padat dalam partikel padat dalam matriks berpori yang dibentuk dengan menggunakan polimer yang berbeda seperti poli metil metakrilat (PMMA), asam poliglikolat, HPMC, dan lain-lain, dimana matriks mengendalikan tingkat pelepasan obat. Pelepasan lambat seperti HPMC dapat membantu pelepasan yang berkelanjutan dan dengan demikian membentuk inti eksipien dari formulasi. Metode ini melibatkan kompresi langsung dari campuran obat, bahan retardant dan

aditif untuk membuat tablet dimana obat dimasukkan ke dalam inti matriks retardant, atau granulasi dapat dilakukan sebelum kompresi. Matriks yang digunakan dapat berupa jenis hidrofilik, hidrofobik, mineral, atau biodegradable. Tingkat pelepasan obat dapat dipelajari dengan studi disolusi in-vitro. Beberapa obat yang telah diformulasikan sebagai tablet matriks pelepasan lambat adalah Ambroxol HCl, Nateglinide dan lain-lain. Dengan demikian, tablet matriks pelepasan berkelanjutan dapat menjamin kepatuhan pasien yang lebih baik melalui pengurangan rejimen dosis dan dosis total, yang dapat sangat membantu untuk mengobati penyakit kronis.

KERUGIAN BENTUK SEDIAAN KONVENSIONAL

1. Kepatuhan pasien yang buruk: Kemungkinan kehilangan dosis obat.
2. Fluktuasi konsentrasi obat yang tidak dapat dihindari dapat menyebabkan dosis berkurang atau kelebihan dosis.
3. Profil konsentrasi plasma puncak (AUC) yang tidak jelas merupakan kelemahan bentuk sediaan konvensional.
4. Fluktuasi tingkat obat yang menyebabkan pengendapan efek samping terutama obat yang memiliki Indeks Terapeutik kecil setiap kali setelah pengobatan terjadi.

KEUNTUNGAN BENTUK SEDIAAN MATRIKS LEPAS LAMBAT

1. Kepatuhan Pasien
Kurangnya kepatuhan terutama diamati dengan penyakit kronis yang memerlukan pengobatan jangka panjang, karena keberhasilan terapi obat bergantung pada kemampuan pasien untuk mematuhi pengobatan obat. Ketaatan pasien dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti pengetahuan tentang proses penyakit, kepercayaan pasien terhadap pengobatan, dan pemahaman pasien terkait dengan jadwal perawatan yang ketat. Juga komplikasi rejimen terapeutik, biaya terapi dan efek samping lokal atau sistemik dari bentuk sediaan.

Masalah ini dapat diatasi sampai batas tertentu dengan menerapkan sistem penghantaran obat pelepasan lambat.

2. Mengurangi fluktuasi “*see-saw*”

Konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik dan kompartemen jaringan menunjukkan pola “*see-saw*” ketika pemberian obat dalam bentuk sediaan konvensional. Besarnya fluktuasi ini terutama bergantung pada kinetika obat-obatan seperti tingkat penyerapan, distribusi, eliminasi dan interval pemberian dosis. Pola “*see-saw*” lebih menonjol hanya jika ada obat anestesi dengan waktu paruh kurang dari empat jam, karena interval pemberian dosis yang disarankan jarang kurang dari empat jam. Sistem penghantaran obat pelepasan yang dirancang dengan baik dapat mengurangi frekuensi dosis obat secara luas dan juga mempertahankan konsentrasi obat dalam sirkulasi darah dan sel jaringan target.

3. Mengurangi Dosis Total

Untuk mengobati penyakit yang sakit, jumlah obat total yang sedikit digunakan dalam sistem penghantaran obat Pelepasan Lambat. Dengan mengurangi jumlah total obat, penurunan efek samping sistemik atau lokal diamati. Hal ini juga akan menyebabkan penghematan biaya.

4. Memperbaiki Kekurangan dalam Pengobatan

Terapi optimal penyakit memerlukan transfer obat aktif yang efektif ke jaringan, organ tubuh yang membutuhkan perawatan. Sangat sering dosis yang jauh melebihi yang dibutuhkan dalam sel harus diberikan untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang diperlukan secara efektif. Hal ini sayangnya dapat menyebabkan efek toksikologi dan imunologis yang tidak diinginkan, pada jaringan non-target. Bentuk sediaan pelepasan yang lambat menyebabkan penanganan penyakit akut atau kronis yang lebih baik

5. Ekonomi

Biaya unit awal untuk produk pelepasan yang lambat biasanya lebih besar daripada bentuk sediaan konvensional karena sifat khusus dari senyawa ini namun yang terpenting adalah

biaya rata-rata pengobatan selama periode waktu yang lama mungkin lebih sedikit.

KEKURANGAN BENTUK MATRIKS LEPAS LAMBAT

1. Dosis dumping: Dosis dumping dapat terjadi dengan formulasi yang salah.
2. Mengurangi potensi penyesuaian dosis.
3. Biaya lebih dari bentuk dosis konvensional.
4. Meningkatkan potensi metabolisme lintas pertama di hati
5. Untuk pengobatan yang layak dibutuhkan pendidikan pasien.
6. Kemungkinan pengurangan ketersediaan sistemik.
7. Korelasi in vivo dan in vitro yang buruk

KRITERIA ZAT AKTIF UNTUK MATRIX LEPAS LAMBAT

Parameter-parameter	Kriteria
ukuran Molekul	< 1000 Dalton
Kelarutan	lebih dari 0.1 mg/ml untuk pH 1 - pH 7.8
Koefisien partisi	Tinggi
Mekanisme absorpsi	Difusi
Absorpsi Umum	Pelepasannya sebaiknya tidak dipengaruhi oleh pH dan enzim

PARAMETER FARMAKOKINETIK ZAT AKTIF

Parameter-parameter	Informasi
Waktu Paruh	antara 2 - 8 jam
Bioavailabilitas absolute	$\geq 75\%$
Laju Absorpsi (K_a)	harus lebih tinggi daripada laju pelepasan
Volume distribusi (V_d)	lebih besar V_d dan MEC, lebih besar regimen dosis
Klirens Total	tidak tergantung dosis
Konstanta Laju Eliminasi (K_e)	dibutuhkan untuk rancangan
Konsentrasi Terapeutik (C_{ss})	lebih rendah C_{ss} dan lebih kecil V_d
Konsentrasi Toksik	nilai terpisah dari MTC dan MEC lebih aman dalam bentuk sediaan

FAKTOR-FAKTOR BIOLOGI YANG MEMPENGARUHI PELEPASAN OBAT DARI MATRIKS TABLET

1. Waktu Paruh Biologi

Teori sederhana dari formulasi SR oral adalah mempertahankan dalam darah secara terapeutik selama periode waktu yang lama. Untuk mencapai hal ini, obat harus masuk ke dalam peredaran darah pada tingkat yang hampir sama dengan yang dieliminasi. Setiap obat memiliki karakteristik tersendiri terkait dengan tingkat eliminasi, yang merupakan jumlah dari semua proses eliminasi, umumnya meliputi metabolisme, ekskresi urin dan semua proses yang secara permanen menghilangkan obat dari aliran darah. Obat dengan waktu paruh pendek merupakan kandidat terbaik untuk mempertahankan formulasi pelepasan. Obat yang memiliki umur paruh lebih pendek kurang dari 2 jam seperti levodopa adalah kandidat yang buruk untuk perumusan SR. Obat yang memiliki masa paruh lebih lama lebih dari 8 jam juga merupakan kandidat yang buruk dalam formulasi SR, karena pengaruhnya sudah berkelanjutan. Contoh: Digoxin, Phenytoin

2. Absorpsi

Tujuan formulasi produk SR adalah untuk mengendalikan laju pelepasan obat jauh lebih lambat dari pada tingkat penyerapan. Jika kita menganggap bahwa waktu transit sebagian besar obat di daerah serapan saluran GI sekitar 8-12 jam, waktu paruh ekstrem yang harus berada di wilayah 3-4 jam; Jika tidak, bentuk sediaan akan keluar dari daerah absorptif yang mungkin terjadi sebelum pelepasan obat selesai. Jadi sesuai dengan tingkat absorpsi serapan minimum yang terlihat dari $0,17-0,23h^{-1}$ untuk memberikan 80-95% selama periode ini. Jadi, penerimaannya bahwa penyerapan obat harus terjadi pada tingkat yang relatif seragam selama di usus halus. Jika obat diserap oleh transport aktif atau transport dibatasi ke daerah usus tertentu, persiapan SR mungkin tidak menguntungkan untuk diserap.

3. Metabolisme

Mengurangi ketersediaan hayati dari bentuk sediaan pelepasan lambat yang ditunjukkan oleh obat-obatan yang dimetabolisme secara signifikan sebelum penyerapan, baik di dalam lumen atau jaringan usus, dapat menunjukkan penurunan ketersediaan hayati dari bentuk sediaan slow release. Obat yang memiliki kelarutan air yang buruk dapat diformulasikan dalam bentuk Sediaan Pelepasan lambat. Untuk ini, berbagai teknik yang tersedia untuk meningkatkan kelarutan obat setelah meningkatkan kelarutan Sustain Release formulation adalah mungkin. Tapi selama kristalisasi obat ini dimungkinkan saat obat memasuki sirkulasi sistemik, sebaiknya dicegah dan berhati-hati untuk mencegah hal ini.

4. Distribusi

Tingkat eliminasi obat terutama tergantung pada volume distribusi yang jelas. Jadi obat dengan volume distribusi yang tinggi, mempengaruhi tingkat eliminasi obat, obat ini dipertimbangkan untuk menjadi kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat oral SR. Misalnya. Klorokuin.

5. Ikatan Protein

Untuk mencapai respon farmakologis, konsentrasi obat tak terikat adalah penting daripada konsentrasi obat terikat dan semua obat terikat sampai batas tertentu terhadap protein plasma dan atau jaringan. Pengikatan protein obat yang menunjukkan peran utama dalam efek terapeutiknya meskipun jenis bentuk sediaannya terikat secara luas pada plasma dimana meningkatkan waktu paruh biologis dan oleh karena itu terkadang sistem penghantaran obat SR tidak diperlukan untuk jenis obat ini.

6. Ukuran Molekul dan Difusivitas

Dalam beberapa sistem pelepasan yang berkelanjutan Obat harus berdifusi melalui tingkat pengendalian membran atau matriks. Kemampuan obat untuk menyebar melalui membran, disebut diffusivity (koefisien difusi), merupakan peran ukuran molekulernya. Pengaruh penting pada nilai

difusivitas. 'D' dalam polimer adalah ukuran molekul untuk berat molekul spesies yang menyebar.

7. Batas Keamanan

Keamanan obat umumnya tergantung pada indeks terapeutik, Nilai lebih dari indeks terapeutik obat yang lebih aman adalah obatnya. Obat yang memiliki indeks terapeutik kurang pada umumnya adalah kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat oral SR.

FAKTOR FISIKOKIMIA YANG MEMPENGARUHI PELEPASAN MATRIKS TABLET

1. Ukuran Dosis

Secara umum, dosis tunggal yang mengandung obat sekitar 500mg-1.0g dianggap maksimal untuk bentuk sediaan konvensional. Kriteria yang sama juga berlaku untuk bentuk dosis pelepasan lambat. Senyawa yang memiliki ukuran dosis besar kadang bisa diberikan dalam jumlah banyak atau diformulasikan ke dalam sistem cair. Pertimbangan lain adalah batas keamanan yang melibatkan pemberian sejumlah besar obat dengan kisaran terapeutik yang sempit.

2. Ionisasi, pKa dan Kelarutan

Sebagian besar obat adalah asam lemah atau basa. Sedangkan obat yang berada dalam bentuk yang tidak berubah diabsorpsi melintasi membran lipid, oleh karena itu pKa dari senyawa dan hubungan lingkungan yang terserap penting. Untuk permeasi obat yang menyajikan obat dalam bentuk yang tidak berubah adalah menguntungkan. Kelarutan dalam air sayangnya akan berkurang dengan konversi menjadi bentuk yang tidak berubah, yang lebih kompleks. Sistem penghant yang bergantung pada difusi atau tergantung pada kelarutan obat (disolusi) dalam media berair. Bentuk sediaan ini harus berfungsi di lingkungan pH yang berubah, lambung lebih asam dan usus halus lebih netral, efek dari "Phone" proses pelepasan harus ditentukan. Senyawa larut rendah (<0,01mg/ml) secara inheren dipertahankan,

karena pelepasan zat aktif selama kurun waktu dari bentuk sediaan di saluran GI akan dibatasi oleh pelepasan obat. Jadi jelas bahwa kelarutan senyawa obat akan menjadi pilihan yang buruk untuk obat yang sedikit larut, karena kekuatan pendorong untuk difusi, yang merupakan konsentrasi obat dalam larutan, akan rendah.

3. Koefisien Partisi

Untuk menghasilkan efek terapeutik di area tubuh yang lain, ketika obat diberikan ke saluran GI, ia harus melewati berbagai membran biologis. Adalah umum untuk mempertimbangkan bahwa membran ini bersifat lipid; Oleh karena itu koefisien partisi obat terlarut minyak sangat penting dalam menentukan keefektifan penetrasi penghalang membran. Senyawa yang bersifat lipofilik memiliki koefisien partisi tinggi yang berair larut dalam air dan tersimpan di jaringan lipofilik untuk waktu yang lebih lama. Dalam kasus senyawa dengan koefisien partisi sangat rendah, sangat sulit untuk menembus membran jika senyawa yang memiliki koefisien partisi sangat rendah, menghasilkan bioavailabilitas yang buruk. Selanjutnya, efek partisi berlaku sama untuk difusi melalui membran polimer. Pilihan difusi-membatasi membran terutama tergantung pada karakteristik partisi obat.

4. Stabilitas

Obat yang diberikan secara oral dapat mengalami hidrolisis asam basa dan degradasi enzimatis. Untuk obat dalam terdegradasi solid state akan berlanjut pada tingkat yang dikurangi, ini adalah komposisi penghantaran yang lebih disukai dalam hal ini. Untuk bentuk sediaan yang tidak stabil dilambung, sistem yang memperpanjang penghantaran sepanjang perjalanan di saluran pencernaan dapat bermanfaat. Hal ini juga berlaku untuk sistem yang menunda pelepasan sampai bentuk sediaan mencapai usus halus. Senyawa yang tidak stabil di usus halus dapat menunjukkan penurunan bioavailabilitas bila diberikan dari bentuk sediaan

SR. Ini karena lebih banyak obat dihantar ke usus halus dan obat ini mengalami degradasi

FORMULASI

A. Sistem Pelepasan Difusi

Proses difusi menunjukkan pergerakan obatmolekul dari daerah dengan konsentrasi yang lebih tinggi ke salah satu konsentrasi yang lebih rendah. Fluks obat J (jumlah/area-waktu), melintasi membran diarah penurunan konsentrasi diberikan oleh Hukum Fick:

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

D = koefisien difusi / waktu

dc/dx = perubahan konsentrasi 'c' dengan jarak 'x'

Dalam bentuk umum, bila membran larut airmengelilingi inti obat, zat aktif harus menyebar melaluimembran, tingkat pelepasan obat dm / dt diberikan oleh

$$dm / dt = ADK \cdot C / L$$

Dimana: A = Luas

K = Koefisien partisi obat antaramembran dan inti obat.

L = Panjang jalur difusi (ketebalan membran).

C = Perbedaan konsentrasi yang melintasi membrane

1. Sistem reservoir difusi:

Dalam sistem ini, bahan polimer tidak larut air yang meliputi inti obat. Obat akan terpartisi kedalam membran dan terganti dengan partikel cairan disekelilingnya atau tablet. Obat tambahan akan masukke dalam polimer, berdifusi dipinggiran dan menggantikannya dengan media sekitarnya. Pelepasan obat terjadi dengan mekanisme difusi.

2. Tipe Matriks Difusi

Obat padat didistribusikan ke dalam sebuah matriks yang tidak larut dan laju pelepasan obat yang umumnya bergantung pada laju difusi obat dan laju disolusi padatan. Higuchi telah menurunkan persamaan untuk pelepasan obat dari sistem ini.

$$Q = D / T [2A-C_s] C_s t^{1/2}$$

Dimana: Q = berat dalam gram dari pelepasan obat per unit dari luas permukaan pada waktu t

D = koefisien difusi obat dalam medium pelepasan

ε = porositas matriks

C_s = kelarutan obat dalam medium pelepasan

T = laju difusi matriks

A = konsentrasi obat dalam tablet g/ml

Laju pelepasan dapat diberikan pada persamaan:

$$\text{Laju pelepasan} = AD/L = [C_1 - C_2]$$

Dimana, A = luas permukaan

D = koefisien difusi

C₁ = konsentrasi obat dalam inti obat

C₂ = konsentrasi obat dalam medium cairan

L = panjang jalur difusi

B. Sistem Pelepasan Disolusi

Obat yang memiliki laju disolusi lambat dimana obat inisecara alami terlepas dan untuk obat-obatan dengan kelarutan tinggi dalam air, menurunkan laju disolusi melalui pembentukan garam atau turunannya yang sesuai. Sistem ini umumnya digunakan dipembuatan bentuk sediaan lapis enterik. Perlindungan lambung dari efek obat semacam ini seperti Aspirin, lapisan yang larut dalam alam ataumedia alkali digunakan. Hal ini menghambat pelepasan obatdari bentuk sediaan sampai mencapai pH usus yang lebih tinggi

1. Sistem reservoir terlarut

Dalam sistem ini obat dilapisi dengan salut yang dapat dimakan,yang dilarutkan secara perlahan dalam saluran gastrointestinal secara bergantian lapisan obat dengan laju pengontrolan salut.

2. Sistem matriks terlarut

Bisa berupa obat yang diimpregnasi atau obattablet diresapi, yang akan mengalami pelambatanerosi.

3. Metode-metode yang menggunakan pertukaran ion

Penggunaan resin penukar ion merupakan metode yang menarik untuk penghantaran obat yang lepas lambat sebagai karakteristik pelepasan obat. Sebagian besar hanya bergantung pada lingkungan ionic resin yang mengandung obat dan kurang rentan terhadap kondisi lingkungan seperti kandungan enzim dan pH pada absorpsi orde nol secara kinetik dapat dicapai secara memuaskan dengan menggunakan pendekatan ini.

Sistem penghantaran berbasis pertukaran Ion lebih baik pendekatan untuk obat yang sangat rentan terhadap degradasi dengan proses enzimatik. Resin penukar ion yang terbagi menjadi beberapa jenis:

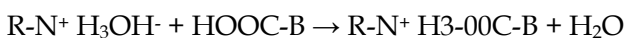
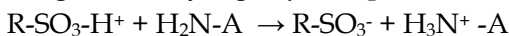
- a. resin pertukaran kation:
- b. resin penukar anion:

Resin penukar kationik: mengandung gugus fungsi asam yang secara umum mengandung polimer polystyrene dengan kelompok phenolic carboxylic phenolic.

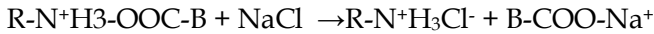
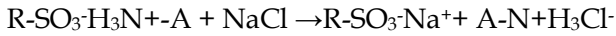
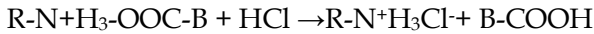
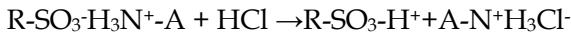
Resin penukar anion: melibatkan gugus fungsional dasar yang mampu melepaskan anion dari larutan asam. Resin pertukaran ion digunakan untuk mempertahankan efek obat berdasarkan teori muatan negatif atau positif dari ikatan obat dengan resin yang sesuai memproduksi garam polimer yang tidak larut dan beresonansi.

Dimana, R-SO₃-H dan R-NH-OH mewakili kationik dan resin anionik masing-masing dimana H⁺ N-A dan HOOC-B menggambarkan obat dasar dan asam masing-masing. Dimana

Pemberian secara oral resin dapat kontak dengan cairan asam yang mengandung HCl dengan pH 1,2 dengan reaksi yang terjadi seperti:



Selanjutnya ketika sistem mencapai usus di mana obat terkena cairan pH sedikit basa. Setelah itu terjadi reaksi:



4. Formulasi yang tidak bergantung pH

Ada fitur yang tidak diinginkan untuk rute pemberian oral yang memperpanjang waktu transit melalui saluran GI yang membatasi lamanya perpanjangan, kemudian lingkungan kimianya sepanjang saluran gastrointestinal dan kendala pada desain bentuk sediaan. Karena kebanyakan obat adalah asam lemah atau basa lemah, pelepasan obat dari formulasi pelepasan lambat bergantung pada pH. Mempertahankan pH konstan untuk membantu menghilangkan buffer pelepasan pH yang independen seperti garam asam amino, asam sitrat, asam phthalic, asam fosfat atau asam tartarat yang ditambahkan ke dalam formulasi. Pembuatan formulasi pelepasan lambat buffer umumnya dilakukan dengan mencampur obat dasar atau asam dengan satu atau lebih zat penyangga, digranulasi dengan eksipien farmasi yang sesuai dan pelapisan dengan polimer pembentukan film permeabel cairan gastrointestinal. Bila cairan gastrointestinal meresap melalui membran, zat penyangga akan mengatur cairan di dalam ke pH konstan yang sesuai di sana dengan memberikan tingkat pelepasan obat yang konstan.

5. Formulasi kerapatan yang berubah

Jika semua mengandung bentuk sediaan tidak dilepaskan di saluran pencernaan maka penggunaannya terbatas. Untuk tujuan ini, berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk memperpanjang waktu tinggal sistem penghantaran obat di saluran cerna.

Pendekatan Bj tinggi:

Dalam pendekatan ini, kerapatan pelet harus lebih dari pada kandungan lambung normal dan karenanya harus minimal 1-4 g/cm³. Dalam mempersiapkan obat formulasi semacam itu dapat dilapisi pada inti yang berat atau dicampur dengan bahan inert Bj tinggi seperti barium sulfat titanium dioxide iron powder dan zinc oxide.

Pendekatan Bj rendah:

kerangka globular yang memiliki kerapatan lebih rendah dari pada cairan lambung yang digunakan sebagai pembawa obat untuk polistirof dengan tujuan pelepasan, popcorn, dan popcorn semuanya digunakan sebagai pembawa permukaan cangkang kosong ini dilapisi dengan gula atau dengan bahan polimer. seperti polimer metakrilat dan selulosa asetat ftalat. Cangkang bawah dilapisi kemudian dilapisi dengan campuran obat dengan polimer seperti etil selulosa dan selulosa hidroksi propil. Dengan demikian, produk akhir mengapung pada cairan lambung untuk waktu yang lama, sementara obat terlepas lambat.

MATRIKS TABLET

Untuk pembuatan metode dosis pelepasan lambat metode yang paling rumit melibatkan kompresi langsung dari campuran obat, bahan retardant dan aditif untuk memformulasikan tablet dimana obat tertanam dalam inti matriks retardant. Sebagai alternatif campuran obat dan retardant dapat digranulasi sebelum kompresi. Bahan-bahan yang meliputi polimer hidrofilik dan hidrofobik.

Tablet Matriks Diklasifikasikan Secara Umum Kedalam Tipe-Tipe Berbeda:

a. Tablet matriks hidrofilik:

Matriks hidrofilik digunakan secara umum untuk mengontrol laju pelepasan obat. Matriks dapat ditabletkan melalui kompresi langsung dari campuran komponen zat aktif dan pembawa hidrofilik tertentu atau dari sebuah granulasi basah yang mengandung obat dan bahan-bahan matriks hidrofilik. Air dibutuhkan untuk bahan-bahan hidrofilik untuk mengaktifkan mekanisme pelepasan dan menggali beberapa kelebihan, yang meliputi kesederhanaan pembuatan dan keseragaman matriks tablet yang sangat baik. Penggunaan bahan matriks pmbangun dengan kemampuan hidrasi polimer yang cepat adalah pilihan terbaik untuk formulasi tablet matriks hidrofilik. Laju hidrasi polimer yang tidak memadai dapat menyebabkan difusi dini obat dan disintegrasi tablet dan untuk mempercepat penetrasi dari air. Ini sangat cocok untuk formulasi obat larut air. Polimer yang digunakan dalam pembuatan matriks hidrofilik dibagi menjadi tiga kelompok besar sebagai berikut:

1. Turunan selulosa: hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 25, 100, 4000, dan 15000 cps, NaCMC dan methylcellulose 400 dan 4000 cps.
2. Non selulosa alam dan polimer semi sintetik:
Agar-agar, Gum arab, alginate, polisakarida dari manosa dan galaktosa, chitosan dan amilum modifikasi.
3. Polimer asam acrylic:
Carbopol 934 bahan-bahan hidrofilik lainnya digunakan untuk preparasi tablet matriks seperti asam alginate, gelatin dan gum alam.

b. Tablet matriks lemak-wax:

Penggunaan teknik bermacam-macam untuk penggabungan obat kedalam granulasi lemak-wax yang melibatkan penyemprotan botol kedalam udara, pencampuran botol dalam media

berair dengan atau tanpa bantuan surfaktan dan teknik penyemprotan kering. Metode pengeringan bulk (massal), suspensi dari obat dan peleburan lipid-wax diizinkan untuk menguatkan dan kemudian digabungkan untuk granulasi pelepasan lambat. Mencampur bahan-bahan aktif yang berasal dari bahan lilin dan bahan pengisi saat pencampuran di atas dimana campuran ini diubah menjadi granula dengan memadatkan dengan kompaktor, memanaskan dalam campuran yang sesuai seperti dengan fluidized-bag dan blender jaket uap atau granulasi dengan larutan bahan lilin. Obat yang disisipkan ke dalam lelehan lemak dan lilin dibersihkan dengan pencucian dan hidrolisis serta peleburan lemak di bawah pengaruh enzim dan perubahan pH pada saluran GI. Penambahan berbagai surfaktan ke formulasi juga dapat mempengaruhi tingkat pelepasan obat dan proporsi obat total yang dapat digabungkan ke dalam matriks.

c. Tablet Matriks Plastik (matriks hidrofobik)

Tablet pelepasan lambat berdasarkan matriks plastik padat inert telah digunakan secara luas. Pelepasan biasanya tertunda karena obat terlarut harus berdifusi melalui jaringan kapiler antara partikel polimer yang dipadatkan. Tablet matriks plastik, dimana bahan aktif tertanam dalam tablet dengan struktur kerangka yang koheren dan berpori, dapat dengan mudah disiapkan dengan kompresi langsung obat dengan bahan plastik asalkan bahan plastik dapat digabung atau digranulasi ke ukuran partikel yang diinginkan untuk memudahkan pencampuran dengan partikel obat. Agar granul dapat dikompresi menjadi tablet, proses penanaman dapat dilakukan dengan:

1. Obat padat yang dicampur dengan bubuk plastik dan diremas dengan larutan bahan plastik yang sama atau bahan pengikat lainnya dalam pelarut organik dan kemudian digranulasi.

2. Pelarut organik yang digunakan untuk pelarutan obat dalam plastik dan digranulasi pada penguapan pelarut.
3. Menggunakan latex atau pseudo latex sebagai cairan granulasi yang digunakan untuk menggosok massa obat dan plastik.

Contoh: Polivinil klorida, Etil selulosa, selulosa asetat dan polistiren

d. Matriks *Biodegradable*:

Ini terdiri dari polimer-polimer yang terdiri dari monomer yang saling terkait oleh kelompok gugus fungsi dan memiliki keterkaitan ketidakstabilan di kerangka belakang. Ini secara biologis terdegradasi atau terkikis oleh enzim yang dihasilkan oleh sel hidup di sekitarnya atau dengan proses non enzimatik menjadi oligomer dan monomer yang dapat dimetabolisme atau diekskresikan. Contohnya adalah polimer alami seperti protein, polisakarida dan polimer alami termodifikasi, polimer sintesis seperti poli (ester) alifatik dan polianhidrida.

e. Matriks Mineral:

Matriks mineral terdiri dari polimer yang diperoleh dari berbagai jenis rumput laut. Contoh: Asam Alginat yang merupakan karbohidrat hidrofilik diperoleh dari spesies rumput laut coklat (*Phaeophyceae*) dengan penggunaan alkali encer.

BASIS POROSITAS MATRIKS:

Sistem matriks juga diklasifikasikan menurut porositas:

1. Sistem Makro-porous: Dalam sistem seperti itu, difusi obat terjadi melalui pori-pori matriks yang berukuran berkisar 0,1 sampai 1 μm . Ukuran pori ini lebih besar dari ukuran molekul difusi.
2. Micro-porous System: Difusi pada jenis sistem ini terjadi pada dasarnya melalui pori-pori. Untuk sistem berpori mikro, ukuran pori berkisar antara 50 - 200 Å , yang sedikit lebih besar dari ukuran Molekul difusi.

3. Sistem Non-porous: Sistem non-porous tidak memiliki pori-pori dan molekulnya menyebar melalui jaringan. Dalam kasus ini, hanya fase polimerik dan tidak ada fase pori yang ada.
4. Sistem Hybrid: Sistem dimana obat dalam matriks bahan pelepas dilapisi lebih lanjut Dengan meningkatkan pengontrolan membrane polimer.

PENGUNAAN POLIMER DALAM TABLET MATRIKS

Hydrogels:

Polyhydroxyethylmethacrylate(PHEMA),Cross-linked poly vinyl alcohol (PVA), Cross-linked polyvinyl pyrrolidone (PVP), Polyethylene-oxide(PEO), Polyacrylamide (PA)

Soluble polymers: Polyethyleneglycol (PEG), Polyvinylalcohol (PVA), Polyvinylpyrrolidone (PVP), Hydroxypropy lmethyl cellulose (HPMC)

Biodegradable polymers: Polylactic acid (PLA), Polyglycolic acid (PGA), Polycaprolactone (PCL), Polyanhydrides, Polyorthoesters

Non-biodegradable polymers: Polyethylene vinyl acetate (PVA), Polydimethylsiloxane(PDS), Polyetherurethane (PEU), Polyvinyl chloride (PVC), Cellulose acetate (CA), Ethyl cellulose (EC)

Mucoadhesive polymers:

Polycarbophil,Sodium carboxy methyl cellulose, Polyacrylic acid, Tragacanth, Methyl cellulose, Xanthan gum, Guar gum, Karaya gum, Locust bean gum.

KINETIK PELEPASAN OBAT

Kinetik Orde Nol:

Pembubaran obat dari bentuk sediaan farmasi yang tidak dipisahkan dan pelepasan obat dengan cara lambat ditunjukkan oleh, $W_0 - W_t = K_0 t$

Dimana, W_0 = Jumlah awal konsentrasi obat dalam larutan.

W_t = Jumlah pelepasan obat terlarut pada waktunya t.
 K_0 = Laju konstan orde Nol

Bila data diplot sebagai kumulatif % pelepasan obat terhadap waktu, jika plot linier maka data memenuhi kinetika orde nol dengan kemiringan sama dengan K_0 . Model ini merupakan profil pelepasan ideal untuk mencapai aksi farmakologi yang diperpanjang.

Kinetik Orde Satu :

Pelepasan obat tereksprei dalam model ini:

$$\log Q_t = \log Q_0 + K_1 t / 2.303$$

Q_t = jumlah pelepasan obat dalam waktu t

Q_0 = jumlah mula-mula dari obat dalam larutan

K_1 = laju pelepasan orde satu konstan

Ketika data diplot sebagai log kumulatif % obat tetap terhadap waktu menghasilkan sebuah garis lurus yang menandakan bahwa pelepasan mengikuti kinetik orde satu. K konstan dapat diperoleh mengalikan nilai slope.

Model Korsmeyer Peppas:

Pada tahun 1983 Korsmeyer-peppas mengembangkan model semi empiris sederhana, ketika difusi adalah mekanisme pelepasan obat utama, yang berkaitan secara eksponensial pelepasan obat ke waktu yang telah berlalu (t).

$$A_t / A = k t^n$$

Dimana, k = Konstan.

n = pelepasan

t = Waktu.

A_t dan A_∞ = Jumlah kumulatif absolut obat dilepaskan pada waktu (t)

Ini digunakan saat mekanisme pelepasan tidak diketahui atau bila lebih dari satu jenis fenomena pelepasan dapat dilibatkan.

Model Higuchi:

Pelepasan obat dari perangkat matriks dengan difusi telah dijelaskan oleh persamaan Difusi Higuchi: $ft = Q = \sqrt{D\delta} / \tau (2C_s - \delta C_s) Cst$

Dimana, Q = Jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t.

D = Difusi koefisien obat dalam matriks.

C_s = Kelarutan obat dalam matriks.

δ = Porositas matriks.

τ = Tortuosity.

t = Waktu (h).

Persamaan dapat disederhanakan kemudian persamaan menjadi;

$$ft = Q = KH \sqrt{t} / 2$$

Dimana, KH = konstanta Higuchi konstan.

Ketika data diplotkan sesuai dengan persamaan ini, yaitu pelepasan obat kumulatif terhadap akar kuadrat dari waktu, menghasilkan garis lurus, yang menunjukkan bahwa obat tersebut dilepaskan oleh mekanisme difusi.

TEST EVALUASI UNTUK TABLET LEPAS LAMBAT

Variasi Berat:

Dua puluh tablet ditimbang secara individual dan kemudian secara kolektif, berat rata-rata tablet dihitung.

Kekerasan:

Uji kekerasan dilakukan untuk tablet dari masing-masing batch menggunakan tester kekerasan Monsanto dan nilai rata-rata dihitung.

Kerapuhan:

Tablet diuji untuk pengujian kerapuhan dengan menggunakan friabilator Roche, yang berkisar pada 25rpm selama 4menit.

Ketebalan:

Ketebalan tablet ditentukan dengan menggunakan alat pengukur sekrup mikrometer.

Keseragaman Konten:

Menggunakan spektrofotometer UV Visible menentukan jumlah obat dengan menggunakan kurva kalibrasi

DAFTAR PUSTAKA

Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.

Goeswin, A., 2006. Pengembangan Sediaan Farmasi. ITB Press: Bandung.

Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.

Dirjen POM. 1979. Farmakope Indonesia edisi ke-III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta

Lachman, L. dkk. 1989. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III jilid 2. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.

American Pharmaceutical Assosiation. 2009. Handbook Of Pharmaceutical 5th edition. The Pharmaucutical Press: London.

Aulfon, M.E. 1998. *Pharmaceutics: The Science Of Dossage Form Design*. Churchill Livingstone MC: New York

Gupta, A.K and Sehwat, S.K. 2011. Bioavailability enhancement of poorly water soluble drug: A review. International journal of pharmacy and life science; 2:640-650

Nagabandi, V.K. Ramarao, T. and Jayaveera, K.N. 2011. Liquid-solid compacts: A novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. International Journal of Pharmacy and Biological Sciences; 1:89-102

- Gavali, S.M. Pecharane, S.P. Sankpal, S.V. et.al. 2011. Liquid solid compact:: A new technique for enhancement of drug dissolution. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*; 1:705-713
- Pundir S., Badola A., Sharma D. 2013. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system : a review. *International Journal of Drug Research and Technology*, 3(1):12-20.
- Brahmankar D.M., Jaiswal S B. 2009. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics: Pharmacokinetics*, 2nd Edn, published by Vallabh Prakashan, Delhi 399-401.
- Kumar S.K.P., Debjit B., Srivastava S., Paswan S., Dutta AS.. 2012. Sustained Release Drug Delivery system potential, *The Pharma innovation*. 1(2):48-60.
- Dusane A.R., Gaikwad P.D., Bankar V.H, Pawar S.P. 2011. A Review on Sustain release technology, *International journal research in ayurvedic and pharmacy*. 2(6):1701-1708.
- Remington. 2006. *The Science and Practice of Pharmacy*. 21st Edn, Vol 1, Published by: Wolter Kluwer Health (India):939-964.
- Chugh I., Seth N., Rana A.C., Gupta S. 2012. Oral sustain release drug delivery system: an overview, *International research journal of pharmacy*. 3(5):57-62.
- Lieberman.H.A., Lachman.L., and Kanig J L. 1989. *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3rd Edn, Published by: Varghese publishing house, 430-456.
- Bhargava A., Rathore R.P.S., Tanwar Y.S., Gupta S., Bhaduka G. 2013. oral sustained release dosage form: an opportunity to prolong the release of drug, *International journal advanced research in pharmaceutical and bio science*. 3(1):7-14.
- Banker G.S., Rhodes C.T., *Modern pharmaceuticals, drug and pharmaceutical science*, 2nd Edn, Dekker Marcel : 501-527

Kumar S. Kant S. Prashar B. 2012. Sustained release drug delivery system. a review international journal of institutional pharmacy and life sciences.2(3):356-376.

Hadi Md. A., Lokeswara V.B., Pal N.,and Rao S. A. 2012. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of montelukast sodium. International Journal of pharmacy 2(3):574-582.

B A B IV

K A P S U L

1. DEFENISI KAPSUL

Kapsul merupakan sediaan padat dengan cangkang keras atau pun lunak dengan berbagai bentuk dan ukuran, biasanya mengandung obat dosis tunggal berupa serbuk maupun pelet untuk konsumsi oral.

Menurut FI IV, kapsul didefinisikan sebagai sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut.

Kapsul keras diproduksi secara masal pertama kali di Amerika Serikat pada abad ke-19. Kapsul mudah diterima oleh para konsumen karena penampilannya yang menarik dan bentuknya yang didesain sedemikian rupa sehingga mudah untuk ditelan. Pada prinsipnya kapsul dapat diisi dengan berbagai macam bahan dari yang berbentuk serbuk sampai dengan cairan berbahan dasar minyak.

Cangkang dapat dibuat dari pati, gelatin, atau bahan lainnya yang sesuai. Berbeda dengan kapsul lunak, pembuatan kapsul keras khususnya yang berasal dari gelatin dapat dilakukan secara terpisah yakni pembuatan cangkang yang dilanjutkan dengan pengisian serbuk obat atau minyak atsiri yang tidak mengganggu stabilitas cangkang gelatin.

Kapsul gelatin pertama kali dipatenkan oleh F.A.B. Mothes, mahasiswa dan Dublanc, seorang farmasis. Paten mereka diperoleh pada tahun 1834, meliputi metode untuk memproduksi kapsul gelatin yang terdiri dari satu bagian, berbentuk lonjong, ditutup dengan setetes larutan pekat gelatin panas sesudah diisi. Penggunaan kapsul gelatin ini menyebar bahkan diproduksi oleh banyak Negara di Eropa dan Amerika. Pembatasan penggunaan

paten kapsul gelatin pada perusahaan tertentu saja, memicu dua bentuk kapsul baru. Pada tahun 1839 di Paris, Garot menciptakan produk salut lapis tipis, pil salut gelatin. Pada tahun 1846 famasis paris lainnya J.C. Lebbhubby mematenkan kapsul 2 bagian yang sampai saat ini masih digunakan.

Kapsul gelatin memiliki banyak keunggulan dibanding sediaan obat lainnya. Kapsul gelatin tidak berbau, tidak berasa dan mudah digunakan karena saat terbasahnya oleh air liur akan segera diikuti daya bengkak dan daya larut airnya. Pengisian ke dalam kapsul disarankan untuk obat yang memiliki rasa yang tidak enak atau bau yang tidak enak. Kapsul yang disimpan dalam lingkungan yang kering menunjukkan daya tahan dan keman-tapan penyimpanan yang baik dan dengan teknologi modern, pembuatannya lebih mudah dan cepat serta ketepatan dosis lebih tinggi daripada tablet. Cara pengisian kapsul juga tidak perlu memperhitungkan adanya perubahan sifat material asalnya dan pelepasan zat aktifnya.

Selain gelatin, cangkang kapsul juga dapat dibuat dari pati dan tepung gandum dan digunakan untuk mewardahi bahan obat berbentuk serbuk. Kapsul pati ini, memiliki silinder tertutup satu muka atau mangkuk kecil (garis tengah 15-25 mm dan tinggi 10 mm). Walaupun tercantum dalam farmakope, tapi peranannya sampai saat ini tidak ada.

2. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN KAPSUL

Kerugian Kapsul:

1. Tidak untuk zat yang bereaksi dengan cangkang kapsul
2. Tidak bisa dibagi menjadi setengah kapsul
3. Tidak untuk zat mudah menguap sebab pori-pori cangkang tidak menahan penguapan
4. Tidak bisa untk balita
5. Tidak untuk zat-zat yang higroskopis

Keuntungan kapsul:

1. Bentuk menarik dan praktis dibawa kemana mana
2. Cangkangnya tidak berasa sehingga dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak dari obat
3. Mudah ditelan, cepat hancur dan cepat larut dalam cairan cerna sehingga bahan obat cepat diabsorpsi usus
4. Dokter dapat memberikan resep dengan kombinasi dari bermacam macam bahan obat dengan dosis yang berbeda beda menurut kebutuhan pasien
5. Kapsul dapat diisi dengan cepat, tidak membutuhkan bahan penolong seperti pembuatan pil atau tablet yang mungkin mempengaruhi absorpsi bahan obatnya

3. MACAM-MACAM KAPSUL

1. Kapsul lunak (*capsulae molles*, soft capsul)
2. Berdasarkan bentuknya
3. Kapsul keras (*capulae durae*, hard capsul)

Ukuran kapsul menunjukkan ukuran volume dari kapsul. Untuk manusia terdapat 8 macam ukuran kapsul yang dinyatakan dalam nomor kode, dimana 000 merupakan ukuran terbesar dari 5 ukuran terkecil. Contohnya ukuran 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 (manusia) dan ukuran 10, 11, 12 (hewan).

Ketepatan dan kecepatan memilih ukuran kapsul tergantung dari pengalaman. Biasanya dikerjakan secara experimental dan sebagai gambaran hubungan jumlah obat dengan ukuran kapsul dapat dilihat dalam tabel dibawah ini:

Nomor Ukuran Kapsul	Asetosal (g)	NaBikarbonat (g)	NBB (g)
000	1	1.4	1.7
00	0.6	0.9	1.2
0	0.5	0.7	0.9
1	0.3	0.5	0.6
2	0.25	0.4	0.5
3	0.2	0.3	0.4
4	0.15	0.25	0.25
5	0.1	0.12	0.12

PERBEDAAN KAPSUL KERAS DAN KAPSUL LUNAK

Kapsul keras / Hard Capsule	Kapsul Lunak (Soft Capsule)
1. Terdiri atas tubuh dan tutup	1. Berupa satu kesatuan
2. Tersedia dalam bentuk kosong	2. Selalu sudah terisi
3. Isi biasanya padat atau dapat juga cair	3. Isi biasanya cair dan dapat juga padat
4. Cara pakai peroral	4. Bisa oral, kapsul, rektal, topikal
5. Bentuk hanya satu macam	5. Bentuknya bermacam-macam

4. GELATIN

Di Indonesia, gelatin masih merupakan barang impor, negara pengimpor utama adalah Eropa dan Amerika. Menurut data BPS 1997, secara umum terjadi pemanfaatan dalam industri pangan dan farmasi. Dalam industri farmasi, gelatin digunakan sebagai bahan pembuat kapsul. Dalam industri pangan, gelatin pun sekarang marak digunakan.

Gelatin adalah produk alami yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen. Gelatin merupakan protien yang larut yang bisa bersifat sebagai gelling agent (bahan pembuat gel) atau sebagai non gelling agent. Sumber bahan baku gelatin dapat berasal dari sapi (tulang dan kulit jangat), babi (hanya (kulit) dan ikan (kulit). Karena gelatin merupakan produk alami, maka diklasifikasikan sebagai bahan pangan bukan bahan tambahan pangan.

Pada prinsipnya gelatin dapat dibuat dari bahan yang kaya akan kolagen seperti kulit dan tulang baik dari babi maupun sapi atau hewan lainnya. Akan tetapi, apabila dibuat dari kulit dan tulang sapi atau hewan besar lainnya, prosesnya lebih lama dan memerlukan air pencuci/penetral (bahan kimia) yang lebih banyak, sehingga kurang berkembang karena perlu investasi besar sehingga harga gelatinnya menjadi lebih mahal.

Sedangkan gelatin dari babi jauh lebih murah dibanding bahan tambahan makanan lainnya. Itu karena babi mudah ditenak. Babi dapat makan apa saja termasuk anaknya sendiri. Babi juga bisa hidup dalam kondisi apa saja sekalipun sangat kotor. Dari segi pertumbuhan, babi cukup menjanjikan. Seekor babi bisa

melahirkan dua puluh anak sekaligus. Karena sangat mudah dikembangkan, produk turunan dari babi sangat banyak.

Sumber Gelatin

Sumber kolagen umumnya adalah tulang hewan, kulit babi, dan kulit jangat sapi. Gelatin yang bersumber dari kulit sapi biasanya dikategorikan sebagai gelatin kategori B (proses ekstraksi basa) dengan titik isoelektrik pada pH 4,7 (asam). Sedangkan, gelatin yang bersumber dari kulit babi dikategorikan sebagai gelatin kategori A dengan titik isoelektrik pH 9 (basa).

PEMBUATAN GELATIN

Proses pembuatan gelatin secara umum dapat digolongkan menjadi 3 tahap utama, yaitu:

- a. Tahap persiapan, yang bertujuan menghilangkan pengotor yang terdapat di bahan baku.
- b. Tahap ekstraksi utama, dilakukan dengan bantuan air panas atau larutan asam yang diencerkan.
- c. Tahap pemurnian.

JENIS-JENIS GELATIN

1. Gelatin Tipe A

- a. Berdasarkan proses perendaman asam
- b. Umumnya berasal dari kulit babi yang memiliki titik isoelektrik (titik pengendapan protein) pada PH yang lebih tinggi (7.5 - 9.0)
- c. Kulit dari babi muda tidak memerlukan penanganan alkalis yang intensif karena jaringan ikatnya belum kuat terikat. Untuk itu disini cukup direndam dalam asam lemah (encer) (HCl) selama sehari, dinetralkan, dan setelah itu dicuci berulang kali sampai asam dan garamnya hilang.

2. Gelatin Tipe B

- a. Gelatin tipe B biasanya bersumber dari kulit jangat sapi dan tulang sapi.
- b. PH isoelektrik gelatin tipe b adalah 4.8 - 5.0

- c. Cara alkali dilakukan untuk menghasilkan gelatin tipe B (Base), Mula-mula bahan diperlakukan dengan proses pendahuluan yaitu direndam beberapa minggu/bulan dalam kalsium hidroksida, maka dengan ini ikatan jaringan kolagen akan mengembang dan terpisah/terurai. Setelah itu bahan dinetralkan dengan asam sampai bebas alkali, dicuci untuk menghilangkan garam yang terbentuk. Setelah itu dilakukan proses ekstraksi dan proses lainnya.
- d. Proses pembuatan gelatin yang berasal dari tulang dapat dilakukan juga dengan menggunakan cara asam yang lebih sederhana yang akhirnya juga menggeser PH isoelektrik pada sekitar 5.5 - 6.0.

Proses Lanjutan

- a. Setelah mengalami perendaman bahan dinetralkan untuk kemudian diekstraksi dan dipekatkan (evaporasi). Bahan yang telah mengalami pemekatan dikeringkan untuk kemudian mengalami proses penggilingan tau penghancuran menjadi partikel yang lebih kecil atau sesuai dengan standar tertentu.
- b. Secara ekonomis, proses asam lebih disukai dibandingkan dengan proses basa. Hal ini karena perendaman yang dilakukan dalam proses asam relatif lebih singkat yaitu (3-4 minggu) dibanding dengan proses basa (sekitar 3 bulan).
- c. Penggunaan gelatin dalam pembuatan kapsul biasanya merupakan campuran gelatin dari tulang dan kulit babi. Kombinasi ini digunakan karena gelatin tulang menghasilkan lapisan tipis yang kuat dan kencang. Sedangkan, gelatin dari kulit babi memberikan kelenturan dan kejernihan pada campuran, sehingga mengurangi kekeruhan pada kapsul jadi.

5. PROSES PEMBUATAN CANGKANG KAPSUL

- a. Pembuatan larutan gelatin 25-30%, bahan dasar capule berupa gelatine dilarutkan di dalam air panas yang telah di demineralisasi.
- b. Bahan tambahan seperti pengawet dan pewarna dicampurkan kedalam larutan gelatin sehingga membentuk campuran yang homogen
- c. Bahan dasar ini dimasukkan kedalam mesin pembuatan kapsul untuk dicetak menjadi cangkang kapsul yang siap untuk digunakan.
- d. Cangkang kapsul yang sudah jadi akan diperiksa sesuai dengan standar cGMP. Selain pemeriksaan itu dimensi kapsul seperti ketebalan, diameter, dan tinggi kapsul akan diperiksa untuk memastikan cangkang kapsul siap digunakan pada proses pengisian kapsul.

ALTERNATIF PENGGANTI GELATIN

Gelatin disebut miracle food. Hal ini disebabkan karena gelatin memiliki fungsi yang masih sulit digantikan dalam industri pangan maupun obat-obatan. Salah satu keunggulan yang paling terkenal adalah bisa memiliki sifat melting in the mouth. Ini sifat yang paling disukai oleh hampir semua pengusaha industri pangan.

Namun demikian, tidak berarti gelatin sama sekali tidak bisa digantikan dalam industri pangan maupun farmasi. Penggunaan hidrokoloid yang bersumber dari tanaman sudah banyak dikembangkan dalam rangka menggantikan peran gelatin. Sungguhpun sejauh ini hasilnya tidak sesempurna gelatin, tapi sudah cukup memadai. Misalnya ada sebuah perusahaan permen chewy yang dulunya menggunakan gelatin, sekarang telah mendapat sertifikat Halal MUI setelah menggantikan gelatin dengan beberapa sumber hidrokoloid. Jadi, walaupun hasil akhirnya tidak mirip, peran gelatin dapat digantikan dengan mengombinasikan beberapa sumber hidrokoloid dan

penggunaannya bersifat aman dalam konteks kehalalan karena bersumber dari tanaman.

Selain itu alternatif lain yang saat ini masih terus dikembangkan adalah gelatin yang bersumber dari ikan. Sejarah mencatat penemuan kapsul pertama kali dimulai di Mesir. Namun, proses pembuatan kapsul dipatenkan oleh dua orang berkebangsaan Prancis yaitu Mothes dan Dublanc. Kapsul merupakan sediaan solid dengan cangkang keras atau pun lunak dengan berbagai bentuk dan ukuran, biasanya mengandung obat dosis tunggal berupa serbuk maupun pelet untuk konsumsi oral.

Cangkang kapsul pada umumnya terbuat dari bahan pembentuk gel berupa gelatin. Gelatin merupakan produk heterogen yang didapat dari ekstraksi hidrolisis dari kolagen hewan. Sumber kolagen umumnya adalah tulang hewan, kulit babi, dan kulit jangat sapi. Gelatin yang bersumber dari kulit sapi biasanya dikategorikan sebagai gelatin kategori B (proses ekstraksi basa) dengan titik isoelektrik pada pH 4,7 (asam). Sedangkan, gelatin yang bersumber dari kulit babi dikategorikan sebagai gelatin kategori A dengan titik isoelektrik pH 9 (basa).

Dalam perkembangannya, proses pembuatan gelatin yang bersumber dari tulang dapat disederhanakan menjadi proses ekstraksi dengan cara merubah titik isoelektriknya menjadi pada sekitar pH 5,5-6,0.

Penggunaan gelatin dalam pembuatan kapsul biasanya merupakan campuran gelatin dari tulang dan kulit babi. Kombinasi ini digunakan karena gelatin tulang menghasilkan lapisan tipis yang kuat dan kencang. Sedangkan, gelatin dari kulit babi memberikan kelenturan dan kejernihan pada campuran, sehingga mengurangi kekeruhan pada kapsul jadi.

PEMBUATAN SEDIAAN KAPSUL

Terdiri atas beberapa tahapan:

- a. Pembuatan formulasi serta pemilihan ukuran kapsul
- b. Pengisian cangkang kapsul
- c. Pembersihan dan pemolesan kapsul yang telah terisi

d. Pengemasan

6. PENGISIAN KAPSUL

Yang dimaksud kapsul disini adalah kapsul keras. Kapsul keras terdiri dari 2 bagian yaitu bagian dalam atau induk yaitu bagian yang lebih panjang (biasa disebut badan kapsul) dan bagian luar atau tutup. Kapsul demikian juga disebut *capulae operculatae* dan kapsul bentuk ini diproduksi secara besar-besaran dipabrik dengan mesin otomatis.

Umumnya ada lekuk khas pada bagian tutup dan induk untuk memberikan penutupan yang baik jika bagian induk dan tutup cangkangnya dilekatkan untuk mencegah terbukanya cangkang kapsul yang telah diisi selama transportasi dan penanganan.

CARA PENGISIAN KAPSUL



3 CARA PENGISIAN KAPSUL

Dengan Tangan

- Cara ini paling sederhana. Sering dikerjakan di apotik dokter, dan sabaliknya digunakan sarung tangan untuk mencegah alergi yang mungkin timbul karena petugas tidak tahan terhadap obat tersebut.
- Untuk memasukkan obat dapat dilakukan dengan cara serbuk dibagi sesuai dengan jumlah kapsul yang diminta lalu tiap bagian serbuk dimasukkan kedalam badan kapsul dan ditutup.

Dengan Alat Bukan Mesin

- Alat yang dimaksud disini adalah alat yang menggunakan tangan manusia. Akan didapat kapsul yang lebih seragam dan pengerjaannya lebih cepat sebab sekali cetak dapat dihasilkan berpuluh-puluh kapsul. Terdiri dari dua bagian yaitu bagian yang tetap dan bagian yang bergerak. Caranya :
 - Masukkan badan kapsul ke lubang dari bagian alat yang tidak bergerak.
 - Serbuk yang akan dimasukkan ke kapsul dimasukkan / ditaburkan pada permukaan kemudian diratakan dengan kertas film.
 - Kapsul ditutup dengan cara merapatkan/ menggerakkan bagian yang bergerak. Dengan cara demikian semua kapsul akan tertutup.

Dengan Alat Mesin

- Untuk menghemat tenaga dalam rangka memproduksi kapsul secara besar-besaran dan untuk menjaga keseragaman dari kapsul tersebut, perlu dipergunakan alat yang serba otomatis mulai dari membuka, mengisi sampai dengan menutup kapsul.
- Dengan cara ini dapat diproduksi kapsul dengan jumlah besar dan memerlukan tenaga sedikit serta keseragamannya lebih terjamin.

PENGISIAN CAIRAN DALAM KAPSUL KERAS

1. Zat-zat setengah cair atau cairan kental
Misalnya ekstrak kental dalam jumlah kecil dapat dikapsul sebagai serbuk sesudah dikeringkan dengan bahan inert tetapi kalau jumlahnya banyak yang jika yang dikeringkan membutuhkan terelalu banyak bahan inert, maka dapat dibuat seperti massa pil dan dipotong-potong sebanyak yang diperlukan, kemudian dimasukkan kedalam cangkang kapsul keras dan direkat.
2. Cairan-cairan
 - a. Untuk cairan-cairan seperti minyak lemak dan cairan lain yang tidak melarutkan gelatinnya (bahan pembuat cangkang kapsul) dapat langsung dimasukkan dengan pipet yang telah ditara. Sesudah itu tutup kapsul harus ditutup (diseal) supaya cairan yang ada didalamnya tidak bocor atau keluar.
 - b. Untuk cairan-cairan seperti minyak menguap kresosot atau alcohol yang akan bereaksi dengan gelatinnya hingga rusak atau meleleh, harus diencerkan terlebih dahulu dengan minyak lemak sampai kadarnya dibawah 40%. Sebelum dimasukkan kedalam kapsul, kapsul diletakkan

dalam posisi berdiri pada sebuah kotak kemudian cairan kita teteskan dengan pipet yang sudah di tara dengan tegak lurus setelah itu tutup.

7. CARA MEMBERSIHKAN KAPSUL

Kapsul harus dibersihkan karena salah satu tujuan dari pemberian obat berbentuk kapsul adalah untuk menutup rasa dan bau yang tidak enak dari bahan obatnya sesuai dengan tujuan tersebut maka bagian luar dari kapsul harus bebas dari sisa bahan obat yang mungkin menempel pada dinding kapsul. Untuk itu kapsul perlu dibersihkan dahulu. Kapsul harus dalam keadaan bersih sebelum diserahkan kepada pasien, terutama untuk kapsul yang dibuat dengan tangan. Caranya letakkan kapsul diatas sepotong kain (linen, wol) kemudian digosok-osokkan sampai bersih.

8. FAKTOR-FAKTOR YANG MERUSAK CANGKANG KAPSUL

Cangkang kapsul dapat rusak jika kapsul tersebut:

1. Mengandung zat-zat yang mudah mencair (higroskopis)
Zat ini tidak hanya menghisap lembab udara tetapi juga akan menyerap air dari kapsulnya sendiri hingga menjadi rapuh dan mudah pecah. Penambahan laktosa atau amilum (bahan inert netral) akan menghambat proses ini. Contohnya kapsul yang mengandung KI, NaI, NaNO₂ dan sebagainya.
2. Mengandung campuran eutecticum
Zat yang dicampur akan memiliki titik lebur lebih rendah daripada titik lebur semula, sehingga menyebabkan kapsul rusak atau lembek. contohnya kapsul yang mengandung asetosal dengan hexamine atau camphor dengan mentol. Hal ini dapat dihambat dengan mencampur masing-masing bahan inert kemudian keduanya dicampur.
3. Mengandung minyak menguap, kreosot dalam alcohol
Untuk cairan-cairan seperti minyak menguap, kreosot atau alcohol yang akan bereaksi dengan gelatinnya hingga rusak

atau meleleh, harus diencerkan terlebih dahulu dengan minyak lemak sampai kadarnya dibawah 40%.

4. Penyimpanan yang salah

Ditempat lembab, cangkang menjadi lunak dan lengket serta sukar dibuka karena kapsul tersebut menyerap air dari udara yang lembab tersebut. Ditempat terlalu kering, kapsul akan kehilangan air sehingga menjadi rapuh dan mudah pecah.

Mengingat sifat kapsul tersebut maka sebaiknya kapsul disimpan:

- a. Dalam ruang yang tidak terlalu lembab atau dingin kering
- b. Dalam botol gelas tertutup rapat dan diberi silica
- c. Dalam wadah plastik yang diberi pengering
- d. Dalam blitser atau strip aluminium foil

9. SYARAT-SYARAT KAPSUL/EVALUASI/PENGUJIAN SEDIAAN KAPSUL

Tujuannya adalah untuk memastikan mutu kapsul yang telah dibuat yang sudah sesuai dengan persyaratan atau belum.

Beberapa persyaratan yang harus dipenuhi menurut FI ed.

III yaitu:

1. Keseragaman Bobot (FI ed . III) atau keseragaman bobot (FI ed. IV)
 - a. Untuk kelompok kapsul yang berisi bahan padat
 - Timbang 20 kapsul sekaligus, kemudian timbang lagi satu per satu dan catat bobotnya
 - Keluarkan semua isi kapsul, timbang seluruh bagian cangkang kapsul
 - Hitung bobot isi tiap kapsul dan hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul
 - Kapsul ini memenuhi syarat FI jika perbedaan dalam persenn bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata tiap isi kapsul tidak boleh lebih dari yang ditetapkan dalam kolom A dan untuk setiap 2 kapsul terhadap bobot rata-rata ditetapkan dalam kolom B.

Bobot rata-rata isi tiap kapsul	Perbedaan bobot isi kapsul (%)	
	A	B
≤ 120 mg	10	20
≥ 120 mg	7.5	15

b. Untuk kelompok kapsul yang berisi bahan cair atau setengah padat atau pasta atau salep

- Timbang 10 kapsul sekaligus kemudian timbang lagi satu persatu
- keluarkan semua isi kapsul, cuci cangkang kapsul dengan eter, buang cairan cucian dan biarkan hingga tak berbau eter lagi
- Timbang seluruh bagian cangkang kapsul
- Hitung bobot isi kapsul dan bobot rata-rata tiap kapsul
- Kapsul ini memenuhi syarat FI jika perbedaan dalam persen bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata tiap isi kapsul tidak lebih dari 7.5%

2. Waktu Hancur

Waktu hancur ditentukan dengan suatu alat yang disebut disintegrator tester yang terdiri atas:

- a. Lima buah tabung yang transparan dengan ukuran panjang 80-100 mm, diameter dalam 28 mm, diameter luar 30 mm. Ujung bawah dilengkapi kawat kasa tahan karat dengan lubang yang sesuai pengayak No. 4.
- b. Bak berisi air dengan suhu 36°-38°C sebanyak 100 ml dengan kedalaman tidak kurang dari 15 cm sehingga dapat dinaik turunkan secara teratur. Kedalaman kawat kasa pada posisi tertinggi berada tepat diatas permukaan air dan kedalaman terendah mulut keranjang berada tepat dibawah permukaan air.

CARA PENGUJIAN WAKTU HANCUR

- a. Masukkan 5 buah kapsul kedalam keranjang (setiap tabung untuk 1 kapsul)
- b. Naik turunkan keranjang secara teratur sebanyak 30 kali setiap menit

- c. Kapsul dinyatakan hancur bila sudah tidak ada lagi bagian kapsul yang tertinggal diatas kasa
- d. Waktu hancur kapsul yang paling lama hancur diantara kelima kapsul itu dinyatakan sebagai waktu hancur kapsul yang bersangkutan
- e. Kapsul memenuhi syarat FI jika waktu hancurnya tidak lebih dari 15 menit

Uji Waktu Hancur

Dilakukan untuk menguji kapsul keras maupun kapsul lunak. Waktu hancur perlu ditentukan untuk mengetahui waktu yang diperlukan oleh kapsul yang bersangkutan untuk hancur menjadi butiran-butiran bebas yang tidak terikat oleh satu bentuk.

Menurut FI IV, untuk melakukan uji waktu hancur digunakan alat yang dikenal dengan nama Desintegration Tester.



Uji Disolusi

Dilakukan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi. Alat untuk menguji disolusi ini dinamakan Disolution Tester

Persyaratan disolusi tidak berlaku untuk kapsul gelatin lunak kecuali bila dinyatakan dalam masing-masing monografi.



I. PERHITUNGAN KAPSUL

R/ Obat A 20 mg
 Obat B 55 mg

1. Menentukan ukuran kapsul

Cangkang kapsul yang digunakan untuk manusia tersedia dalam ukuran 000,0, 1, 2, 3, 4 dan 5 dengan 000 merupakan ukuran terbesar dan 5 merupakan ukuran terkecil. Tabel di bawah ini dapat digunakan untuk menentukan ukuran kapsul yang diperlukan untuk setiap jumlah serbuk tertentu.

Ukuran Kapsul	Perkiraan Volume	Perkiraan Jumlah Serbuk
000	1.4 ml	0.43 - 1.8 g
00	0.95 ml	0.39 - 1.3 g
0	0.68 ml	325 - 900 mg
1	0.5 ml	227 - 650 mg
2	0.37 ml	200 - 520 mg
3	0.3 ml	120 - 390 mg
4	0.21 ml	100 - 260 mg
5	0.13 ml	65 - 130 mg

Pada banyak kasus, jumlah obat dalam setiap kapsul tidak akan menjadi faktor penentu dalam pemilihan ukuran kapsul karena kebanyakan obat tersebut dosisnya kecil. Jika mempertimbangkan kenyamanan pasien, ukuran kapsul 0 sampai 3 dianggap sesuai karena cukup kecil untuk ditelan dengan mudah tetapi tidak terlalu kecil sehingga sulit digunakan oleh pasien.

2. Menghitung kebutuhan pengencer

Pada sebagian besar kasus, suatu pengencer harus ditambahkan agar kapsul terisi sempurna. Untuk menyiapkan kapsul dengan benar, penting dilakukan penentuan volume serbuk pengencer yang setara dengan volume serbuk obat atau eksipien yang diperlukan.

- A. Timbang satu kapsul yang diisi dengan masing-masing obat dan pengencer

Ketika menimbang kapsul hanya isi kapsul yang harus ditimbang dan bukan cangkang kapsulnya. Dengan menggunakan contoh resep diasumsikan sebagai berikut:

Kapsul ukuran 1 yang penuh dengan obat A ditimbang 620 mg

Kapsul ukuran 1 yang penuh dengan obat B ditimbang 470 mg

Kapsul ukuran 1 yang penuh dengan pengencer ditimbang 330 mg

- B. Hitung penggantian pengencer untuk setiap bahan. Penggantian pengencer dihitung dengan mengatur perbandingan bobot masing-masing bahan terhadap bobot pengencer dibandingkan dengan bobot obat pada setiap kapsul yang diresepkan sebagai berikut:

$$\frac{620 \text{ mg}}{330 \text{ mg}} = \frac{20 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 10.65 \text{ mg}$$

$$\frac{470 \text{ mg}}{330 \text{ mg}} = \frac{55 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 38.62 \text{ mg}$$

$$\text{Total} = 10.65 \text{ mg} + 38.62 \text{ mg} = 49.27 \text{ mg}$$

20 mg obat A menggantikan 10.65 mg pengencer dan 55 mg obat B menggantikan 38.62 mg pengencer. Dengan demikian 49.27 mg pengencer total digantikan.

- C. Hitung jumlah pengencer yang diperlukan per kapsul.
Jumlah pengencer yang diperlukan per kapsul adalah bobot kapsul yang penuh berisi pengencer dikurangi bobot pengencer yang digantikan.

$$330 \text{ mg} - 49.7 \text{ mg} = 280.73 \text{ mg pengencer per kapsul}$$

3. Tentukan bobot total setiap kapsul

Penentuan bobot setiap kapsul cukup dilakukan dengan menambahkan bobot setiap bahan per kapsul. Penggantian pengencer tidak boleh keliru dengan bobot bahan yang sebenarnya. Pada contoh resep, setiap kapsul harus mengandung 20 mg obat A dan 55 mg obat B bukan 10.65 mg obat A dan 38.62 mg obat B.

$$20 \text{ mg} + 55 \text{ mg} + 280.73 \text{ mg} = 355.73 \text{ mg campuran seruk dalam setiap kapsul.}$$

4. Hitung jumlah total setiap bahan yang diperlukan untuk memenuhi resep

Kalikan jumlah setiap bahan dengan jumlah kapsul yang akan disiapkan.

Untuk mengantisipasi beberapa bahan yang terbuang dalam proses pengisian mungkin perlu untuk menghitung kapsul ekstra. Biasanya dengan menghitung 2 kapsul ekstra akan cukup untuk menggantikan serbuk yang hilang. Namun, hal ini mungkin tidak dapat dilakukan jika resep tersebut mencakup suatu zat yang diawasi yang harus dibuat inventori, jumlah setiap bahan yang dihitung kemudian ditimbang dan dicampur sampai homogeny.

$$\text{Obat A} = 20 \text{ mg} / 1 \text{ kapsul} \times 22 \text{ kapsul} = 440 \text{ mg}$$

$$\text{Obat B} = 55 \text{ mg} / 1 \text{ kapsul} \times 22 \text{ kapsul} \times 1 \text{ g} / 1000 \text{ mg} = 1.21 \text{ g}$$

$$\text{Pengencer} = 280.73 \text{ mg} / 1 \text{ kapsul} \times 22 \text{ kapsul} \times 1 \text{ g} / 1000 \text{ mg} = 6.18 \text{ g}$$

5. Isi dan timbang setiap kapsul
 Setiap cangkang kapsul diisi dengan campuran serbuk dan ditimbang untuk memastikan bahwa jumlah obat yang diresepkan terkandung dalam setiap kapsul.

CONTOH SOAL

Seorang Apoteker perlu menyiapkan 50 kapsul, masing-masing mengandung 4 mg estriol dan 1 mg estradiol. Kapsul ukuran 3 dipilih untuk resep tersebut dan kapsul terpisah diisi dengan setiap obat dan laktosa. Bobot isi setiap kapsul adalah sebagai berikut :

Estriol = 250 mg, estradiol = 190 mg dan laktosa = 320 mg

- A. Berapa banyak setiap bahan yang akan diperlukan untuk menyiapkan resep ini? (tidak perlu menghitung kapsul ekstra)
 Penggantian laktosa:

Estriol :

$$\frac{250 \text{ mg}}{320 \text{ mg}} = \frac{4 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 5.12 \text{ mg laktosa}$$

Estradiol :

$$\frac{190 \text{ mg}}{320 \text{ mg}} = \frac{1 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 1.68 \text{ mg laktosa}$$

Jumlah total laktosa yang digantikan :

$$5.12 \text{ mg} + 1.68 \text{ mg} = 6.8 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah laktosa per kapsul} = 320 \text{ mg} - 6.8 \text{ mg} = 313.2 \text{ mg}$$

$$4 \text{ mg estriol} / 1 \text{ kapsul} \times 50 \text{ kapsul} = 200 \text{ mg estriol}$$

$$1 \text{ mg estradiol} / 1 \text{ kapsul} \times 50 \text{ kapsul} = 50 \text{ mg estradiol}$$

$$313.2 \text{ mg laktosa} / 1 \text{ kapsul} \times 50 \text{ kapsul} \times 1 \text{ g} / 1000 \text{ mg} = 15.66 \text{ g laktosa}$$

B. Berapa bobot yang harus ditimbang untuk setiap kapsul ?

$$4 \text{ mg} + 1 \text{ mg} + 313.2 \text{ mg} = 318.2 \text{ mg}$$

DAFTAR PUSTAKA

- Jones, D. 2008. Fast Track Pharmaceuics-Dosage Form and Design. The Pharmaceutical Press: London, UK.
- Lachman, L. dkk. 1989. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III jilid 3. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.
- Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Syamsuni, H. 2005. Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- Ansel, HC. Prince, SJ. 2004. Pharmaceutical Calculations: The Pharmaceutic's Handbook. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.

B A B V

S U P O S I T O R I A

Supositoria adalah sediaan padat yang cara pemakaiannya dimasukkan pada lubang/celah tubuh seperti rectum, vagina, dan uretra yang dapat melunak, melarut, dan meleleh pada suhu tubuh (37°C) yang dapat memberikan efek lokal ataupun sistemik.

1. KEUNTUNGAN SUPOSITORIA

- a. Bentuk sediaan rektal mungkin digunakan untuk memberikan efek lokal untuk pengobatan infeksi dan peradangan, misalnya wasir.
- b. Bentuk sediaan rektal digunakan untuk meringankan sembelit atau untuk membersihkan usus sebelum operasi.
- c. Bentuk sediaan rektal dapat digunakan untuk memberikan efek sistemik, dimana penyerapan obat secara oral dapat mengiritasi lambung dan tidak dianjurkan.
- d. Bentuk sediaan rektal dapat digunakan untuk memberikan efek lokal dalam pengobatan usus besar, misalnya kolitis dan ulseratif.
- e. Dengan mengikuti nasihat dari apoteker, penggunaan bentuk sediaan rektal dan vagina dapat dilakukan dengan mudah oleh pasien.

2. KERUGIAN SUPOSITORIA

- a. Dinding membran diluputi suatu lapisan mukosa yang relatif konstan yang dapat bertindak sebagai mekanik untuk jalannya obat melalui pori-pori.
- b. Dosis obat yang digunakan melalui rektum mungkin lebih besar atau lebih kecil daripada yang dipakai secara oral tergantung pada faktor-faktor keadaan tubuh pasien. Sifat

fisika kimia obat dari kemampuan obat melewati penghalang fisiologis, untuk diabsorpsi dan sifat basis supositoria yang dimaksudkan untuk obat-obat sistemik dan efek lokal umumnya terjadi dengan bentuk/waktu setengah jam sampai sedikit 4 jam.

- c. Harus dalam kondisi penyimpanan yang tepat dan kering, dingin dan dilindungi dari cahaya, bebas udara, disimpan dalam bentuk terpasang tidak sebagai untuk memperpanjang stabilitasnya
- d. Di negara-negara tertentu khususnya Amerika dan Inggris bentuk sediaan rektal kurang dikenal khususnya untuk pengobatan sistemik, dimana hal ini berbeda dengan di Eropa. Petunjuk dari ahlinya dibutuhkan dalam pemberian bentuk sediaan ini penyerapan bahan obat dari rektum berlangsung lambat. Pemberian rektal dari bahan obat dapat menghasilkan efek samping lokal dan pembuatan supositoria di industri lebih sulit daripada bentuk rektum lainnya.
- e. Ketika bahan obat diberi dalam bentuk supositoria, mereka diabsorpsi secara lambat dan menghasilkan aksi terapeutik setelah waktu yang lama.

3. JENIS-JENIS SUPOSITORIA

1. Supositoria Rektal

Berbentuk silindris dan kedua ujungnya tajam, peluru, torpedo, dan berjari-jari kecil. Ukuran panjangnya \pm 32 (1.5 Inchi). Amerika menetapkan beratnya 2 gram untuk orang dewasa bila oleum cacao yang digunakan sebagai basis. Sedangkan untuk bayi dan anak-anak ukuran dan beratnya $\frac{1}{2}$ dari ukuran dari berat orang dewasa.

2. Supositoria Vagina

Berbentuk bola lonjong atau seperti kerucut sesuai dengan kompendik resmi beratnya 5 gram apabila basisnya oleum cacao. Tergantung pada jenis basis untuk vagina ini berbeda-beda.

3. Supositoria Uretra

Bentuknya ramping seperti pensil. Gunanya untuk dimasukkan ke dalam saluran urin pria atau wanita. Supositoria untuk saluran urin pria bergaris tengah 3-6mm dengan panjang \pm 140 mm walaupun ukuran isi bervariasi. Apabila basisnya dari oleum cacao maka beratnya \pm 4 gram supositoria untuk saluran urin wanita panjang dan beratnya $\frac{1}{2}$ dari ukuran untuk pria, panjangnya \pm 70 mm dari beratnya 2 gram jika menggunakan oleum cacao.

4. BASIS SUPOSITORIA

A. Lemak dan massa jenis lemak terdiri dari:

1. Lemak coklat

Bersifat netral secara kimia dan fisiologis serta banyak digunakan, mengingot suhu leburnya (31-34°C).

2. Lemak keras

Banyak dicantumkan dalam farmakope sebagai massa supositoria yang telah mendekati sifat ideal basis supositoria.

B. Massa melebur pada suhu tinggi dan larut air (polietilenglikol)

Polietilenglikol yang melebur di atas suhu tubuh harus larut dalam usus. Akan tetapi orang dewasa hanya memiliki 1-2 mL cairan usus yang terdistribusi diatas 16-20 cm panjang rektum. Untuk melarutkan supositoria seperti itu dapat dilakukan oleh sejumlah cairan, melalui gaya osmotik, meskipun memerlukan waktu yang cukup panjang.

C. Massa elastis larut air (gliserol-gelatin)

Ke dalam kelompok ini termasuk gliserin-gelatin elastis. Pada suhu kamar bentuknya baik dan mencair pada suhu tubuh. Keuntungannya adalah melarut dengan cepat pada cairan rektum. Kerugiannya bahwa supositoria khusus dengan konsentrasi gliserol yang rendah merupakan media pertumbuhan yang baik bagi bakteri.

5. SYARAT BASIS SUPOSITORIA

1. Telah mencapai keseimbangan kristalinasi, dimana sebagian besar komponen mencair pada temperatur rektal 36°C, tetapi basis dengan kisaran leleh lebih tinggi dapat digunakan untuk campuran eutektikum, penambahan minyak-minyak, balsam-balsam, serta supositoria yang digunakan pada iklim tropis.
2. Secara keseluruhan basis tidak toksik dan tidak mengiritasi pada jaringan yang peka dan jaringan yang meradang.
3. Dapat bercampur dengan berbagai jenis obat.
4. Basis supositoria tidak mempunyai bentuk metastabil.
5. Basis supositoria tersebut menyusut secukupnya pada pendinginan, sehingga dapat dilepaskan dari cetakan tanpa menggunakan pelumas cetakan.
6. Basis supositoria tersebut tidak merangsang.
7. Basis supositoria tersebut mempunyai sifat mambasahi dan mengemulsi.
8. Angka air tinggi, maksudnya persentasi air yang tinggi dapat dimasukkan ke dalamnya.
9. Basis supositoria tersebut stabil pada penyimpanan, maksudnya warna, bau atau pola penglepasan obat tidak berubah.
10. Supositoria dapat dibuat dengan mencetak dengan tangan, mesin, kompresi, atau ekstrusi.

Jika basis tersebut berlemak, maka mempunyai sifat tambahan yaitu:

- a. Angka asam dibawah 0.2
- b. Angka penyabunan berkisar dari 200 sampai 245
- c. Angka iod kurang dari 7
- d. Interval antara titik leleh dan titik memadat kecil atau kurva SFI tajam.

SYARAT BASIS SUPOSITORIA

1. Secara fisiologis netral (tidak menimbulkan rangsangan pada usus)
2. Secara kimia netral (tidak tersatukan dengan bahan obat)
3. Tanpa alotropisme (modifikasi yang tidak stabil)
4. Interval yang rendah antara titik lebur dan titik beku
5. Interval yang rendah antara titik lebur mengalir dengan titik lebur jernih
6. Viskositas yang memadai (mampu mengurangi sedimentasi bahan yang tersuspensi)
7. Supositoria sebaiknya melebur dalam beberapa menit pada suhu tubuh atau melarut
8. Pembebasan dan reasorpsi obat yang baik
9. Daya tahan dan daya penyimpanan yang baik (tanpa ketengikan, pewarnaan, pengerasan)
10. Daya serap terhadap cairan lipofil dan hidrofil

6. METODE PEMBUATAN SUPOSITORIA

1. Pembuatan dengan cara mencetak
Pada dasarnya langkah-langkah dalam metode pencetakan adalah sebagai berikut:
 - a. melebur basis,
 - b. mencampurkan bahan obat yang diinginkan,
 - c. menuang hasil leburan ke dalam cetakan,
 - d. membiarkan leburan dingin dan mengental menjadi supositoria dan
 - e. melepaskan supositoria dari cetakan, dimana yang menggunakan basis oleum cacao, gliserin, gelatin, polietilenglikol dan banyak basis suppositoria lainnya cocok dibuat dengan cara mencetak.
2. Pembuatan dengan cara kompresi
Supositoria dapat juga dibuat dengan cara menekan massa yang terdiri dari campuran basis dengan bahan obatnya dalam cetakan khusus memakai alat/mesin pembuatan supositoria. Dalam pembuatan dengan cara kompresi dalam

cetakan, basis supositoria dan bahan lainnya dalam formula dicampurkan/diaduk dengan baik, pengerasan pada proses tersebut menjadikan supositoria lunak seperti kentalnya pasta.

3. Pembuatan dengan cara menggulung dan membentuk dengan tangan

Dengan terdapatnya cetakan supositoria dalam macam-macam ukuran dan bentuk, pengolahan suppositoria dengan tangan oleh ahli farmasi sekarang rasanya hampir tidak pernah dilakukan. Namun demikian, melinting dan membentuk suppositoria dengan tangan merupakan bagian dari sejarah seni para ahli farmasi.

7. MASALAH-MASALAH DALAM SUPOSITORIA

1. Air dalam suppositoria

Penggunaan air sebagai pelarut untuk mencampurkan zat-zat dalam basis supositoria harus dihindari untuk alasan berikut:

- a. Air mempercepat oksidasi lemak
- b. Jika air menguap zat-zat yang terlarut akan membentuk Kristal
- c. Kecuali jika air berada dalam jumlah yang lebih tinggi dari yang dibutuhkan untuk melarutkan obat, air mempunyai nilai kecil dalam membantu absorpsi obat
- d. Kecuali antara bahan-bahan yang terdapat dalam suppositoria tampaknya lebih sering terjadi dengan adanya air
- e. Pemasukan air atau zat lain yang dapat dikontaminasi oleh pertumbuhan bakteri dan fungi

2. Higroskopis

Supositoria gelatin yang mengandung gliserin kehilangan lembab oleh penguapan dalam iklim kering dan mengabsorpsi lembab dalam kondisi kelembaban yang tinggi. Basis polietilenglikol juga higroskopis.

3. Ketidakcampuran
Basis-basis polietilenglikol ternyata tidak dapat bercampur dengan garam-garam perak, asam tanat, aminopirin, kinin, aspirin, benzokain, dan sulfonamid.
4. Viskositas
Viskositas massa supositoria yang mencair adalah penting dalam pembuatan supositoria dan perilakunya dalam rektum setelah mencair.
5. Kerapuhan
Pecahnya supositoria yang dibuat dengan basis-basis seperti lemak coklat seringkali disebabkan oleh pendinginan yang cepat (pendinginan tiba-tiba) dari basis yang mencair dalam suatu cetakan yang sangat dingin.
6. Kerapatan
Jika volume penyusutan terjadi dalam cetakan selama pendinginan, penambahan pengganti harus dibuat untuk mendapatkan berat supositoria yang tepat.
7. Penyusutan volume
Penyusutan dapat dihilangkan dengan menuangkan massa sedikit di atas temperatur yang sama.
8. Pelumas atau zat penganan dari cetakan
Supositoria yang sukar dilepaskan dari cetakan memerlukan berbagai pelumas cetakan atau zat-zat penganan dari cetakan harus digunakan untuk menanggulangi kesulitan ini.
9. Faktor penggantian dosis
Jumlah basis yang diganti oleh bahan-bahan aktif dalam formulasi supositoria dapat dihitung. Faktor pengganti f diturunkan dari persamaan berikut:

$$f = \frac{100 (E - G)}{(G)(x)}$$

Dimana: E: bobot basis supositoria murni
G: bobot supositoria dengan bahan aktif x%

10. Pengawasan bobot dan volume yang tergantung pada:
 - a. konsentrasinya dalam massa tersebut,
 - b. volume ruang cetakan,
 - c. bobot jenis basis tersebut,
 - d. variasi volume antara cetakan mesin cetak yang baik,
 - e. variasi bobot antara supositoria.
11. Ketengikan dan antioksidan
Ketengikan disebabkan oleh antioksidan dan penguraian berturut-turut dari lemak tidak jenuh menjadi aldehid jenuh dan tidak jenuh, berbagai keton dan asam yang mempunyai bau kuat dan tidak menyenangkan.

8. EVALUASI SUPOSITORIA

1. Uji kisaran leleh
Uji ini merupakan suatu ukuran waktu yang diperlukan supositoria untuk meleleh sempurna bila dicelupkan dalam penangas air dengan temperatur tetap (37,5°C).
2. Uji pencairan atau uji waktu melunak dari supositoria rektal
Uji tersebut terdiri dari pipa U yang sebagian dicelupkan ke dalam penangas air yang bertemperatur konstan. Penyempitan pada satu sisi menahan supositoria tersebut pada tempatnya dalam pipa. Sebuah batangan dari kaca ditempatkan di bagian atas supositoria dan waktu yang diperlukan batangan untuk melewati supositoria sampai penyempitan tersebut dicatat sebagai waktu melunak.
3. Uji kehancuran
Uji ini untuk mengukur keregasan atau kerapuhan supositoria. Alat yang digunakan untuk uji tersebut terdiri atas suatu ruang berdinding rangkap, dimana supositoria yang diuji ditempatkan. Air pada suhu 37°C dipompa melewati dinding rangkap ruang tersebut dan supositoria diisikan ke dalam dinding yang kering, menopang lempeng dimana suatu batang dilekatkan.

4. Uji disolusi

Pengukuran laju pelepasan obat dari supositoria secara *in vitro* selalu mengalami kesulitan karena adanya pelelehan, perubahan bentuk dan dispersi dari medium disolusi. Pengujian awal dilakukan dengan penetapan biasa dalam gelas piala yang mengandung suatu medium.

5. Uji penampilan

Pengujian ini dilakukan dengan memotong supositoria yang telah jadi secara memanjang dan dilakukan pengamatan secara visual bagian/sisi dalam dan luar dari masing-masing supositoria dan tampaknya harus homogen.

9. PENGGUNAAN SUPOSITORIA

1. Supositoria rektal

Supositoria rektal dimaksudkan untuk kerja lokal dan paling sering digunakan untuk menghilangkan konstipasi dan rasa sakit, iritasi, rasa gatal, dan radang sehubungan dengan wasir atau kondisi anorektal lainnya. Supositoria antiwasir seringkali mengandung sejumlah zat, termasuk anestetik lokal, vasokonstriktor, adstrigen, analgetik, pelunak yang menyejukkan dan zat pelindung. Supositoria laksatif yang terkenal adalah gliserin, yang menyebabkan laksasi (pencabar) karena iritasi lokal dari membran mukosa. Contoh lain, supositoria rektum adalah aminofilin, aspirin, dan klorpromazin.

2. Supositoria vagina

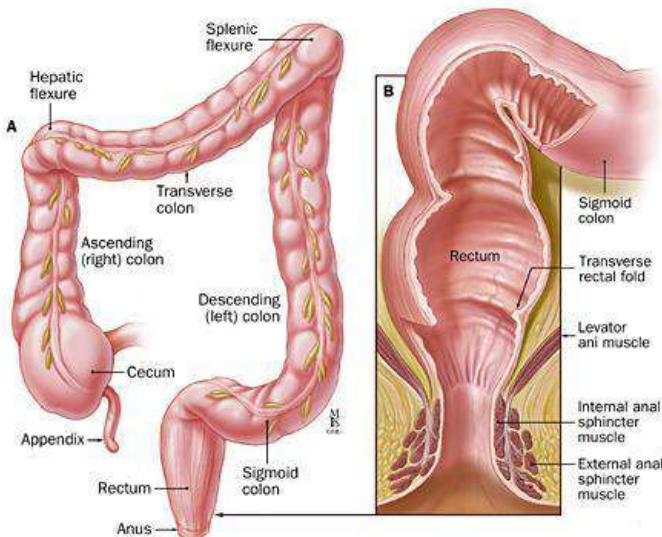
Supositoria vagina yang dimaksudkan untuk efek lokal digunakan terutama sebagai antiseptik pada *hygiene* wanita dan sebagai zat khusus untuk mengurangi dan menyerang penyebab penyakit (bakteri patogen). Obat-obat yang umum digunakan adalah trikomonasiida vaginalis candida (*monilia*) albicans dan mikroorganisme lainnya.

Di antara zat antiinfeksi dalam peradangan sediaan vagina yaitu kandidisin dan nifuroksin (antifungi), 9-aminiakridin, nitrofurazon, sulfonamid (antibakteri) dan furazolidon serta metromidazol (antitrikomonas).

3. Suppositoria uretra

Suppositoria uretra biasa digunakan sebagai antibakteri dan sebagai anestetik lokal untuk pengujian uretra.

Anatomi Rektum



Gambar 1. Anatomi Rektum (Anatomi dan Fisiologi Edisi IV)

10. ANATOMI REKTUM

Rektum manusia panjangnya \pm 15-20 cm. Pada waktu isi kolon kosong, rektum hanya berisi 2-3 mL cairan mukosa yang inert. Dalam keadaan istirahat, rektum tidak ada gerakan, tidak ada vili dan mikrofilia pada mukosa rektum. Akan tetapi, terdapat vaskularisasi yang berlebihan dari bagian submukosa dinding rektum dengan darah dan kelenjar portal. Adapun faktor-faktor fisiologis yang mempengaruhi absorpsi obat dari rektum yaitu:

KANDUNGAN KOLON

Apabila diinginkan efek sistemik dari supositoria yang mengandung obat absorpsi yang lebih besar lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong dari pada rektum yang digelembungkan oleh feses. Ternyata obat lebih mungkin berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang mengabsorpsi ketika tidak ada feses. Oleh karena itu, bila diinginkan suatu enema untuk pengosongan dapat digunakan dan dimungkinkan penggunaannya sebelum penggunaan supositoria dengan obat yang diabsorpsi.

JALUR SIRKULASI

Obat yang diabsorpsi melalui rektum, tidak seperti yang diabsorpsi setelah pemberian secara oral, tidak melalui sirkulasi portal, dengan cara demikian obat dimungkinkan untuk tidak dihancurkan dalam hati untuk memperoleh efek sistemik. Pembuluh hemoroid bagian bawah yang mengelilingi kolon menerima obat yang diabsorpsi. Lalu mulai mengedarkanya ke seluruh tubuh tanpa melalui hati

pH

Karena tidak adanya kemampuan mendapar dari cairan rektum maka cairan rektum pada dasarnya mempunyai pH 7-8 dan kemampuan mendapar tidak ada, maka bentuk obat yang digunakan lazimnya secara kimia tidak berubah oleh lingkungan rektum.

AKSI LOKAL DAN AKSI SISTEMIK

1. Aksi Lokal

Begitu dimasukkan, basis supositoria meleleh, melunak atau melarut menyebarkan bahan obat yang dibawanya ke jaringan-jaringan di daerah tersebut. Obat ini dimaksudkan untuk ditahan ke dalam ruang tersebut dan memberikan efek kerja lokal. Umumnya tidak diabsorpsi, misalnya obat-obat

yang wasir, anestetik lokal dan antiseptic. Basis-basis yang digunakan untuk obat ini sebenarnya tidak diabsorpsi, lambat meleleh dan lambat melepaskan obat.

2. Aksi Sistemik

Untuk efek sistemik, membran mukosa rektum dan vagina memungkinkan absorpsi dari kebanyakan obat yang dapat larut.

11. CONTOH FORMULA

R/ Benzokain 0,500
Theophyllin 0,500
Dasar Supp q.s
m.f. supp.d.t.d No.III
f I dd supp I

Pro: Tn. Jalal

- Pemilihan dasar suppositoria = Oleum Cacao
- Berat 1 suppositoria = 3 gr
- Perhitungan Bahan

Penimbangan Bahan Untuk 1 Suppositoria

Benzocain: 500 mg
Theophyllin: 500 mg
Oleum Cacao q.s

$$= 3000 - (500+500)$$

$$= 2000 \text{ mg}$$

Berat total suppositoria: = 3000 mg

Penimbangan Bahan Untuk 3 Suppositoria

Benzocain: 500 mg x 3 = 1500 mg

Theophyllin: 500 mg x 3 = 1500 mg

Oleum Cacao q.s.

$$= (3 \times 3000) - (1500 + 1500)$$

$$= 6000 \text{ mg}$$

Cara pembuatan

- a. Seluruh bahan ditimbang.
- b. Gerus homogen benzokain dan theophylin dalam lumpang.
- c. Sediakan air dengan suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ dalam beaker glass sebagai waterbath buatan.
- d. Larutkan Oleum Cacao yang telah ditimbang di cawan perselen dengan meletakkannya diatas waterbath buatan. Dasar cawan harus mengenai air. Diatur agar suhu dari waterbath tetap $\pm 40^{\circ}\text{C}$.
- e. Setelah Oleum Cacao melarut sempurna maka tambahkan campuran benzokain dengan theophylin yang telah digerus homogen kedalam cawan, aduk rata hingga homogen.
- f. Masukkan semua campuran tersebut kedalam cetakan supositoria yang telah dilapisi dengan paraffin dengan bantuan jarum/kawat.
- g. Dinginkan dalam lemari pendingin selama 15 menit.

Evaluasi Supositoria

1. Keseragaman Bobot

Caranya : 1. Timbang 4 supositoria (A).

2. Hitung bobot rata-rata = $A/4 = B$

3. Timbang satu persatu (C)

Syarat : Penyimpangan beratnya tidak boleh lebih besar dari 5 - 10%

Rumus penyimpangan: $= (B-C) / B \times 100\% = \dots\%$

Bobot 4 supositoria $= 12,042 \text{ gram (A)}$

Bobot rata-rata $= 12,042 \text{ gram}/4 = 3,01 \text{ gram (B)}$

Bobot supositoria ©:

- a. 2.933 g
- b. 2.963 g
- c. 2.994 g
- d. 3.00 g

Penyimpangan:

$$(B - C)/B \times 100\%$$

- a. $(3.01 - 2.933)/ 3.01 \times 100\% = 3.203\%$
- b. $(3.01 - 2.963)/ 3.01 \times 100\% = 1.56\%$
- c. $(3.01 - 2.994)/ 3.01 \times 100\% = 0.53\%$
- d. $(3.01 - 3.00)/ 3.01 \times 100\% = 0.033\%$

Kesimpulan: memenuhi syarat

Penentuan homogenitas

Menggunakan objek glass. Oleskan sediaan supositoria diatas objek glass, kemudian tutup dengan objek glass lainnya. Amati apakah sediaan tersebut homogen atau tidak.

Pada pembuatan supositoria dikenal dengan adanya istilah nilai tukar untuk pembuatan dengan basis oleum cacao. Nilai tukar dimaksudkan untk mengetahui berat lemak coklat yang mempunyai besar volume yang sama dengan 1 gram obat (Anief, 2004).

Karena itu dalam penimbangan seharusnya tidak dilakukan satu persatu, tapi dihitung nilai tukar zat aktif untuk mencari kebutuhan oleum cacao yang diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Jones, D. 2008. Fast Track Pharmaceuics-Dosage Form and Design. The Pharmaceutical Press: London, UK.
- Lachman, L. dkk. 1989. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III jilid 3. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.
- Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta

BIODATA



Robert Tungadi, S.Si., M.Si., Apt, dilahirkan di Ujung Pandang pada tanggal 25 Oktober 1976. Setelah menyelesaikan pendidikan di SD (1989), SMP (1992) dan SMA (1995) kemudian melanjutkan di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin (UNHAS) hingga memperoleh gelar Sarjana Sains pada tahun 2000 kemudian melanjutkan pendidikan profesi Apoteker di UNHAS dan berhasil memperoleh gelar Apt pada tahun 2001. Setelah itu, pada tahun 2006 melanjutkan pendidikan S2 di Pascasarjana UNHAS dan berhasil memperoleh gelar Master Sains pada tahun 2008. Sementara ini sedang melanjutkan studi S3 di *RWTH Aachen University*, Jerman dalam bidang *Nanomedicines and Theranostics*. Pada bulan Desember 2008 berhasil lulus seleksi pengangkatan dosen farmasi di Universitas Negeri Gorontalo (UNG). Sejak itu menjadi dosen di Fakultas Olahraga dan Kesehatan (FOK), Jurusan Farmasi dalam bidang kompetensi Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Sejak tahun 2009 menduduki berbagai jabatan struktural di Jurusan Farmasi, FOK, UNG, antara lain Kepala Laboratorium Farmasetika (2009 - 2010) dan Sekretaris Jurusan Farmasi (2010 - 2012) dan (2014 - 2016) serta Reviewer Internal UNG untuk Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) (2012 - 2016). Karya tulis atau jurnal ilmiah yang telah diterbitkan antara lain :

- Percepatan Penyembuhan Luka Oleh Krim Ikan Gabus Terhadap Luka Kulit Kelinci Secara Histopatologi (Jurnal Kefarmasian Indonesia, Universitas Pancasila Press, Jakarta, 2011)
- The Effect of Penetrant Enhancer Combination towards The Diffusion Rate of Snakehead Fish Cream In Vitro and Vivo (International Journal of PharmTech Research, 2016)
- Evaluation Of Physical Stability And Antibacterial Properties Of Snakehead Fish Cream Containing Immunoglobulin (International Journal of ChemTech Research, Februari, 2017)
- Characterization And Physical Stability Evaluation Of Snakehead Fish Powder Nanoemulsion (International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Juni 2017)
- Teknologi Sediaan Liquida dan Semisolida (CV. Sagung Seto Press, Jakarta, 2014)
- Teknologi Sediaan Steril (CV. Sagung Seto Press, Jakarta, 2017)
- Teknologi Sediaan Solida (CV. Wade Group, Jawa Timur, 2018)

Adapun Paten Hak Kekayaan Intelektual (HKI) yang sudah dimiliki adalah :


- Krim Ikan Gabus (Desember 2010)
- Susu Jagung Gorontalo (Sujago[®]) (November 2013)


TEKNOLOGI SEDIAAN SOLIDA

Buku Teknologi Sediaan Solida ini merupakan buku yang berisi penjelasan tentang bentuk bentuk sediaan obat padat seperti serbuk, tablet, kapsul dan supositoria. Adapun pendekatan umum yang digunakan sebelum merancang suatu sediaan obat adalah dari segi teknologi formulasi yaitu studi pre-formulasi mengenai zat aktif obat dan bahan-bahan tambahan obat yang akan digunakan dalam memformulasi dalam bentuk sediaan tertentu. Hal ini sangat penting diperhatikan untuk menjaga mutu dan keamanan sediaan obat yang sudah beredar di pasaran.

Kebanyakan sediaan obat sebelum dirancang dalam bentuk sediaan tertentu pada umumnya berupa serbuk. Serbuk merupakan bentuk sediaan yang paling sering digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan terutama untuk bayi dan anak-anak yang belum bisa menelan tablet atau kapsul. Dari bentuk sediaan serbuk inilah kemudian dirancang dalam bentuk sediaan tablet, kapsul dan lain-lain. Oleh karena itu, sangat perlunya studi pre-formulasi dalam merancang sediaan obat dimana serbuk ini juga bisa dibuat sebagai salah satu bentuk sediaan serbuk effervesen yang merupakan minuman penyegar bagi tubuh. Dalam bab serbuk ini dipelajari tentang studi pre-formulasi dan masalah masalah yang biasa terjadi dalam membuat sediaan serbuk beserta cara penanganannya. Di samping itu, dipelajari juga cara pembungkusan serbuk yang baik dan benar beserta sistem penyimpanan untuk serbuk-serbuk tertentu berdasarkan sifat fisika kimia dari serbuk itu sendiri.


Sediaan tablet merupakan sediaan yang harus menjadi perhatian utama dalam merancang sediaan tablet yang baik karena dalam sediaan tablet ini mempunyai banyak faktor yang harus diperhatikan khususnya masalah-masalah yang sering terjadi pada tablet sehingga perlu adanya pendekatan sistematika dalam mendesain tablet. Disamping itu, pentingnya mengetahui zat aktif dan bahan-bahan tambahan penyusun tablet tidak saling berinteraksi satu sama lain sehingga tidak memberikan efek yang antagonis didalam tubuh. Tidak hanya itu, pemilihan cara pembuatan tablet dan evaluasi granul dan tablet sangat penting untuk mengetahui bahwa tablet yang dibuat sudah memenuhi syarat Farmakope Indonesia. Lebih lanjut, perlunya diketahui jenis-jenis tablet yang beredar dipasaran dan bagaimana tujuan dari pengobatan yang diinginkan harus disesuaikan dengan bentuk sediaan tablet. Salah satu contoh pengembangan formulasi tablet dalam bab ini adalah tablet effervesen, tablet liquisolid dan tablet matriks lepas lambat.

 buatbuku.com

 Penerbit Wade

 @PenerbitWade

 0821-3954-7339

 redaksi@buatbuku.com



Anggota IKAPI 182/JTI/2017
WADE GROUP
National Publishing



BUATBUKU.COM

