

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tablet

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2014) tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Menurut Farmakope VI Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa.

2.2 Tinjauan Zat Aktif

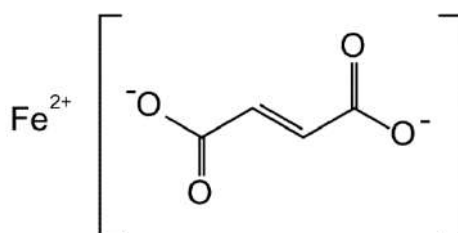
Menurut BPOM (2006), bahan (zat) aktif adalah setiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat menjadi zat aktif obat tersebut. Dalam pengertian lain, bahan (zat) aktif adalah bahan yang ditujukan untuk menghasilkan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit, atau untuk mempengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Zat aktif senyawa kimia murni tunggal jarang diberikan langsung dalam sediaan obat. Akan tetapi, sediaan obat yang diformulasikan hampir selalu diberikan. Sediaan obat ini dapat beragam dari larutan yang relatif sederhana sampai ke sistem sediaan obat yang rumit, dengan menggunakan zat tambahan atau eksipien dalam formulasi untuk memberikan fungsi farmasetik yang berbeda-beda sesuai dengan tujuan yang di maksud (Siregar, 2010).

2.2.1 Monografi Zat Aktif

A. Ferrous Fumarate

Ferrous fumarate adalah suplemen zat besi yang digunakan untuk mengobati atau mencegah kekurangan zat besi. Kondisi ini biasanya sering terjadi pada wanita hamil dan orang dengan anemia. Zat besi termasuk dalam kelas obat yang disebut vitamin.



Gambar 2.1 Struktur Kimia Ferrous Fumarate

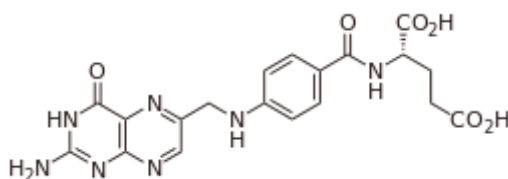


Gambar 2.2 Serbuk Ferrous Fumarate

Senyawa dengan kandungan mineral besi tersedia dalam bentuk suplemen multivitamin dan mineral seperti suplemen untuk mencegah terjadinya defisiensi zat besi. Mineral zat besi ini memiliki manfaat yang sangat tinggi untuk tubuh. Berperan dalam mencegah terjadinya anemia, serta memastikan sel-sel tubuh termasuk kulit, rambut dan kuku tetap sehat. Suplemen dengan kandungan zat besi ini termasuk ke dalam jenis obat bebas yang dapat dikonsumsi secara bebas tanpa membutuhkan resep dari dokter.

B. Asam Folat

Asam folat adalah salah satu jenis vitamin B kompleks yang larut dalam air. Zat ini memiliki banyak peran penting bagi kesehatan, mulai dari pembentukan sel darah merah, mendukung daya tahan tubuh, hingga menunjang proses tumbuh kembang janin dan anak-anak.



Gambar 2.3 Struktur Asam Folat



Gambar 2.4 Serbuk Asam Folat

2.3 Tinjauan Eksiipien

Pada umumnya setiap sediaan farmasi yang meliputi obat modern, tradisional dan kosmetik mempunyai komposisi yang terdiri atas bahan aktif, eksiipien utama dan eksiipien pendukung. Eksiipien adalah zat yang digunakan sebagai bahan tambahan atau pendukung dalam suatu formula sediaan, bersifat inert dan tidak mempunyai efek farmakologi. Sifat eksiipien yang diperlukan 6 adalah stabil secara fisik dan kimia, bebas mikroorganisme patogen, dapat mendukung bioavailabilitas, tersedia dalam perdagangan dan harga terjangkau sehingga tidak menyebabkan harga obat menjadi semakin mahal. Manfaat eksiipien dalam memproduksi sediaan farmasi tidak kalah pentingnya dari zat

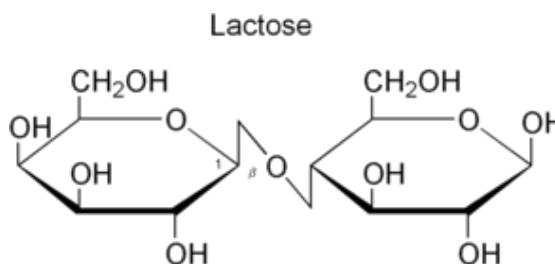
aktif, karena dapat memberikan nilai tambahan pada sediaan, tidak hanya pada tampilan fisiknya saja tetapi juga pada sifat lepasnya obat yang berdampak positif pada efek terapi obat (Anwar, 2012). Macam-macam eksipien dalam pembuatan tablet yaitu bahan pengisi, bahan penghancur, bahan pengikat dan bahan pelicin.

2.3.1 Bahan Pengisi

Bahan pengisi berfungsi untuk memperbesar volume massa agar mudah dicetak. Bahan pengisi ditambahkan jika zat aktifnya sedikit atau sulit dikempa. Contoh: laktosa, pati, kalsium fosfat, selulosa mikrokristal (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Menurut Anwar (2012), selain berfungsi untuk memperbesar volume sifat bahan pengisi tablet sangat berperan dalam mempengaruhi karakteristik produk akhir, seperti kompresibilitas dan karakteristik tablet yang dihasilkan. Salah satu sifat yang penting bagi setiap bahan pengisi adalah mudah mengalir memasuki pencetak tablet. Bentuk partikel bahan pengisi dapat mempengaruhi kelarutan, karena bentuk kristal lebih sulit dari pada bentuk amorf dan kelarutan akan mempengaruhi profil pelepasan obat zat aktif sediaan tablet.

Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu, bahan anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Laktosa merupakan serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil dalam udara, tetapi mudah menyerap bau. Laktosa mudah larut dalam air dan air mendidih, sukar larut dalam etanol (95%), praktis tidak larut dalam kloroform P dan eter P (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Laktosa pada formula dalam tablet berguna sebagai bahan pengisi yang baik karena dapat memberikan massa granul yang padat pada granulasi basah atau kempa langsung (Rowe et al., 2009).



Gambar 2.5 Struktur Lactose



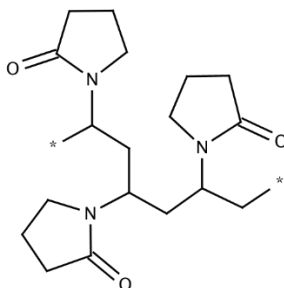
Gambar 2.6 Serbuk Lactose

2.3.2 Bahan Pengikat

Pengikat berfungsi memberikan gaya adhesi pada massa serbuk sewaktu digranulasi serta menambah daya kohesi pada bahan pengisi. Bahan pengikat menentukan keragaman ukuran, kekerasan dan mudah tidaknya granul yang dihasilkan untuk dikempa menjadi tablet (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013). Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering atau larutan, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan. Zat yang umumnya digunakan yaitu povidon atau PVP, gelatin, sukrosa, metilselulosa (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Menurut Anwar, (2012) penggunaan binder sebaiknya dalam konsentrasi yang sesuai atau jumlahnya cukup. Jika jumlah bahan pengikat tidak sesuai maka akan terjadi *capping*, *lamination*, *sticking*, *picking* dan *filming*. Namun bila penggunaan terlalu berlebihan dapat mengakibatkan meningkatnya kekerasan tablet yang mengakibatkan tablet sukar larut.

Povidone K30

PVP K30 berupa serbuk putih sampai kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan bersifat higroskopis. Mudah larut dalam air, larut dalam beberapa pelarut organik seperti metanol, kloroform, tidak larut dalam eter hidrokarbon dan minyak mineral. Larut dalam asam, kloroform, etanol, keton, metanol dan air, praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral (Rowe et al, 2009). Dalam pembuatan tablet, larutan povidon digunakan sebagai bahan pengikat dalam metode granulasi basah.



Gambar 2.7 Struktur Povidone K30



Gambar 2.8 Serbuk Povidone K30

2.3.3 Bahan Penghancur

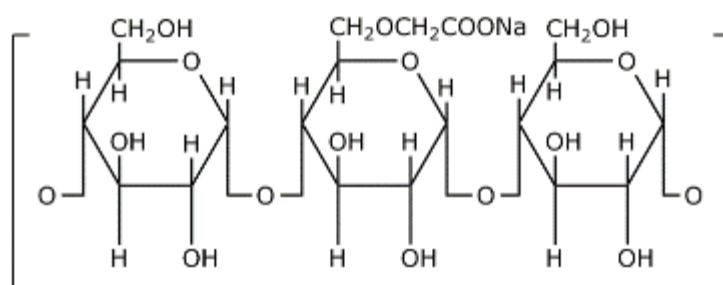
Bahan penghancur merupakan zat yang akan mengembang dengan adanya air setelah tablet ditelan. Tekanan pengembangan sangat berperan dalam kehancuran tablet, dalam hal ini adalah ikatan yang mengompakkan hasil cetakan. Bahan yang umum digunakan adalah pati dan selulosa yang termodifikasi secara kimia, natrium alginat dan selulose mikrokristal (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Berikut adalah teori tentang mekanisme aksi disintegrasi. *Swelling* adalah disintegran mengalami pengembangan apabila bercampur dengan air atau kelembapan. Saat mengembang dibutuhkan suatu ruang dan pada tablet dengan porositas yang tidak cukup banyak memberikan ruang bagi pengembangan disintegran menyebabkan pendesakan berupa tekanan pada granul sehingga tablet pecah. *Heat of wetting* adalah disintegran bila terbasahi oleh air atau kelembapan menimbulkan panas akibat reaksi. Panas ini menyebabkan udara yang terperangkap dalam tablet sehingga volume menjadi besar dan tablet pecah (Anwar, 2012).

Sodium Starch Glycolate (SSG)

Sodium starch glycolate merupakan serbuk putih atau agak putih yang memiliki sifat alir yang baik dan juga merupakan serbuk yang higroskopis. SSG biasa digunakan sebagai eksipien dalam sediaan farmasetika sebagai bahan penghancur pada formulasi oral kapsul dan tablet. Konsentrasi SSG yang biasa digunakan sebagai eksipien adalah 2- 8%.

Proses terjadinya disintegrasi oleh SSG yaitu, SSG dapat dengan cepat menyerap air lalu SSG akan menyebabkan mengembangnya tablet atau kapsul hingga ukurannya membesar dengan sangat cepat (Rowe, et al., 2009).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Sodium starch glycolate



Gambar 2.10 Serbuk Sodium Starch Glycolate

2.3.4 Bahan Pelicin

Bahan pelicin memudahkan pengeluaran tablet keluar dari cetakan dengan permukaan sisi tablet. Berguna mencegah massa tablet melekat dan mengurangi gesekan selama proses pengempaan. Pada umumnya bahan pelicin bersifat hidrofobik, sehingga cenderung menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar bahan pelicin yang berlebihan harus dihindari (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

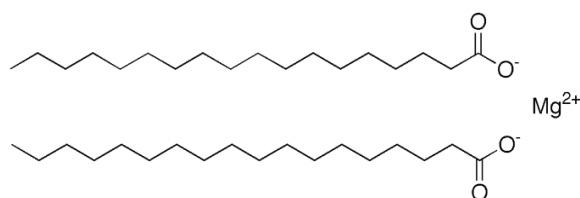
- Pelincir menurunkan friksi di antara granul dan dinding cetakan kempa selama proses pengempaan dan penolakan tablet dari lumpang.
- Antiadheran mencegah terjadinya pelengketan pada alu cetak dan selanjutnya ada dinding cetakan.
- Pelicin meningkatkan karakteristik aliran dari granul.

Magnesium Strearat

Magnesium strearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari buah, terutama terdiri dari magnesium strearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan.

Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Merupakan serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat pada kulit, bebas butiran. Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol 95% dan dalam eter, sedikit larut dalam benzene panas dan etanol

95% panas. Magnesium stearat merupakan bubuk yang kohesif dan sukar mengalir, dan mempunyai titik lebur 88,5° C.



Gambar 2.11 Struktur Kimia Magnesium Stearat



Gambar 2.12 Serbuk Magnesium Stearat

2.4 Dokumen Bahan Aktif dan Bahan Tambahan

A. *Material Safety Data Sheet* (MSDS)

Material safety data sheet (MSDS) atau dalam SK Menteri Perindustrian No 87/M-IND/PER/9/2009 dinamakan Lembar Data Keselamatan Bahan (LDKB) adalah lembar petunjuk yang berisi informasi bahan kimia meliputi sifat fisika, kimia, jenis bahaya yang ditimbulkan, cara penanganan, tindakan khusus dalam keadaan darurat, pembuangan dan informasi lain yang diperlukan.

Sebuah *Material Safety Data Sheet* (MSDS) atau disebut Lembar Data Keselamatan Bahan (LDKB) adalah dokumen yang berisi informasi mengenai potensi bahaya (kesehatan, kebakaran, reaktifitas dan lingkungan) dan cara bekerja yang aman dengan produk kimia. Ini adalah titik awal yang penting untuk pengembangan program keselamatan dan kesehatan yang lengkap. MSDS juga berisi informasi tentang penggunaan, penyimpanan,

penanganan dan prosedur darurat semua yang terkait dengan material. MSDS berisi lebih banyak informasi tentang materi daripada label.

MSDS dipersiapkan oleh pemasok atau produsen bahan. Hal ini dimaksudkan untuk memberi tahu apa bahaya dari produk, cara menggunakan produk dengan aman, apa yang akan terjadi jika rekomendasi tidak diikuti, apa yang harus dilakukan jika terjadi kecelakaan, bagaimana mengenali gejala *overexposure*, dan apa yang harus dilakukan jika insiden terjadi. Untuk detail mengenai *Material Safety Data Sheet* telah dilampirkan pada bagian lampiran.

B. *Certificate Of Analysis (COA)*

Certificate Of Analysis (COA) adalah dokumen yang membuktikan dan menjelaskan bahwa produk telah melalui pengujian laboratorium terakreditasi sebelum diekspor. Fungsi *Certificate Of Analysis* ini bagi eksportir bahan adalah untuk memastikan bahwa produk telah layak dan memenuhi persyaratan edar. COA juga menjadi dokumen yang sangat penting dalam melengkapi persyaratan administrasi ekspor.

2.5 Metode Pembuatan Tablet

Pada pembuatan sediaan tablet dapat dibuat melalui tiga macam metode, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung. Pemilihan metode pembuatan sediaan tablet ini biasanya disesuaikan dengan karakteristik zat aktif yang akan dibuat tablet, apakah zat tersebut tahan terhadap panas atau lembab, kestabilannya, besar kecilnya dosis, dan lain sebagainya.

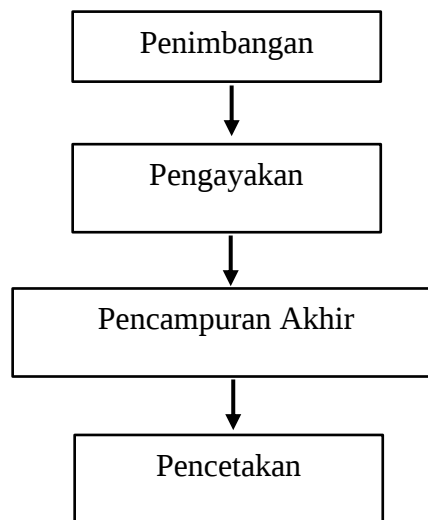
2.5.1 Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung adalah proses pembuatan tablet dengan langsung mengempa campuran serbuk (zat aktif dan eksipien), dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran.

Metode ini merupakan metode yang paling mudah, praktis, dan cepat pengerjaannya, namun hanya dapat digunakan pada kondisi zat aktif yang kecil dosisnya, serta zat aktif tersebut tidak tahan terhadap

panas dan lembab. Secara umum sifat zat aktif yang cocok untuk metode kempa langsung adalah zat aktif yang sifat alirnya baik, kompresibilitasnya baik, bentuknya kristal, dan mampu menciptakan adhesifitas dan kohesifitas dalam massa tablet. Prinsip metode kempa langsung yaitu mencampur zat aktif dengan eksipien yang memiliki aliran dan kompresibilitas yang baik kemudian dicetak.

Alur Proses Metode Kempa Langsung



➤ Penimbangan



Gambar 2.13 Timbangan Mettler Toledo

Timbangan Mettler Toledo merupakan timbangan yang terbuat dari stainless steel sehingga tahan lama dan solusi yang cocok untuk lingkungan yang kering atau lembap. Sebagai timbangan dengan fitur yang lengkap, didesain untuk bermacam-macam tugas penimbangan.

➤ Proses Pengayakan



Gambar 2.14 Sifter Shaker

Sifter Shaker adalah satu alat laboratorium yang digunakan untuk memisahkan partikel kasar dengan beberapa jenis mesh hingga memperoleh partikel halus. Pengayakan adalah upaya yang dilakukan untuk memisahkan butiran kasar dengan butiran halus. Ternyata, pengayakan disebut juga

sebagai “*sieveing*”. Proses pengayakan sering dilakukan di laboratorium farmasi untuk mengayak sediaan.

Penghalusan bahan dengan cara digerus belum tentu membuat bahan yang digunakan bisa halus seluruhnya. Oleh karena itu, pengayakan ini sangat penting dilakukan.

➤ Pencampuran Akhir



Gambar 2.15 Mesin *Double Cone Mixer*

Prinsip kerja Mesin *Double Cone Mixer* ini adalah bahan yang sudah dimasukan kedalam *chamber* akan diaduk dengan *blade/mixer*. *Blade* berputar berlawanan arah dengan *chamber* sehingga pencampuran bahan-bahan yang diaduk akan bertabrakan dan hasilnya menjadi homogen. Kecepatan putaran *chamber* dapat di atur rpm-nya sesuai kebutuhan dan jenis bahan yang di *mixing* yaitu dengan adanya *variable speed control* atau sering disebut dengan Inverter yang di pasang pada *control panel*.

➤ Pencetakan Tablet



Gambar 2.16 Mesin *Press Tablet Single Punch*

Prinsip kerja mesin cetak *single punch* ini sama dengan mesin cetak yang mempergunakan tangan. Kemampuan mesin ini untuk mencetak tablet dengan diameter 12,7 mm adalah 60-90 tablet per menit, makin besar diameter tablet yang akan dicetak maka semakin berkurang jumlah tablet yang akan dihasilkannya. Hal ini disebabkan untuk mencetak tablet dengan diameter yang besar membutuhkan tenaga/tekanan yang lebih besar lagi. Tekanan ini dapat dipenuhi apabila daya kerja mesin maksimal pada kecepatan rendah.

Peralatan inovatif ini menggunakan sistem mekanis yang sederhana namun efektif untuk dengan mudah menekan dan membentuk bahan granular menjadi bentuk tablet yang sempurna. Desainnya yang ramping dan kemampuan berkapasitas tinggi menjadikannya pilihan yang sempurna untuk bisnis dari semua ukuran yang ingin meningkatkan kemampuan manufaktur tablet mereka. *Single Punch Tablet Press* tidak hanya menghasilkan tablet berkualitas tinggi dengan mudah, tetapi juga merampingkan seluruh proses pembuatan, meningkatkan efisiensi, dan mengurangi biaya.

keuntungan metode kempa langsung yaitu:

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

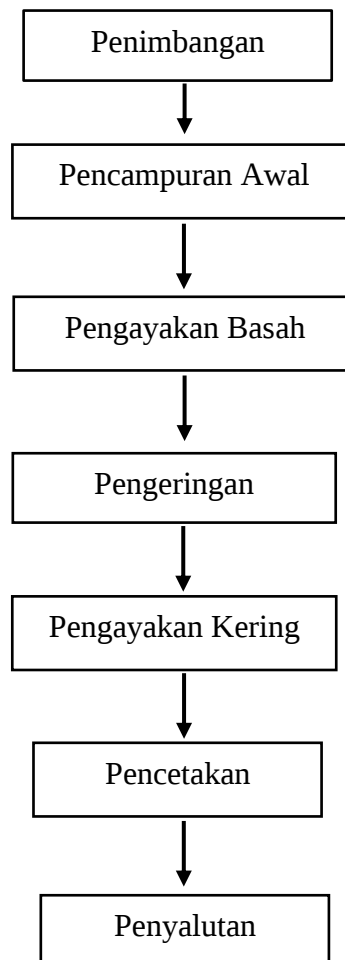
Kerugian metode kempa langsung :

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

2.5.2 Granulasi Basah

Granulasi Basah yaitu memproses campuran partikel zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terjadi massa lembab yang dapat digranulasi. Granulasi basah digunakan untuk zat aktif yang tahan terhadap lembab dan panas. Prinsip dari metode ini adalah membasahi massa atau campuran zat aktif dan eksipien dengan larutan pengikat tertentu sampai diperoleh tingkat kebasahan tertentu.

Alur Proses Metode Granulasi Basah



➤ Penimbangan



Gambar 2.17 Timbangan Mettler Toledo

Timbangan Mettler Toledo merupakan timbangan yang terbuat dari stainless steel sehingga tahan lama dan solusi yang cocok untuk lingkungan yang kering atau lembap. Sebagai timbangan dengan fitur yang lengkap, didesain untuk bermacam-macam tugas penimbangan.

➤ Proses Pengayakan



Gambar 2.18 *Sifter Shaker*

Sieving atau penggilingan yaitu proses memperkecil ukuran atau pemotongan partikel yang semula berukuran besar setelah digiling akan berubah menjadi ukuran yang lebih kecil. Tujuannya untuk mengurangi ukuran partikel suatu bahan agar menjadi lebih halus.

➤ Pencampuran Awal



Gambar 2.19 *Super Mixer*

Pada proses ini bahan tambahan (*eksipien*) fasa dalam dimasukkan kedalam mesin *Super Mixer* kemudian bahan di basahi oleh larutan pengikat dan zat aktif yang akan disalurkan melalui alat *Vessel Binder* dengan tekanan tertentu hingga didapat kelembaban yang diinginkan, lalu dimixing hingga bahan tercampur sempurna.

Super Mixer merupakan mesin yang memiliki fungsi untuk menghomogenkan bahan yang sudah dilakukan penyaringan sehingga bahan akan lebih cepat tercampur rata. Cara kerja mesin ini adalah *blade agitator* digerakan dengan sebuah motor 5,5kW/7,5kW dengan kapasitas 160kg. Memiliki kecepatan ganda yang dapat di atur pada kontrol panel dimana untuk kecepatan rendah 940 rpm dan untuk kecepatan tinggi 1400 rpm. Jika tutup PMA dibuka maka akan terdapat *Blade* dan *Copper* yang memiliki daya 2,2 kW dengan kecepatan 2800 rpm berfungsi sebagai pengaduk juga menghancurkan atau memecah garnul yang memiliki ukuran relatif besar.

➤ Pengayakan Basah



Gambar 2.20 *Oscilating Granulator*

Oscillating Granulator adalah Mesin yang digunakan untuk membentuk butiran (granul) dengan ukuran yang sama, melalui proses penggilingan dan penyaringan. Mesin tersebut memiliki keunggulan konsistensi bentuk dalam proses pembuatan granul pada sektor industri farmasi. Cara kerja dasar dari mesin oscillating granulator adalah material masuk melalui *inlet hopper* dan jatuh pada bilah rotor. Granulator vertikal memungkinkan partikel terurai menjadi bentuk dan ukuran yang diinginkan.

➤ Pengeringan dan Pengayakan Kering



Gambar 2.21 Mesin *Fluid Bed Dryer & Drymill*

Mesin *Fluid Bad Dryer* adalah sistem pengeringan yang lebih sesuai diperuntukan bagi bahan/material yang bobotnya relatif ringan (bentuknya dapat berupa bubuk/tepung, kristal, granular dan sebagainya) dengan mekanisme pengeringan secara umum. Prinsip kerja mesin pengering ini adalah penghembusan udara panas oleh kipas peniup (*Blower*) melalui suatu saluran ke atas bak pengering yang menembus hamparan bahan sehingga bahan tersebut dapat bergerak dan memiliki sifat seperti fluida. Proses fluidiasi menghasilkan partikel padat dimana setiap partikel yang dikelilingi oleh udara panas, udara panas yang ditransfer sangat tinggi dan seragam. Setelah dikeringkan granul dilewatkan melalui selang transfer untuk dilakukannya pengayakan dengan ukuran mesh 0,5mm.

➤ Pencampuran Akhir



Gambar 2.22 PLB (*Poshoist Lifter & Blender*)

Mesin *Poshoist Lifter & Blender* adalah mesin yang berfungsi untuk menghomogenkan masa akhir proses granulasi dengan mencampurkan fasa dalam dan fasa luar. Proses tersebut disebut juga sebagai final blanding merupakan tahap terakhir proses granulasi sebelum masuk kedalam tahap tableting.

➤ Pencetakan Tablet



Gambar 2.23 Mesin Cetak Rotary Ganda

Mesin cetak rotary ganda ini mampu menghasilkan 2 sampai 3 lapisan tablet. Desainnya sedemikian rupa dilengkapi dengan banyak *hopper* tergantung dari jumlah lapisan yang akan dibuat, untuk tablet dengan dua lapisan dimana terdapat dua *hopper*. *Hopper* pertama untuk lapisan pertama, dan *hopper* kedua berisi granul untuk lapisan kedua. Pengisian ruang cetak

dies dilakukan dua kali. Pertama akan diisi granul dari *hopper* pertama dan diatasnya diisi granul dari *hopper* kedua. Pencetakan hanya satu kali, maka hasilnya akan didapat tablet dengan dua lapis yang berbeda. Cara ini dapat digunakan untuk bahan obat yang tidak dicampurkan, dapat diproses dalam bentuk granul yang berbeda.

Mesin cetak ganda ini mempunyai model, model pertama dengan 39 station untuk ukuran diameter maksimum tablet, kedua 47 station dengan diameter maksimum 11,1 mm dengan kapasitas 1250 dan 500 tablet/menit.

➤ Penyalutan



Gambar 2.24 Mesin Coating XL Cota 350

Film Coating obat atau penyalutan adalah proses yang banyak digunakan untuk melapisi bentuk sediaan padat oral dalam industri farmasi. *Film coating* adalah proses yang mengacu pada teknologi yang terkait dengan kimia polimer, perekat dan cat industri, dan teknik kimia. Tablet obat banyak sekali yang dilakukan penyalutan untuk terutama menutup bau yang tidak enak.

Pada proses *coating* tablet tambah darah dilakukan *coating* gula dengan prinsip larutan disemprotkan ke tablet dengan pompa metering, kemudian melalui proses penggulingan, pendinginan dan pengeringan berulang kali untuk membentuk lapisan gula yang kental untuk melindungi tablet. Mesin coating XL Cota di rancang desain sepenuhnya otomatis, mudah dioperasikan. pewarnaan seragam, penyimpangan berat lebih sedikit, dan lapisan halus.

Tujuan Penyalutan Tablet

- Melindungi zat aktif yang bersifat higroskopis atau tidak tahan pada pengaruh udara, kelembapan dan cahaya.
- Menutupi rasa dan bau yang tidak enak
- Membuat penampilan yang lebih baik dan menarik
- Mengatur tempat pelepasan obat dalam saluran cerna. Misalnya tablet enteric yang pecah di usus

Jenis –Jenis Penyalutan:

1. Salut gula

Tablet salut gula dimaksudkan untuk menutupi rasa yang pahit atau tidak enak. Rasa yang tidak enak ini ditutupi dengan lapisan gula pada tablet. Tablet salut gula biasanya menggunakan bahan polisakarida atau sukrosa.

2. Salut film

Tablet salut film umumnya digunakan dengan tujuan memperbaiki penampilan dari sediaan tablet, biasanya untuk tablet dengan bahan-bahan herbal yang memiliki penampilan kurang menarik. Tablet salut film biasanya menggunakan bahan selulosa sebagai film pelapisnya yang bisa juga diberi warna sesuai kebutuhan. Warna yang diberikan ini juga dapat menjadi identitas dari suatu obat atau perusahaan tertentu. Penyalutan

dengan lapisan film umumnya memiliki waktu produksi yang lebih singkat daripada penyalutan dengan gula.

3. Salut gelatin

Gelatin merupakan suatu protein bertekstur kenyal dan elastis yang didapatkan dari kolagen hidrolisis partial. Gelatin bisa didapatkan dari hewan maupun tanaman. Salut gelatin sendiri biasa digunakan pada sediaan yang memiliki bahan cair agar dapat menjaga cairan di dalamnya.

4. Salut enterik

Salut enteric merupakan suatu lapisan selaput yang dibuat dengan bahan yang tidak mudah hancur oleh asam lambung. Karena tujuan penyalutannya adalah melindungi zat dari asam lambung, tablet dengan salut enteric tidak boleh dikonsumsi dengan dikunyah ataupun digerus terlebih dahulu.

5. Salut terkompresi

Tablet salut terkompresi biasanya dibuat dengan butiran-butiran kecil (granul) yang dikompresi. Tujuan penyalutan jenis ini adalah untuk mengatur waktu hancur dan pelepasan obat agar tidak hancur bersamaan sehingga obat dapat diserap secara sedikit demi sedikit.

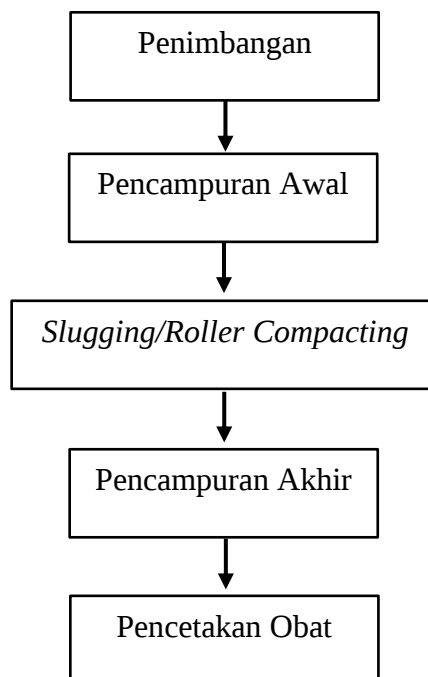
2.5.3 Granulasi Kering

Granulasi kering sering disebut juga dengan *slugging* yaitu memproses partikel zat aktif dan eksipien dengan mengempa campuran bahan kering menjadi massa padat yang selanjutnya dipecah lagi untuk menghasilkan partikel yang berukuran lebih besar dari serbuk semula (granul). Metode ini digunakan untuk zat aktif yang tidak tahan terhadap panas dan kelembaban. Prinsip metode ini adalah membuat granul secara mekanis, tanpa bantuan bahan pengikat dan pelarut, ikatannya didapat melalui gaya.

Pada proses ini komponen-komponen tablet dikompakan dengan mesin cetak tablet lalu ditekan ke dalam die dan dikompakan dengan *punch* sehingga diperoleh massa yang disebut slug, prosesnya disebut *slugging*, pada proses selanjutnya *slug* kemudian diayak dan diaduk untuk mendapatkan granul yang sifat alirnya lebih baik dari campuran awal bila *slug* yang didapat belum memuaskan maka proses diatas dapat diulang.

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

Alur Proses Metode Granulasi Kering



➤ Penimbangan



Gambar 2.25 Timbangan Mettler Toledo

Timbangan Mettler Toledo merupakan timbangan yang terbuat dari stainless steel sehingga tahan lama dan solusi yang cocok untuk lingkungan yang kering atau lembap. Sebagai timbangan dengan fitur yang lengkap, didesain untuk bermacam-macam tugas penimbangan.

➤ Pencampuran Awal



Gambar 2.26 Mesin *Knider*

Mesin *Knider* adalah sebuah alat yang berfungsi untuk mencampur dan mengaduk 2 bahan atau lebih menjadi gumpalan yang nantinya akan diproses lebih lanjut. Mesin *knider* ini memiliki kapasitas pencampuran besar dan kecepatan tinggi dengan kinerja yang sangat baik, kontrol suhu otomatis, proses operasi sederhana, penghematan tenaga kerja, kualitas

produk yang dihasilkann stabil dan material yang digunakan sesuai standar GMP.

➤ Proses *Slugging / Compacting*



Gambar 2.27 Mesin *Compactor*

Digunakan untuk meningkatkan kerapatan bulk farmasi, membuat butiran, bebas debu dan mengurangi ukuran partikel bahan farmasi dalam industri farmasi, dalam industri makanan serta kimia untuk densifikasi dan granulasi serbuk. Pemadatan *roller* adalah metode pemadatan bubuk bubuk kering menjadi massa padat yang dikenal sebagai pita. Proses ini dicapai dengan memasukkan serbuk melalui satu *set roll* berlawanan arah yang berputar berlawanan di bawah tekanan yang sangat tinggi. Proses menghindari penggunaan cairan dan suhu tinggi. Saat volume berkurang melalui wilayah tekanan maksimum, bahan tersebut dibentuk menjadi lembaran padat yang padat atau serpihan bahan. Serpihan atau lembaran bahan padat ini diperkecil ukurannya untuk mendapatkan ukuran butiran yang diinginkan. Terakhir, dengan menggunakan mesin granulator berosilasi, mesin *multimill*, *continuous mill*, atau mesin *sizing*, keripik atau serpihan ini diperkecil ukurannya menjadi butiran atau biji-bijian yang diinginkan.

➤ Pencampuran Akhir



Gambar 2.28 Mesin *V-Mixer*

Mesin *V-Mixer* adalah sebuah alat atau mesin yang berfungsi untuk mencampur bahan berbentuk serbuk atau foudier seperti rempah rempah, granul kering, biji bijian dll. mesin ini bisa disebut juga sebagai mesin pengaduk tepung kering. Mesin ini memang bentuknya mirip seperti huruf "V". Mesin ini didesain sesuai standar GMP dimana material yang bersentuhan langsung dengan produk.

Prinsip kerja mesin ini adaalah bahan yang sudah di dimasukan ke dalam *Chamber* akan diaduk dengan cara diputar baik itu satu araha atau bolak balik sampai product benar benar tercampur dengan rat. Mesin ini dilengkapi dengan pagar auto.

➤ Pencetakan Tablet



Gambar 2.29 Cetak Rotary Ganda

Mesin cetak rotary ganda ini mampu menghasilkan 2 sampai 3 lapisan tablet. Desainnya sedemikian rupa dilengkapi dengan banyak *hopper* tergantung dari jumlah lapisan yang akan dibuat, untuk tablet dengan dua lapisan dimana terdapat dua *hopper*. *Hopper* pertama untuk lapisan pertama, dan *hopper* kedua berisi granul untuk lapisan kedua. Pengisian ruang cetak dies dilakukan dua kali.

Pertama akan diisi granul dari *hopper* pertama dan di atasnya diisi granul dari *hopper* kedua. Pencetakan hanya satu kali, maka hasilnya akan didapat tablet dengan dua lapis yang berbeda. Cara ini dapat digunakan untuk bahan obat yang tidak dicampurkan, dapat diproses dalam bentuk granul yang berbeda. Mesin cetak ganda ini mempunyai model, model pertama dengan 39 station untuk ukuran diameter maksimum tablet, kedua 47 station dengan diameter maksimum 11,1 mm dengan kapasitas 1250 dan 500 tablet/menit.

Metode ini digunakan dalam kondisi-kondisi sebagai berikut :

- ✓ Kandungan zat aktif dalam tablet tinggi
- ✓ Zat aktif susah mengalir
- ✓ Zat aktif sensitif terhadap panas dan lembab

Keuntungan cara granulasi kering adalah:

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

Kekurangan cara granulasi kering adalah:

- ✓ Memerlukan mesin tablet khusus untuk membuat slug
- ✓ Tidak dapat mendistribusikan zat warna seragam
- ✓ Proses banyak menghasilkan debu sehingga memungkinkan terjadinya kontaminasi silang.

2.6 Proses Pembuatan Tablet Tambah Darah

Dalam pembuatan tablet Tambah Darah menggunakan metode granulasi basah, granulasi basah adalah metode yang dilakukan dengan cara membasahi massa tablet menggunakan larutan pengikat sampai diperoleh tingkat kebasahan tertentu, lalu digranulasi. Metode ini cocok untuk pembuatan tablet Tambah Darah karena bahan aktif sukar larut dalam air dan bahan aktif yang tahan akan pemanasan dan lembab. Pada umumnya, memiliki zat aktif yang sulit dicetak karena mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang buruk.

2.7 Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu.

2.8 Standar Operasional Prosedur (SOP)

Segala aturan atau prosedur tertulis yang berkaitan dengan pelaksanaan tugas di suatu perusahaan, dimana semua aturan atau prosedur tersebut bersifat standar atau baku sehingga bersifat mengikat atau harus dipatuhi oleh seluruh karyawan atau pimpinan perusahaan sehingga pelaksanaan akhirnya menghasilkan keuntungan bagi perusahaan.

SOP digunakan sebagai pedoman untuk memudahkan pelaksanaan kerja. SOP berisi tahapan dan urutan suatu pekerjaan akan menuntun para karyawan dalam menyelesaikan tugasnya. Dengan adanya SOP, kinerja pegawai bisa lebih terarah dan optimal.

Penyusunan SOP dalam suatu perusahaan, mempunyai beberapa tujuan sebagai berikut:

- Mengupayakan peningkatan kinerja karyawan.
- Salah satu cara menjamin kualitas produk bagi konsumen.
- Mengupayakan peningkatan keuntungan perusahaan.
- Sarana pengembangan perusahaan.