



STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA

KONTRAK PERKULIAHAN FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID

Semester Genap Tahun Ajaran 2023/2024

KONTRAK PERKULIAHAN

1

TIM DOSEN

1. apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech (Koord)
2. Melynia Sintha Dewi, M.Farm

2

JUMLAH PERTEMUAN = 16

14 PERTEMUAN TEORI
UJIAN TENGAH SEMESTER
UJIAN AKHIR SEMESTER

3

JADWAL PERKULIAHAN

Kelas A : Selasa, 13.00 – 14.40 WIB
Kelas B : Senin, 13.00 – 14.40 WIB

SISTEM PERKULIAHAN

01

KEHADIRAN

HADIR TEPAT WAKTU, SESUAI JADWAL
TOLERANSI KETERLAMBATAN **15 MENIT**

02

JUMLAH KEHADIRAN

JUMLAH KEHADIRAN MINIMAL **75%**
1. UNTUK DAPAT MENGIKUTI DAN
MENDAPAT NILAI UAS
2. BERHAK REMIDIAL (JIKA DIBUKA)

03

SISTEM PEMBELAJARAN

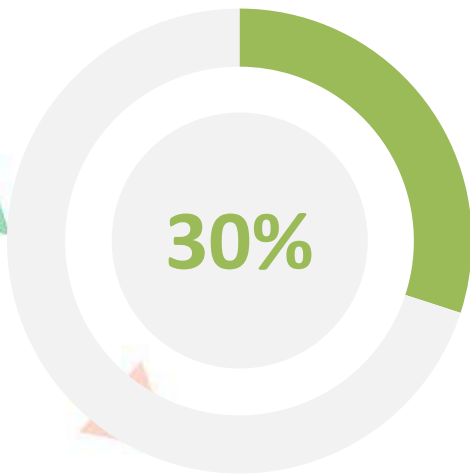
SELAMA KULIAH, MEDIA
PEMBELAJARAN YANG DIGUNAKAN
AKAN MENYESUAIKAN

04

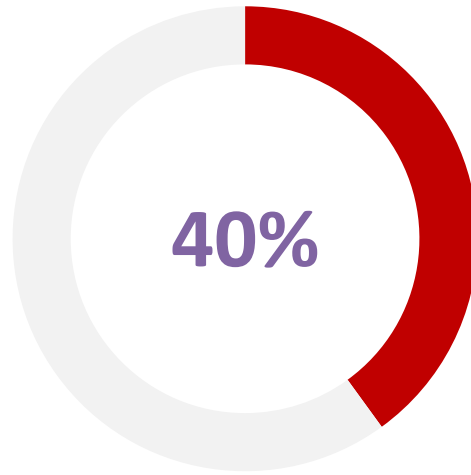
PEMBAGIAN MATERI

4 TOPIK KULIAH : IBU ROSA (SEBELUM UTS)
10 TOPIK KULIAH : IBU SINTHA (SEBELUM
DAN SETELAH UTS)

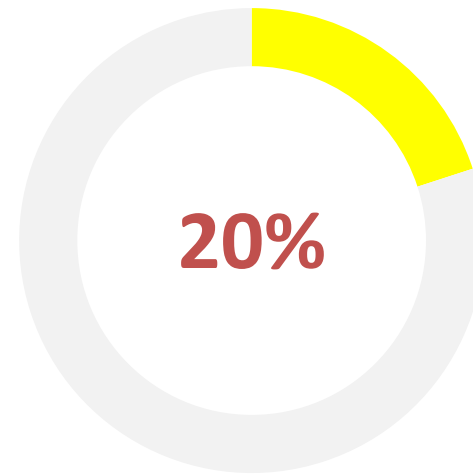
BOBOT NILAI



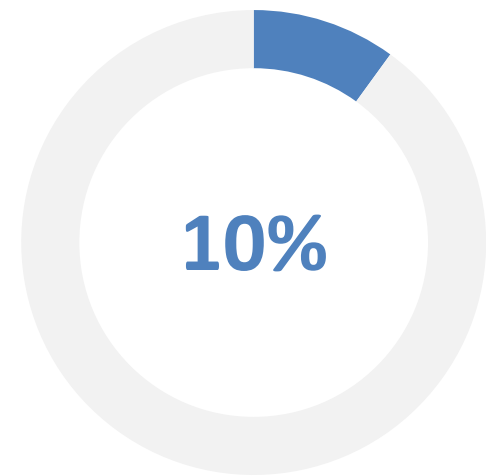
UJIAN TENGAH SEMESTER



UJIAN AKHIR SEMESTER



TUGAS / DISKUSI



SIKAP

NILAI ABSOLUT	HURUF	ANGKA MUTU
79 – 100	A	4,00
68 – 78	B	3,00
58 - 67	C	2,00
41 - 57	D	1,00
0 - 40	E	0,00

TOPIK PERKULIAHAN

MATERI UTS

MATERI UAS

Pengantar kuliah Sediaan Solid

Preformulasi sediaan

formulasi sediaan serbuk dan granul

formulasi sediaan serbuk dan granul

formulasi bentuk sediaan tablet

formulasi bentuk sediaan tablet

evaluasi sediaan tablet

formulasi tablet salut

formulasi bentuk sediaan kapsul

formulasi bentuk sediaan suppositoria

formulasi sediaan obat tradisional

Development of Pharmaceutical Solid Oral Dosage Form

Development of Pharmaceutical Solid Oral Dosage Form

Development of Pharmaceutical Solid Oral Dosage Form

RENCANA TUGAS MAHASISWA

TUGAS MATA KULIAH
FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID
MAKALAH DAN PRESENTASI

No	TOPIK	JADWAL PRESENTASI
1.	<i>Orally Disintegrating</i>	PERTEMUAN 12
2.	<i>Extended Release</i>	PERTEMUAN 12
3.	<i>Delayed Release</i>	PERTEMUAN 12
4.	<i>Targeted Release : Gastroretentive Drug Delivery System</i>	PERTEMUAN 13
5.	<i>Targeted Release : Colon Drug Delivery System</i>	PERTEMUAN 13
6.	<i>Pulsatile Release : Single Unit</i>	PERTEMUAN 14
7.	<i>Pulsatile Release : Multiple Units</i>	PERTEMUAN 14

RENCANA TUGAS MAHASISWA

TUGAS MATA KULIAH FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID MAKALAH DAN PRESENTASI

ISI MAKALAH :

1. **Cover**
2. **Pendahuluan** : definisi pelepasan obat, tujuan penggunaan obat, kelebihan dan kekurangan sediaan obat
3. **Formulasi sediaan obat** (zat aktif, bahan tambahan, cara pembuatan, pengemasan dan penyimpanan) → bisa mengambil 1 contoh produk yang beredar di pasaran
4. **Mekanisme pelepasan obat** → bisa disertai video animasi yang mendukung saat presentasi
5. **Referensi terbaru** → usahakan **jurnal** terbaru 2019 ke atas (5 tahun terakhir)
Format : Harvard

RENCANA TUGAS MAHASISWA

KRITERIA PENILAIAN

MAKALAH (60)				
No.	Aspek penilaian	Grade	Skor	Indikator kerja
1.	SISTEMATIKA & PENAMPILAN LAPORAN (10)	Kurang	0 - 3	Sistematika penulisan dan informasi kurang jelas, penampilan penulisan sesuai standar, kurang inovatif dan kreatif, tidak terdapat kepustakaan.
		Cukup	4 - 6	Sistematika penulisan cukup baik dan informasi cukup jelas, penampilan penulisan cukup kreatif, kepustakaan belum dituliskan lengkap.
		Baik	7 - 10	Sistematika penulisan baik, informasi jelas, penampilan penulisan inovatif dan kreatif, kepustakaan dituliskan lengkap.
2.	ISI TINJAUAN KEPUSTAKAAN (20)	Kurang	0 - 6	Tinjauan pustaka kurang sesuai dengan topik/materi yang dibahas, kurang sistematis dan jelas, tidak kreatif dan inovatif.
		Cukup	7 - 13	Tinjauan pustaka sesuai dengan topik/materi yang dibahas, cukup sistematis, cukup jelas, kurang kreatif dan inovatif.
		Baik	14 - 20	Tinjauan pustaka sesuai dengan topik/materi yang dibahas, sistematis, jelas, kreatif dan inovatif.
3.	ANALISIS DAN KESIMPULAN (15)	Kurang	0 - 4	Analisis kurang jelas dan sistematis, kurang sesuai dengan materi/topik yang dibahas, tidak inovatif dan kreatif.
		Cukup	5 - 10	Analisis cukup jelas dan sistematis, cukup sesuai dengan materi/topik yang dibahas, kurang inovatif dan kreatif.
		Baik	11 - 15	Analisis jelas dan sistematis, sesuai dengan materi/topik yang dibahas, inovatif dan kreatif berdasarkan <i>evidence</i> .
4.	DAFTAR KEPUSTAKAAN (10)	Kurang	0 - 3	Jumlah sumber kepustakaan kurang dari 2, sumber berasal dari text book, media internet atau jurnal, tahun penerbitan referensi lebih dari 5 tahun, belum menuliskan kepustakaan secara lengkap dan benar.
		Cukup	4 - 6	Jumlah sumber kepustakaan minimal 4, sumber berasal dari text book, media internet atau jurnal, tahun penerbitan referensi minimal 5 tahun terakhir, penulisan kepustakaan cukup lengkap dan benar.
		Baik	7 - 10	Jumlah sumber kepustakaan minimal 6, sumber berasal dari text book, media internet atau jurnal, tahun penerbitan referensi minimal 5 tahun terakhir, penulisan kepustakaan lengkap dan benar.
5.	WAKTU PENGUMPULAN LAPORAN (5)	Kurang	0	Terlambat lebih dari 1 hari.
		Cukup	3	Terlambat 1 hari.
		Baik	5	Tepat waktu sesuai panduan.

RENCANA TUGAS MAHASISWA

KRITERIA PENILAIAN

PRESENTASI (40)				
No.	Aspek penilaian	Grade	Skor	Indikator kerja
1.	ISI DAN BENTUK MEDIA PRESENTASI (10)	Kurang	0 - 3	Kurang sistematis dan kurang jelas, penampilan terlalu banyak tulisan, kurang inovatif dan kreatif
		Cukup	4 – 6	Sistematika penulisan cukup baik, informasi cukup jelas, penampilan materi cukup kreatif,
		Baik	7 – 10	Sistematika penulisan baik, informasi jelas, penampilan penulisan inovatif dan kreatif
2.	PENYAMPAIAN (15)	Kurang	0 - 4	Presenter hanya membaca slide, Tidak mampu mempertahankan minat peserta, kurang menguasai media.
		Cukup	5 – 10	Presenter kurang menguasai materi, Cukup mampu mempertahankan minat peserta, cukup menguasai media.
		Baik	11 – 15	Presenter menguasai materi dengan baik, Mampu mempertahankan minat peserta dengan baik, penguasaan media baik.
3.	DISKUSI (15)	Kurang	0 - 4	Tidak mampu menjawab pertanyaan yang diajukan
		Cukup	5 – 10	Mampu menjawab pertanyaan dengan cukup jelas dan sistematis, kesesuaian dengan materi yang disampaikan cukup.
		Baik	11 – 15	Mampu menjawab pertanyaan dengan jelas, sistematis, kesesuaian dengan materi yang disampaikan.

REFERENSI

1. Allen L, Ansel HC. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical dosage forms. Tablets. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2008. 3 p.
3. Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical Dosage Forms: Capsules. London: CRC Press; 2017. 435 p.
4. Tovey GD, editor. Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms [Internet]. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2018 [cited 2021 Mar 6]. (Drug Discovery). Available from: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781782620402>
5. Siregar, Charles J., 2010, Teknologi Farmasi Sediaan Tabet, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
6. Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan, 2012, Cara Pembuatan Obat yang Baik, Jakarta
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Farmakope Indonesia. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
8. Badan POM RI, 2012, Pedoman teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak, Volume 1., Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
9. Anwar E., 2012, Eksipien Dalam Sediaan Farmasi Karakterisasi dan Aplikasi, Edisi Pertama., Dian Rakyat, Jakarta.
10. Lannie H. and Achmad F., 2013, Sediaan Solida., Pustaka Belajar, Yogyakarta



**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**

FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID

PERTEMUAN 1

apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech



Part 01

BENTUK SEDIAAN FARMASI

Part 02

KEUNTUNGAN SEDIAAN SOLID

Part 03

KERUGIAN SEDIAAN SOLID



SEDIAAN FARMASI

PENGERTIAN

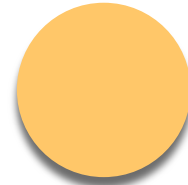
Sediaan farmasi adalah obat, bahan obat, Obat Bahan Alam, termasuk bahan Obat Bahan Alam, Kosmetika, Suplemen kesehatan, Obat kuasi

UU Nomor 17 Tahun 2023



SEDIAAN BENTUK CAIR

larutan sejati, suspensi, dan emulsi



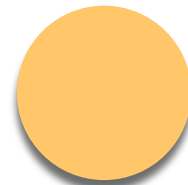
BENTUK SEDIAAN SEMIPADAT

krim, lotion, salep, gel, suppositoria

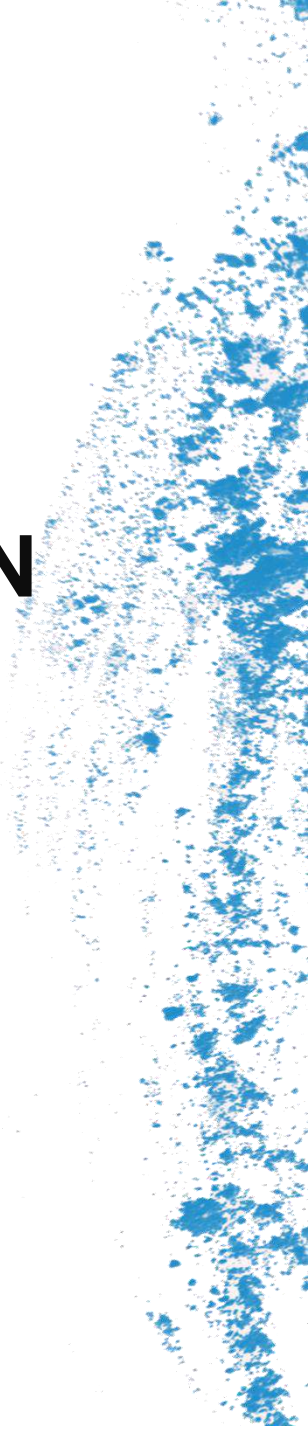


BENTUK SEDIAAN SOLIDA/PADAT

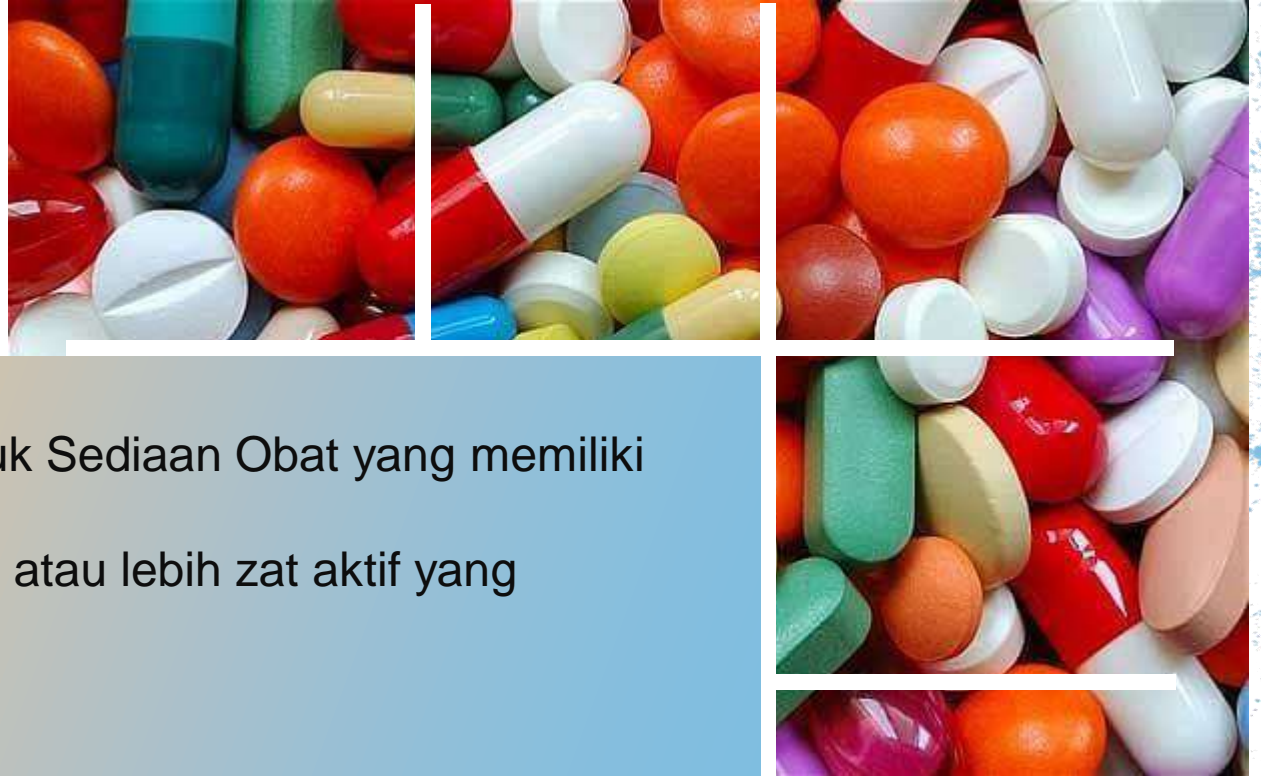
Serbuk, tablet, kapsul, pil, dan
suppositoria/ovula



BENTUK SEDIAAN FARMASI BERDASARKAN WUJUD ZAT



SEDIAAN SOLID



- Bentuk sediaan solid merupakan Bentuk Sediaan Obat yang memiliki wujud padat, kering, mengandung satu atau lebih zat aktif yang tercampur homogen.
- **Sediaan yang mempunyai bentuk dan tekstur yang padat dan kompak**

SEDIAAN SOLID

Dibandingkan dengan sediaan liquid

Keunggulan

- Bentuk sediaan yang kering akan lebih menjamin stabilitas kimia zat aktif di dalamnya
- Kemasan praktis dan mudah dibawa

Kelemahan

- Pada penggunaan oral (telan), pemberian bentuk sediaan Solid pada beberapa pasien terasa cukup menyulitkan, perlu disertai dengan cairan untuk dapat ditelan dengan baik.
- Proses absorpsi lebih lama



SEDIAAN SOLID

Dibandingkan dengan sediaan semisolid

Keunggulan

- Keunggulan dalam pemakaian topikal, bentuk sediaan solid memiliki keunggulan bahwa pemberiannya cukup ditaburkan pada kulit dengan area permukaan yang luas, Contoh : Bedak Tabur

Kelemahan

- serbuk lebih cepat hilang dari permukaan kulit / waktu tinggal pada permukaan kulit tidak lama.

SEDIAAN SOLID

SERBUK

Serbuk adalah campuran homogen dua atau lebih obat yang dihaluskan



Pulvis
(serbuk tak terbagi)



Pulveres
(serbuk terbagi)

SEDIAAN SOLID

SERBUK → Pulvis

Serbuk tabur
(Pulvis Adspersorius)

- Serbuk ringan untuk penggunaan topikal dan dapat dikemas dalam wadah yang bagian atasnya berlubang halus untuk memudahkan penggunaan pada kulit. Biasanya serbuk tabur pada kulit dan memiliki derajat halus 100 mesh

Serbuk gigi
(Pulvis Dentifricius)

- Serbuk gigi umumnya mengandung karmin sebagai pewarna yang dilarutkan lebih dahulu dalam kloroform atau etanol 90%

Serbuk bersin
(Pulvis Sternutatorius)

- Serbuk yang sangat halus, digunakan untuk dihisap melalui hidung

Pulvis Effervescent

- Serbuk yang sebelum diminum harus dilarutkan terlebih dahulu dalam air dingin atau air hangat. Serbuk ini yang mengandung CO₂ (jika dilarutkan dalam air menimbulkan gas), untuk mempercepat penyerapan dalam lambung

SEDIAAN SOLID

SERBUK

Keunggulan

- Dokter leluasa menentukan dosis
- Penyerapan lebih cepat dibanding sediaan padat lainnya
- Cocok untuk pasien yang tidak bisa menelan tablet / kapsul

Kelemahan

- Tidak dapat menutupi bau dan rasa tidak enak
- Mudah teroksidasi
- Tidak stabil untuk obat yang dapat rusak pada cairan lambung

SEDIAAN SOLID

TABLET

Sediaan padat kompak, 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



SEDIAAN SOLID

JENIS – JENIS TABLET

Cara pembuatannya



- Tablet kempa
- Tablet cetak

Jenis bahan penyalut



- Tablet salut gula
- Tablet salut enterik
- Tablet salut selaput
- Tablet lepas-lambat

Cara pemakaian



- Tablet telan
- Tablet kunyah
- Tablet bukal
- Tablet larut
- Tablet sublingual
- Tablet hisap
- Tablet hipodermik
- Tablet vagina



SEDIAAN SOLID

JENIS – JENIS TABLET



TABLET SALUT SELAPUT



TABLET SALUT GULA



TABLET SALUT ENTERIK



SEDIAAN SOLID

JENIS – JENIS TABLET



Tablet biasa



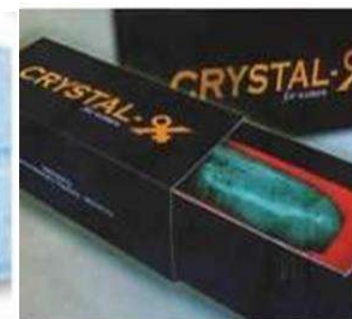
Tablet kunyah



Tablet bukal



Tablet sublingual



Tablet vagina



Tablet hisap



Tablet larut



Tablet hipodermik



SEDIAAN SOLID

TABLET

Keunggulan

- Dapat menutupi bau dan rasa yang tidak enak dengan penyalutan
- Cocok untuk zat aktif yang tidak larut dalam air
- Kemasan praktis
- Stabil dalam penyimpanan

Kelemahan

- Tidak cocok untuk pasien yang tidak bisa menelan tablet
- Absorpsi lebih lama dibanding serbuk



SEDIAAN SOLID

KAPSUL

- Sediaan padat dan cair yang di bungkus dalam wadah berupa **cangkang**
- bahan obat yang diisikan dapat berupa padat dan cair, tunggal atau campuran.

Cangkang kapsul keras



Cangkang kapsul lunak



SEDIAAN SOLID

KAPSUL



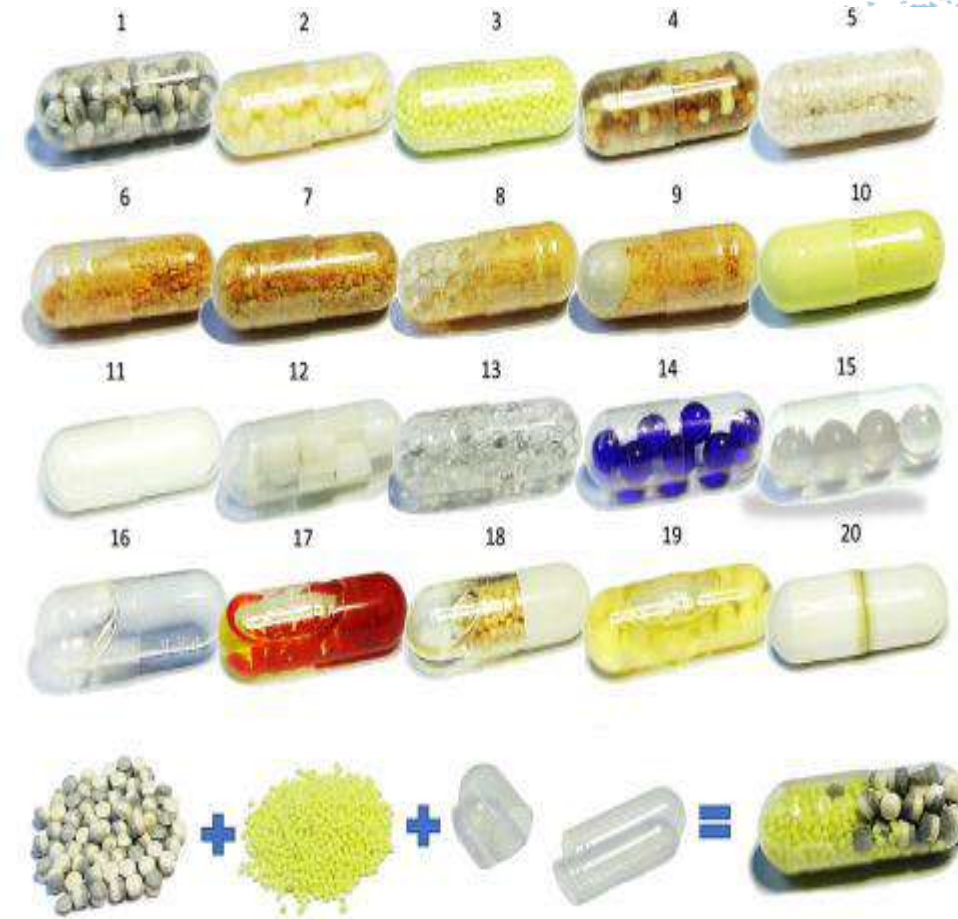
Kapsul cangkang keras (*hard capsule*)

Terbuat dari gelatin
Diisi dengan serbuk atau granul



Kapsul cangkang lunak (*soft capsule*)

Terbuat dari gelatin, sedikit lebih tebal
Umumnya diisi dengan cairan



SEDIAAN SOLID

KAPSUL

Keunggulan

- Bentuk menarik dan praktis
- Dapat menutupi bau dan rasa tidak enak
- Mudah ditelan
- Formulasi sediaan kapsul lebih mudah daripada sediaan tablet
- Komposisi sediaan kapsul dapat dikombinasikan

Kelemahan

- Tidak cocok untuk obat yang dapat menguap
- Tidak cocok untuk obat yang dapat bereaksi dengan cangkang kapsul
- Tidak cocok untuk obat yang bersifat higroskopis



SEDIAAN SOLID

PIL

- Merupakan bentuk **sediaan** padat bundar dan kecil mengandung satu atau lebih bahan obat dan dimaksudkan untuk pemakaian oral.
- Saat ini sudah jarang ditemukan karena tergantikan dengan tablet dan kapsul.
- Masih banyak ditemukan pada seduhan jamu.



MACAM-MACAM PIL

- Pil dengan bobot 50 – 300 mg
- Boli : pil dengan bobot > 300 mg
- Granula : pil dengan bobot 20 – 60 mg
- Parvule : pil dengan bobot < 20 mg

SEDIAAN SOLID

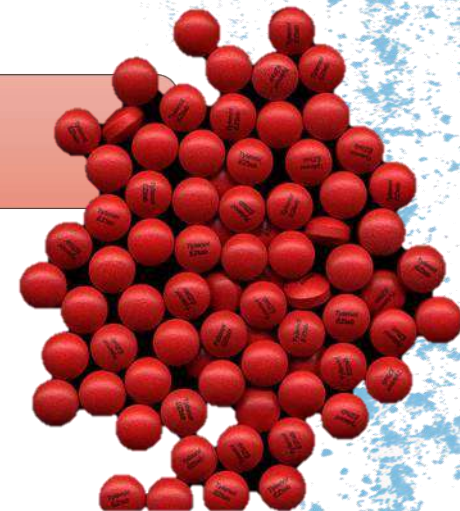
PIL

Keunggulan

- Mudah digunakan/ditelan
- Menutup rasa obat yang tidak enak
- Relatif > stabil dibanding bentuk sediaan serbuk dan solutio
- Sangat baik untuk sediaan yang penyerapannya dikehendaki lambat

Kelemahan

- Tidak cocok untuk obat yang dikehendaki memberikan aksi yang cepat
- Tidak cocok untuk obat yang dalam keadaan larutan pekat dapat mengiritasi lambung
- Tidak cocok untuk obat padat/serbuk dan obat cair dalam jumlah besar



SEDIAAN SOLID

SUPPOSITORIA



Sediaan padat yang digunakan melalui **dubur**, umumnya berbentuk torpedo, dapat melarut, melunak atau meleleh pada **suhu tubuh**

Basis suppositoria yang ideal

- ✓ Meleleh pada suhu tubuh
- ✓ Nontoksik dan tidak mengiritasi
- ✓ Kompatibel dengan zat aktif
- ✓ Tidak memiliki bentuk kristal stabil
- ✓ Mudah dikeluarkan dari cetakan
- ✓ Stabil selama penyimpanan
- ✓ Rentang titik leleh-titik pematatan kecil

SEDIAAN SOLID

SUPPOSITORIA



Suppositoria basis lemak

- Basis Lemak Oleum cacao : campuran trigliserida antara oleo palmitostearin dan oleodistarin,
- Asam lemak terhidrogenasi
- Senyawa gliserin dengan asam lemak BM tinggi

Basis Larut Air

- Gliserin-gelatin
- Polietilenglikol

SEDIAAN SOLID

SUPPOSITORIA

Keunggulan

- Mengindari kerusakan obat di saluran pencernaan dan menghindari *first pass effect* di hati
- **Tujuan penggunaan supositoria**
 - ✓ Kesulitan meminum atau menelan obat
 - ✓ Pasien mual dan muntah
 - ✓ Kesadaran pasien rendah
 - ✓ Pasien tidak kooperatif (gangguan jiwa)
 - ✓ Gangguan saluran cerna

Kelemahan

- Penggunaan tidak nyaman
- Absorpsi obat terkadang tidak teratur



SEDIAAN SOLID

OVULA



Ovula adalah Sediaan padat, umumnya **berbentuk telur**, mudah melemah dan meleleh pada suhu tubuh, dapat melarut dan digunakan sebagai **obat luar khusus untuk vagina**.



Ovula termasuk ke dalam jenis suppositoria, namun digunakannya nama ovula agar merujuk pada bentuk sediaan dan rute pemberiannya yang hanya lewat vaginal

SEDIAAN SOLID

OVULA



Keunggulan

- Dapat menghindari kerusakan obat oleh enzim di saluran pencernaan
- Menghindari iritasi lambung
- Menghindari *first past effect* di hati

Kelemahan

- Penggunaan tidak nyaman
- Pemakaian terbatas, hanya usia dewasa dan sudah menikah



Terima Kasih

FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN SOLID

Pertemuan 2

apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech



STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA



01 Pengertian preformulasi

02 Tujuan Preformulasi

03 Parameter preformulasi

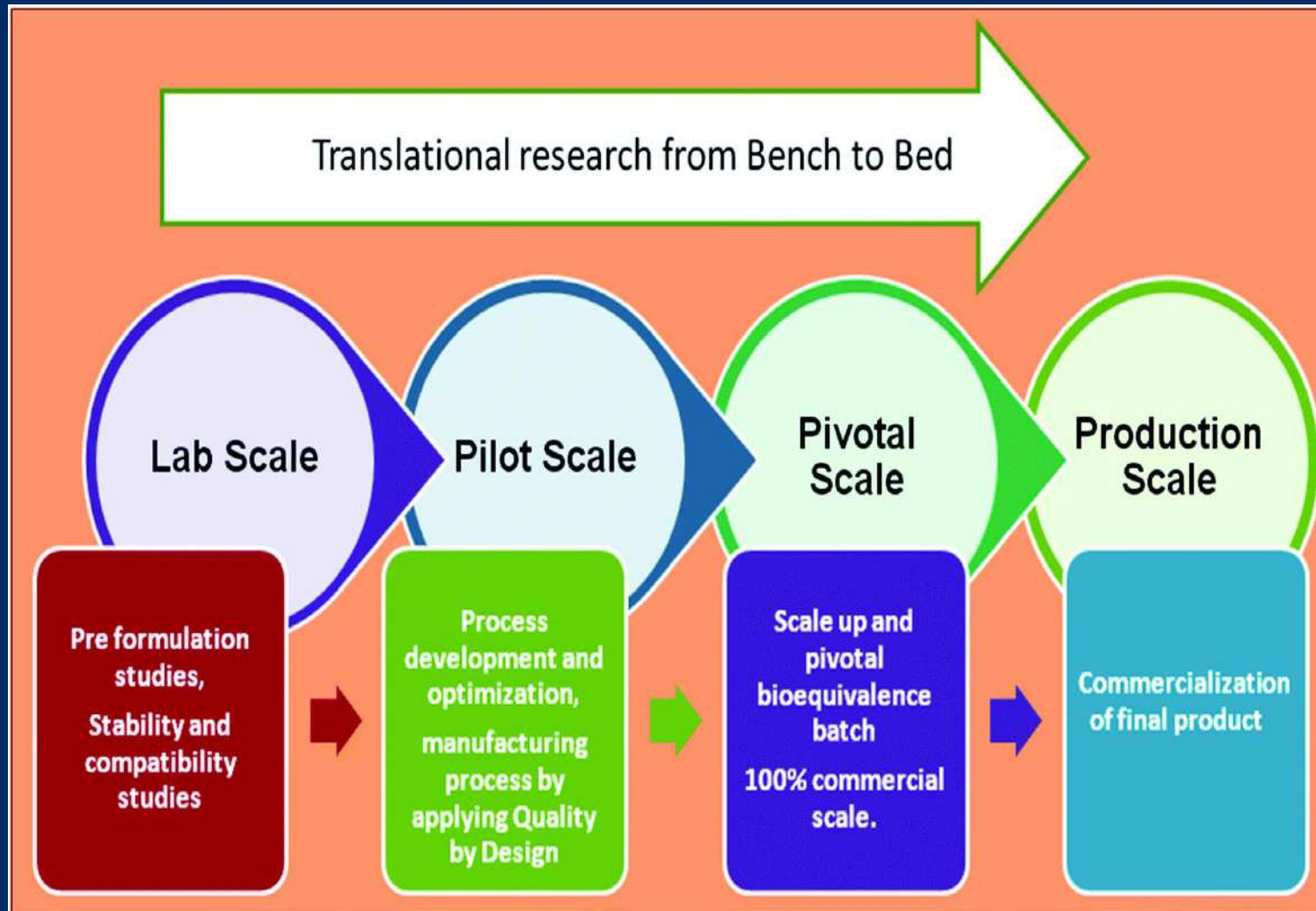
04 Contoh preformulasi



Contents

PREFORMULASI

SKALA FORMULASI



Skala Lab : Formulasi dalam jumlah kecil yang dapat dilakukan dengan peralatan sederhana di laboratorium (tablet, kapsul : 5000 - 10000 unit, cairan 5-10L)

Skala *pilot plant* merupakan skala untuk mendapatkan operasi optimal dan kontrol yang tepat sebelum menuju ke produksi secara komersial atau industrialisasi.

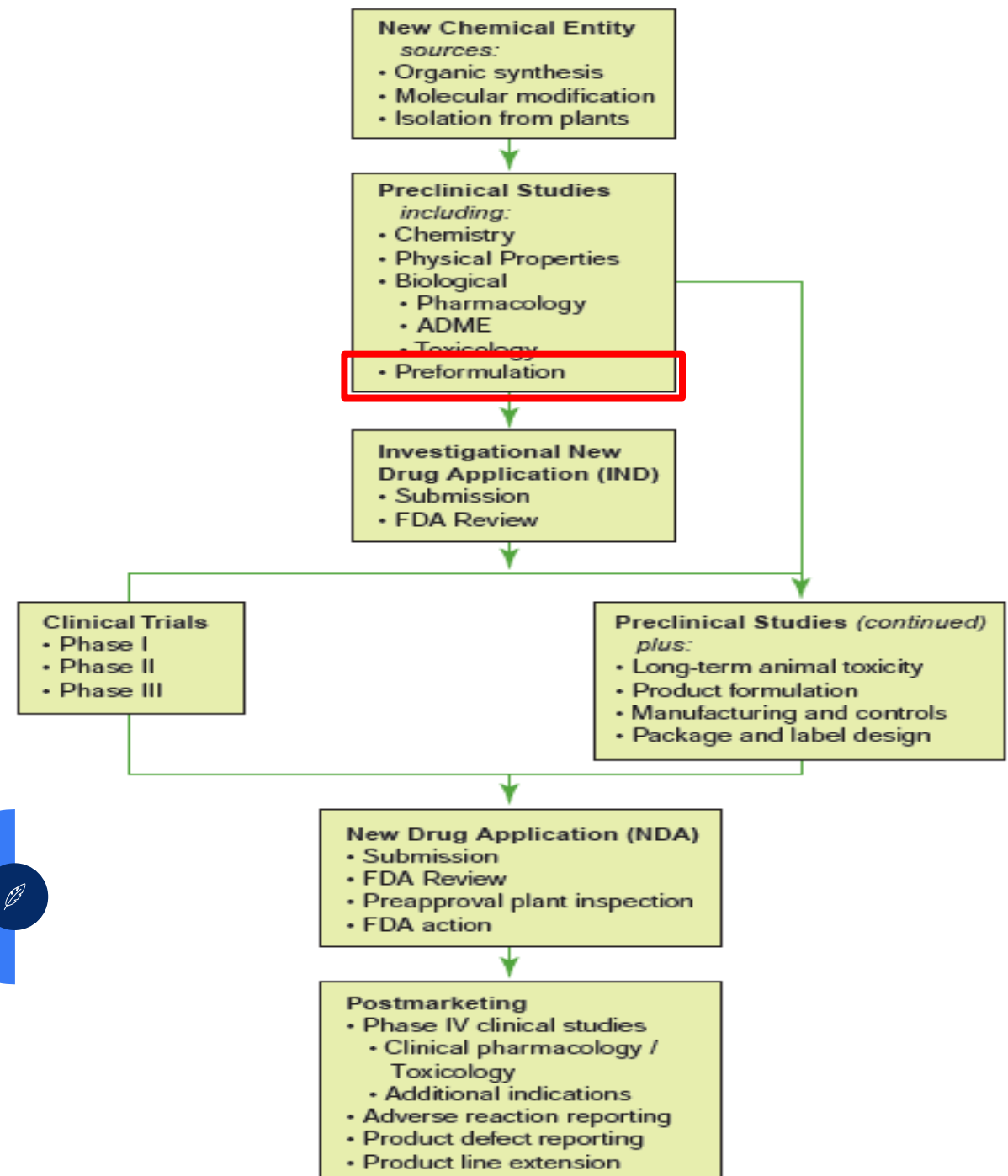
Skala industri (produksi maksimum kelipatan 10 kali dari skala pilot, perlu penyesuaian formulasi)

PENGERTIAN PREFORMULASI

Preformulasi terdiri dari kata **pre** yang artinya sebelum dan **formulasi** yang artinya perumusan atau penyusunan.

Langkah awal untuk mengembangkan bentuk sediaan obat yang berkualitas dan rational

Preformulasi adalah tahap awal dalam rangkaian proses pembuatan sediaan farmasi yang berpusat pada sifat-sifat fisika-kimia zat aktif dimana dapat mempengaruhi penampilan obat dan perkembangan suatu bentuk sediaan farmasi.



TUJUAN PREFORMULASI

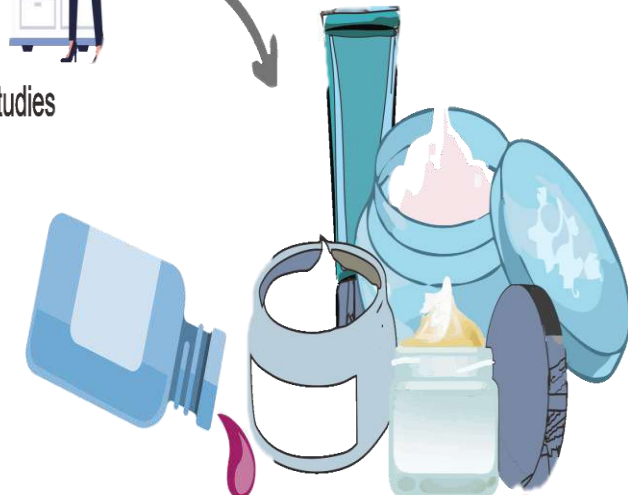
Preformulasi menggambarkan proses optimasi suatu obat melalui penentuan sifat-sifat fisika dan kimia yang dianggap penting dalam menyusun **formulasi sediaan yang stabil, efektif, dan aman**

Data preformulasi akan sangat membantu dalam memberikan arah yang lebih sesuai untuk membuat suatu rencana bentuk sediaan

komposisi, excipien,
langkah pengolahan,
dan bahan pengemas

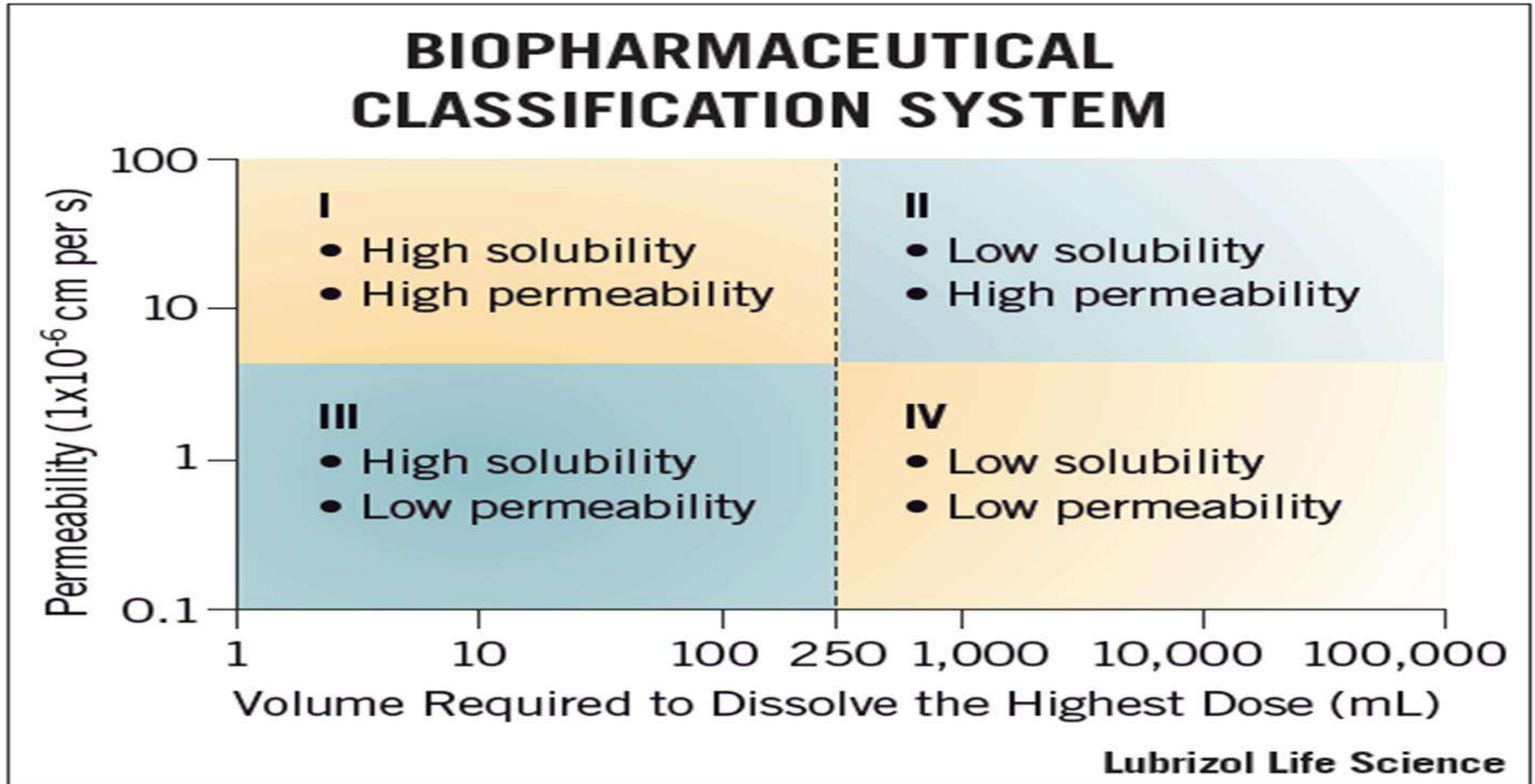


Preformulation studies



merancang produk yang optimal
(hemat biaya, aman, stabil, ramah
pasien, dan efektif secara terapeutik)

Figure 1



PARAMETER PREFORMULASI



Organoleptis

Analisis Fisikokimia

Sifat – sifat fisikomekanik

Sifat kristal

Stabilitas solid

Studi kompatibilitas

Parameter yang mempengaruhi absorpsi

ORGANOLEPTIS



VISION



HEARING



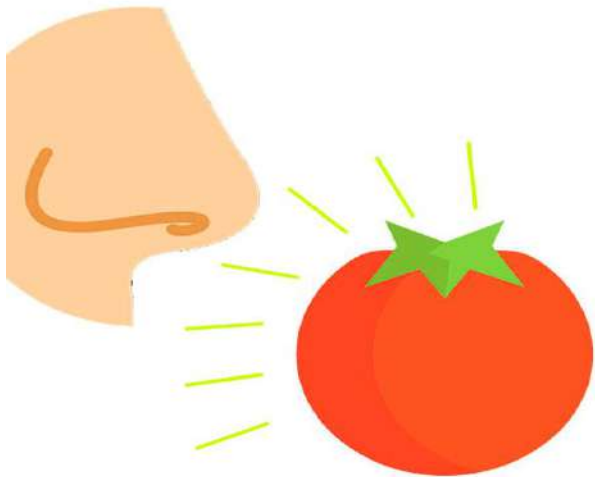
SMELL



TASTE



TOUCH



Preformulasi harus dimulai dengan pemerian zat aktif, warna, bau, dan rasa zat aktif harus dicatat

Banyak zat aktif memiliki rasa dan bau yang tidak enak (pahit), sehingga perlu ditambahkan zat penambah rasa dan bau) supaya sediaan dapat diterima oleh pasien.

Pengamatan sifat organoleptis dapat dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis

ANALISIS FISIKO - KIMIA



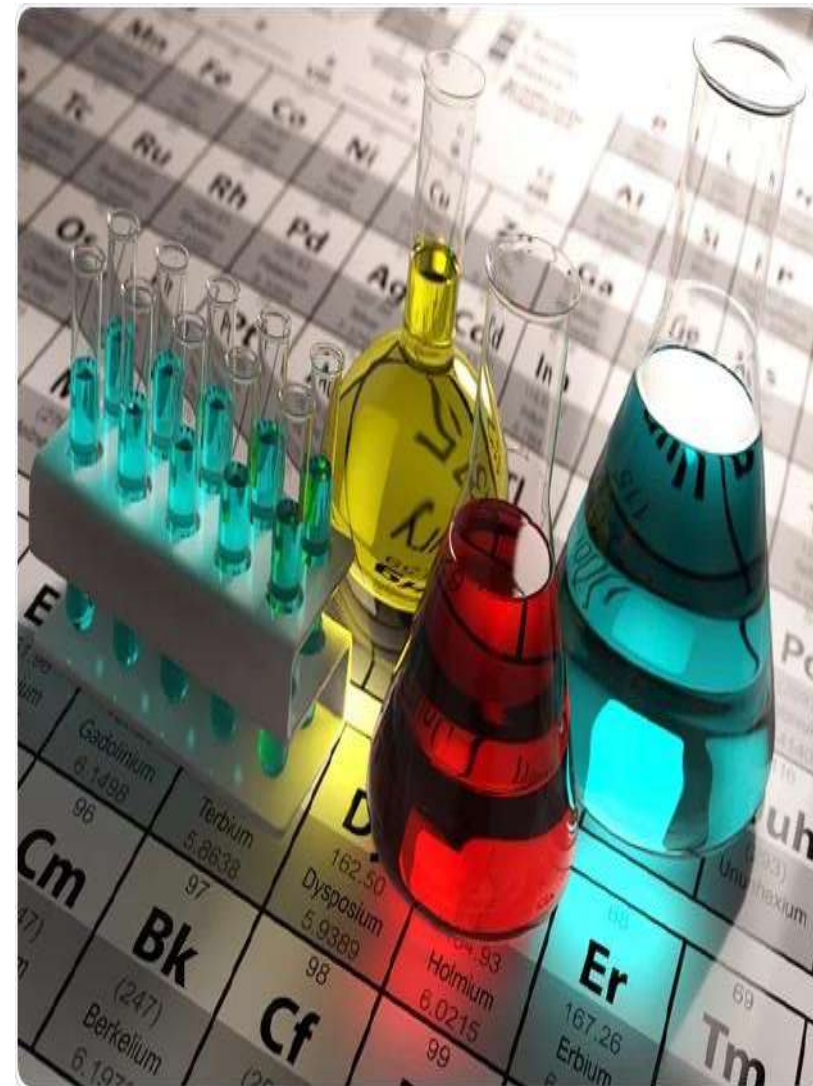
Analisis fisiko-kimia ini dilakukan untuk identitas dan kadar zat aktif.



Untuk penetapan kualitatif digunakan kromatografi lapis tipis, spektrum serapan inframerah, reaksi warna, spektrum serapan ultraviolet, dan reaksi lainnya.



Penetapan kadar dilakukan dengan metode spektrofotometri, kromatografi gas, kromatografi cair kinerja tinggi, titrasi kompleksometri, asam basa, argentometri, dan iodometri.



SIFAT FISIKO - MEKANIK



Ukuran partikel

Teknik
menetapkan
ukuran partikel

Bentuk dan luas
permukaan
partikel

Sifat aliran serbuk

Karakteristik
pengempaan/
kompaktibilitas/
ketermampatan

Sifat terbasahi

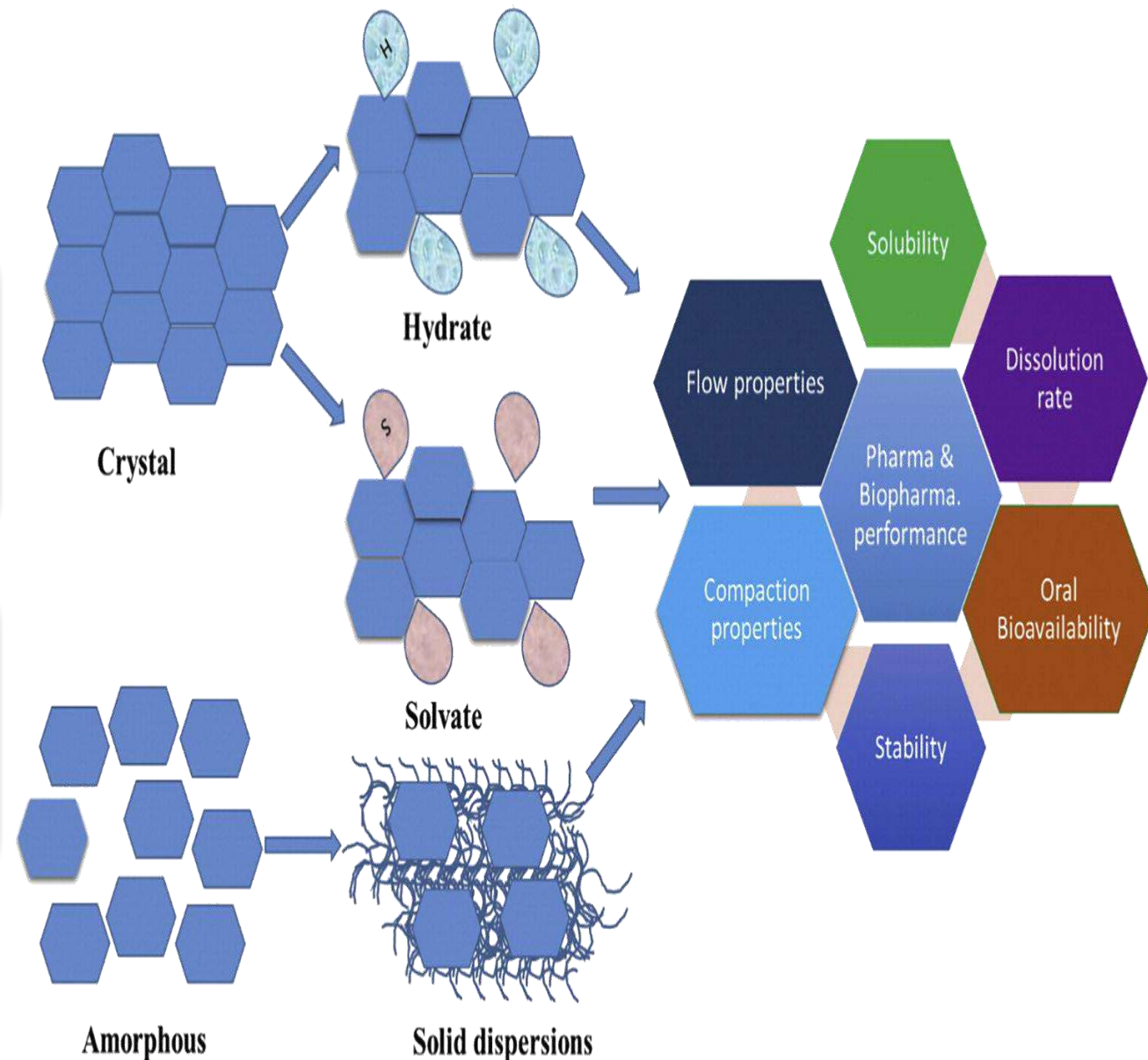
Higroskopisitas

SIFAT KRISTAL

Bentuk kristal atau amorf dan/atau ukuran partikel serbuk obat dapat mempengaruhi laju disolusi serta laju dan tingkat penyerapan untuk sejumlah obat

Polimorfisa adalah sifat zat aktif yang terdiri atas satu bentuk kristal dengan pengaturan ruang kisi-kisi yang berbeda.

- Polimorf adalah bentuk kristal yang berbeda.
- Pseudopolimorf adalah suatu kristal solid yang sering menjerat molekul pelarut dalam suatu posisi kisi-kisi tertentu dan dalam stokiometri



Healy, A.M. *et al.* (2017) 'Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, pp. 25–46.
doi:[10.1016/j.addr.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002).

SIFAT KRISTAL

Difference between Crystalline and Amorphous Form:

Crystalline form	Amorphous forms
(i) Structure: Crystalline forms have definite ordered internal structure.	(i) Structure: Amorphous forms do not have any fixed or no shape internal (crystal) structure.
(ii) Stability: Stability of crystalline forms is more stable than its amorphous forms as it is having less internal energy.	(ii) Stability: Amorphous form has higher thermodynamic energy than its crystalline form hence lesser stable than crystalline forms.
(iii) Solubility: Crystalline form has lesser solubility than its amorphous form.	(iii) Solubility: Amorphous forms have greater solubility than its crystalline forms.
(iv) Change to other form: Crystalline form has lesser inclination to change its form during storage.	(iv) Change to other form: Amorphous be likely to revert to more stable forms during storage.

SOLID-STATE STABILITY

Stabilitas fisik bentuk padat terkait dengan transformasi fasa dan interkonversi antara bentuk kristal polimorfik atau pseudopolimorfik yang berbeda atau konversi amorf yang tidak stabil secara termodinamik menjadi bentuk kristal atau bentuk garam menjadi bentuk bebas

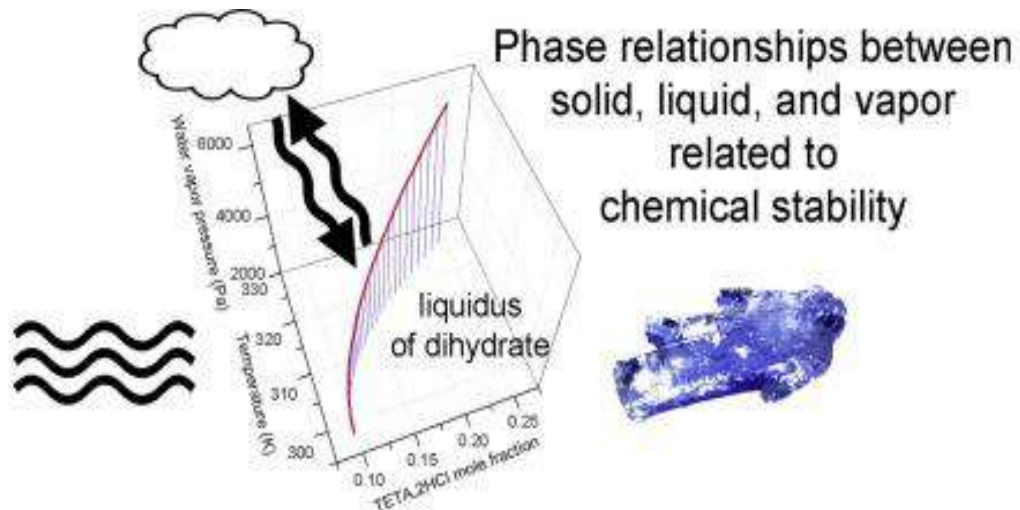
untuk identifikasi kondisi penyimpanan yang stabil

untuk identifikasi eksipien yang kompatibel untuk formulasi

sejauh mana suatu produk bertahan dalam batas-batas yang ditentukan dan selama periode penyimpanan dan penggunaannya

Studi stabilitas yang dilakukan pada fase praformulasi:

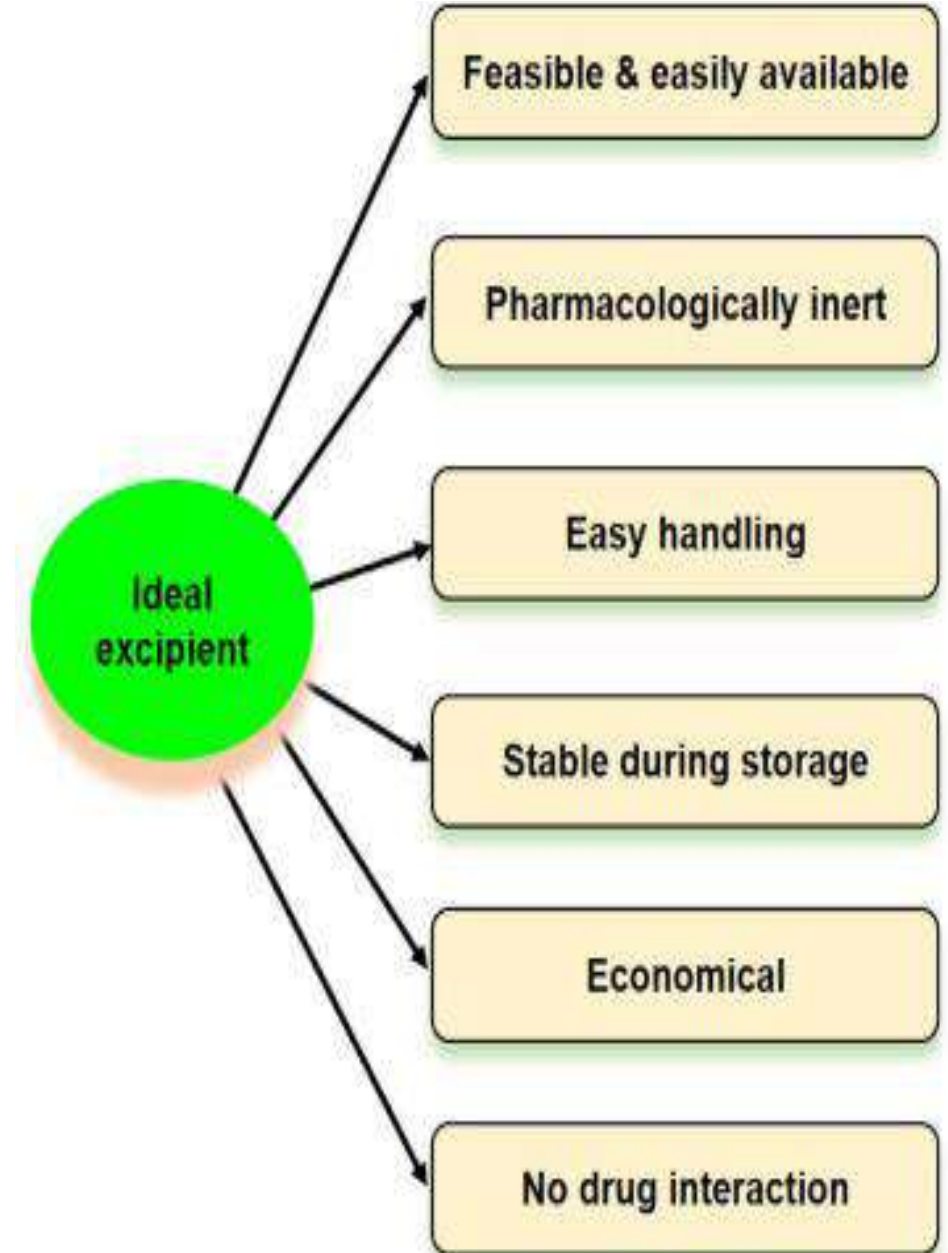
- Studi stabilitas pada suhu yang ditingkatkan
- Stabilitas fotolitik
- Stabilitas dalam oksidasi



STUDI KOMPATIBILITAS

- Suatu sediaan tablet mengandung beberapa jenis excipien, yaitu pengisi, pengikat, penghancur, pelubrikan, glidan, antilekat, dan adjuvan (jika perlu).

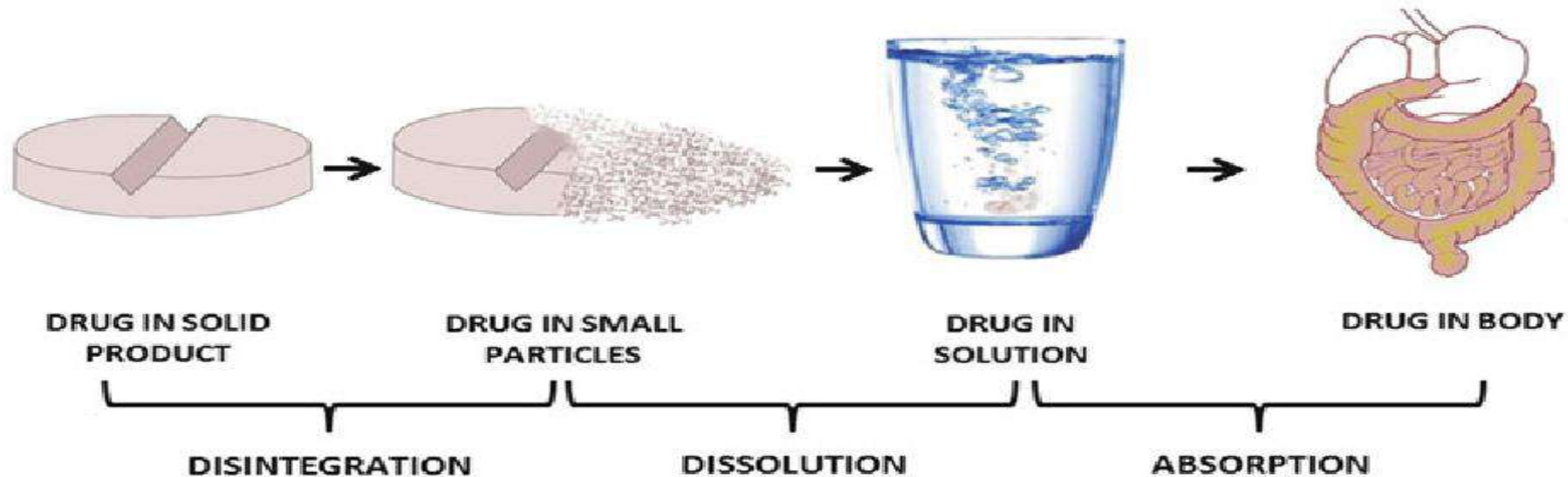
- Perbandingan tersebut harus konsisten dengan perbandingan yang paling mungkin dihadapi dalam tablet jadi dan akan tergantung pada sifat excipien, ukuran dan potensi tablet.



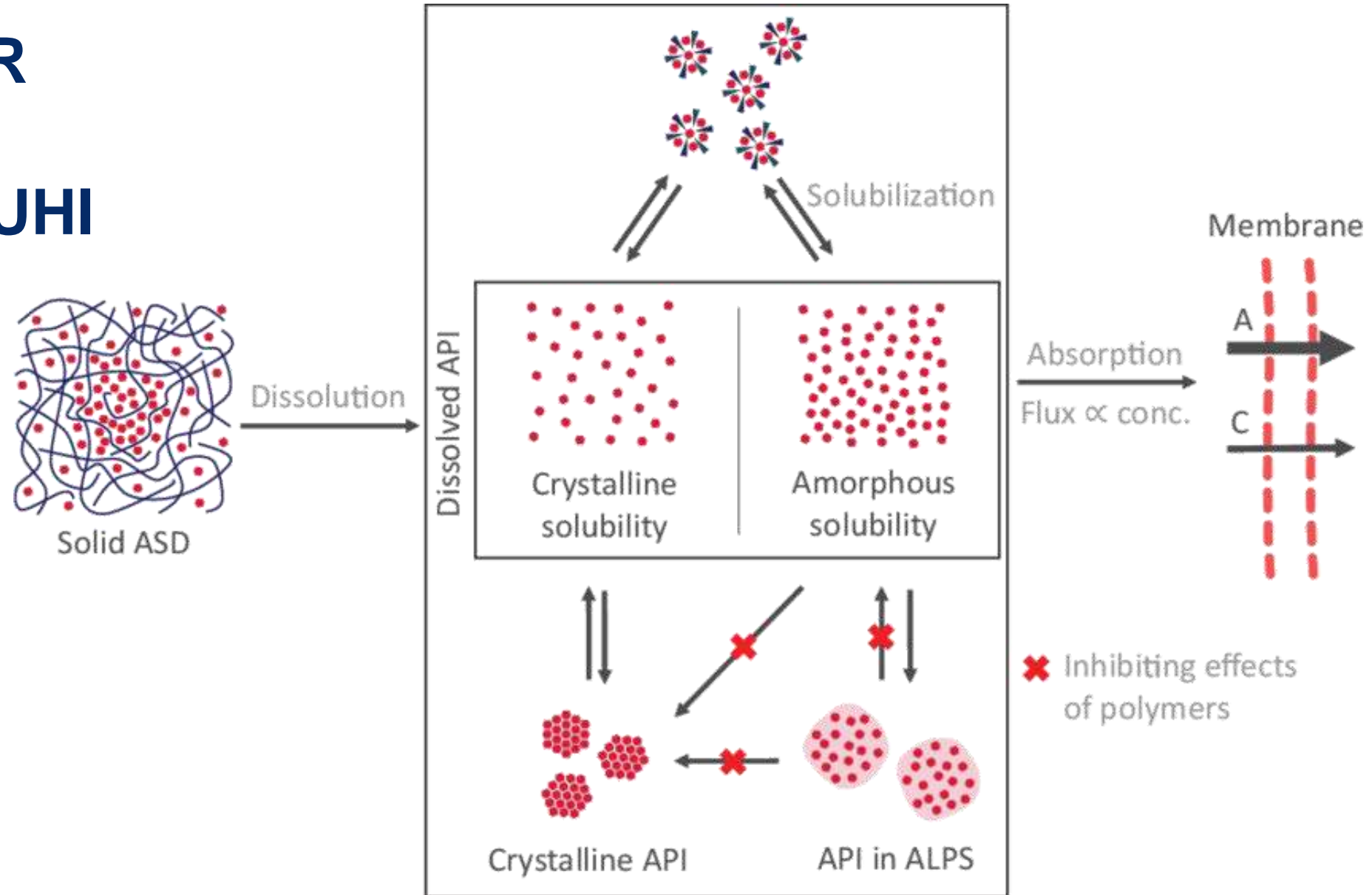
PARAMETER YANG MEMPENGARUHI ABSORPSI

Absorpsi zat aktif solid yang diberikan secara oral terdiri dari dua proses berurutan yaitu proses disintegrasi, diikuti dengan transportasi zat terdissolusi

Sifat fisikokimia yang berkaitan dengan proses absorpsi yaitu koefisien partisi, yang merefleksikan kelarutan relatif dalam air dan lemak suatu zat dan perilaku ionisasi



PARAMETER YANG MEMPENGARUHI ABSORBSI



DATA PELENGKAP PREFORMULASI

In Silico

Performed in a **virtual setting**, a computer or virtual simulation.



In Vitro

"**In glass**", meaning the study takes place in a test tube.



In Vivo

"**In life**", meaning the study takes place in a living organism.



Studi
pendahuluan *in vivo* pada hewan,
antara lain :

- absorpsi obat
- metabolisme
- ikatan protein
- distribusi
- eliminasi

United State
Pharmakope (USP)

British Pharmakope (BP)

Farmakope Indonesia

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Informasi
mengenai Studi
Preformulasi bisa
diperoleh melalui
studi literatur

```
graph TD; USP[United State Pharmakope (USP)] --> Center((Informasi mengenai Studi Preformulasi bisa diperoleh melalui studi literatur)); BP[British Pharmakope (BP)] --> Center; FI[Farmakope Indonesia] --> Center; URL[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/] --> Center;
```

CONTOH PREFORMULASI OBAT

Formulasi sediaan kapsul
amoksilin 500mg :

R/ Amoksilin 500 mg

Avicel 15%

Aerosil 1%

Talk 1%

Mg. stearat 1%

Laktosa ad 650 mg

m.f.caps no. L

STUDI PREFORMULASI

ZAT AKTIF : AMOKSILIN (ANTIBIOTIK)

PEMERIAN

- WARNA : PUTIH
- RASA : TIDAK BERASA
- BAU : PRAKTIS TIDAK BERBAU
- BENTUK : SERBUK HABLUR

KELARUTAN

- SUKAR LARUT DALAM AIR DAN METANOL
- TIDAK LARUT DALAM BENZEN, DALAM KARBON TETRAKLORIDA DAN DALAM KLOOROFORM

pH LARUTAN : 3,5 DAN 6

POLIMORFISME : KRISTAL AMORF

CONTOH PREFORMULASI OBAT

Formulasi sediaan kapsul
amoksilin 500mg :

R/ Amoksilin 500 mg

Avicel 15%

Aerosil 1%

Talk 1%

Mg. stearat 1%

Laktosa ad 650 mg

m.f.caps no. L

BAHAN TAMBAHAN

Mikrokristalin (Avicel)

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

Aerosil

- Pemerian : serbuk amorf, terang, dan tidak berasa
- Kegunaan dalam formula : pelincir (glidan).

Talk

- Pemerian : Serbuk hablur, sangat halus, licin, mudah melekat pada kulit, bebas butiran, warna putih atau putih kelabu
- Kegunaan dalam formula : pelincir (glidan)

CONTOH PREFORMULASI OBAT

Formulasi sediaan kapsul
amoksilin 500mg :

R/ Amoksilin 500 mg

Avicel 15%

Aerosil 1%

Talk 1%

Mg. stearat 1%

Laktosa ad 650 mg

m.f.caps no. L

BAHAN TAMBAHAN

Magnesium Stearat

- Pemerian : Serbuk halus, putih dan volumnus, bau lemah khas, mudah melekat pada di kulit, bebas dari butiran
- Kegunaan dalam formula : pelicin (lubrikan)

Laktosa

- Pemerian : serbuk hablur, putih atau putih krem, tidak berbau, rasa agak manis, keras, stabil di udara, tetapi mudah menyerap bau
- kegunaan dalam formula : pengisi

CONTOH PREFORMULASI OBAT

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

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

CONTOH PREFORMULASI OBAT

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

STUDI PREFORMULASI

ZAT AKTIF : ASETOSAL (Asam Asetilsalisilat)

- fungsi :analgesik, antipiretik (penurun demam), dan anti-inflamasi

PEMERIAN

- Hablur tidak berwarna, atau serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, rasa asam

KELARUTAN

- Agak sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol (95%) p, larut dalam klorofom P dan eter P

Stabilitas : tidak tahan kelembapan dan pemanasan

CONTOH PREFORMULASI OBAT

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

BAHAN TAMBAHAN

HPC - LM = Hydroxypropyl cellulose, Low - substituted

- Pemerian : berwarna putih pucat hingga krem, berbentuk granul, mengembang dalam air
- kegunaan : pengikat dan disintegran

LHPC LH - 11

- pemerian : bentuk serbuk atau granul putih, tidak berbau, tidak larut dalam air, mengembang dalam air
- Kegunaan : bahan penghancur dan pengikat

AEROSIL

- Pemerian : serbuk amorf, terang, dan tidak berasa
- Kegunaan dalam formula : pelincir (glidan).

Magnesium stearat

- Pemerian : Serbuk halus, putih dan volumnus, bau lemah khas, mudah melekat pada di kulit, bebas dari butiran
- Kegunaan dalam formula : pelicin (lubrikan)

CONTOH PREFORMULASI OBAT

R/ Asetosal 80 mg

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

BAHAN TAMBAHAN

Talcum

- Pemerian : Serbuk hablur, sangat halus, licin, mudah melekat pada kulit, bebas butiran, warna putih atau putih kelabu
- Kegunaan dalam formula : pelincir (glidan)

Avicel

- Pemerian : Serbuk kristal berporos, serpihan putih, murni, tidak berbau, tidak berasa
- Kegunaan dalam formula : pengisi, pengikat dan penghancur

Laktosa

- Pemerian : serbuk hablur, putih atau putih krem, tidak berbau, rasa agak manis, keras, stabil di udara, tetapi mudah menyerap bau
- kegunaan dalam formula : pengisi

Hal yang harus diperhatikan

Untuk membuat sediaan tablet yang baik diperlukan data preformulasi zat aktif yang meliputi stabilitas, organoleptik, sifat fisikokimia, dan data-data lain yang menunjang.

Dari data tersebut dapat diperkirakan zat aktif yang cocok untuk dibentuk sediaan tablet yang baik dan memenuhi persyaratan.

Jadi, dalam pembuatannya harus diperhatikan apakah zat aktif yang digunakan bila dicampur dengan zat tambahan tablet apakah nantinya akan terjadi perubahan warna, meleleh, terurai, dan sebagainya

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

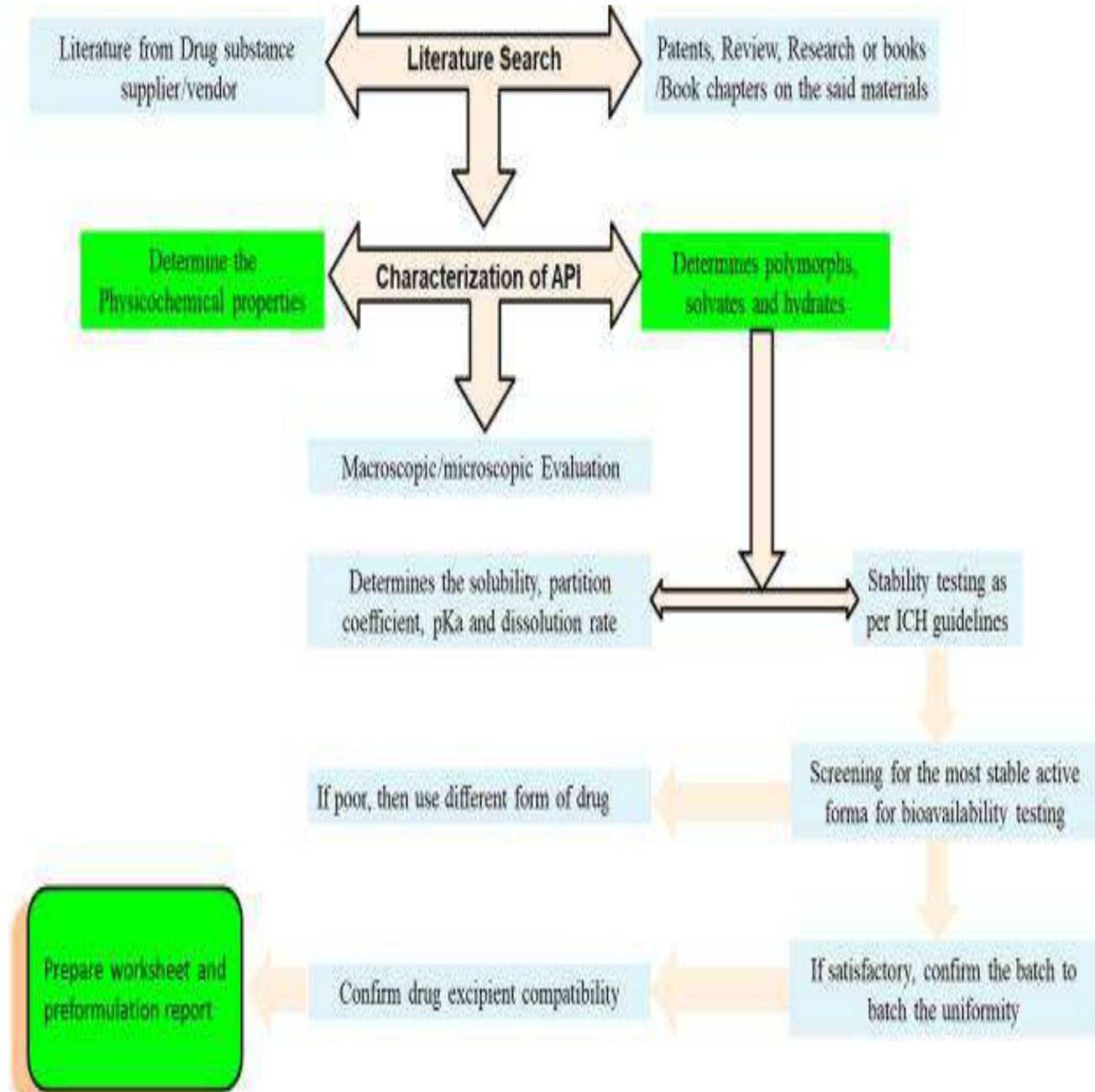
Penanganan ekstrak pada pembuatan tablet

Untuk ekstrak kental dilarutkan dulu dalam etanol 70%, kemudian dikeringkan dengan Sacharum Laktis, misalkan pembuatan tablet dari ekstrak beladona.

PREFORMULASI

Semua bahan obat maupun bahan tambahan mempunyai sifat dan karakteristik yang unik dan berbeda, maka sebelum diformulasi perlu diadakan kajian preformulasi

Hasil studi preformulasi dapat disimpulkan metode yang akan digunakan



Thank you for your attention.



FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN - SOLID

Pertemuan 3



apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M. Biotech

**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**

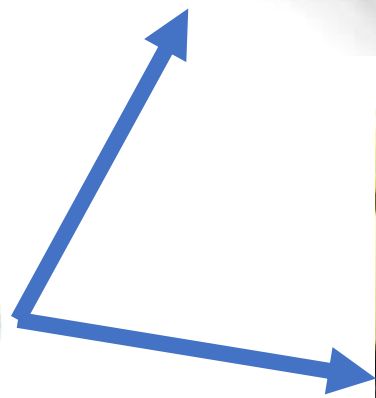
Topik bahasan

Formulasi sediaan serbuk

Formulasi sediaan granul

- Granulasi Basah
- Granulasi Kering

Dari Serbuk dan Granul menjadi kapsul dan tablet



Bentuk Sediaan Serbuk

A good powder formulation requires a narrow particle size distribution.

If the particle size distribution is wide, the powder can segregate and would have an un-uniform dissolution rate.

Reducing the particle size of a powder is called comminution and results in a narrow distribution of powder particles.

Powders do not mix spontaneously; therefore, effective mixing requires a thorough understanding of the materials to be mixed, as well as the science of mixing.

Effective mixing of powders poses the greatest challenge when the amount of one of the components of the mix is relatively small compared to the other components.



Ukuran Partikel		Ukuran ayakan Kira-kira	Contoh
Mikrometer (μm)	Milimeter		
0,5 – 10	0,0005 – 0,010	-	Suspensi, emulsi halus
10 - 50	0,010 – 0,050	-	Batas atas jarak di bawah ayakan, partikel emulsi kasar; partikel suspensi terflokulasi
50 – 100	0,050 – 0,100	325 – 140	Batas bawah ayakan, jarak serbuk halus
150 – 1000	0,150 – 1,000	100 – 18	Jarak serbuk kasar
1000 - 3360	1,000 – 3,360	18 - 6	Ukuran granul rata-rata

GRANUL

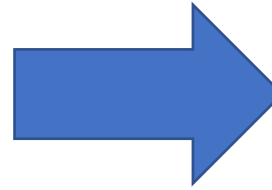
Adalah gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil umumnya berbentuk tidak merata dan menjadi seperti partikel tunggal yang lebih besar



partikel bubuk



aglomerasi

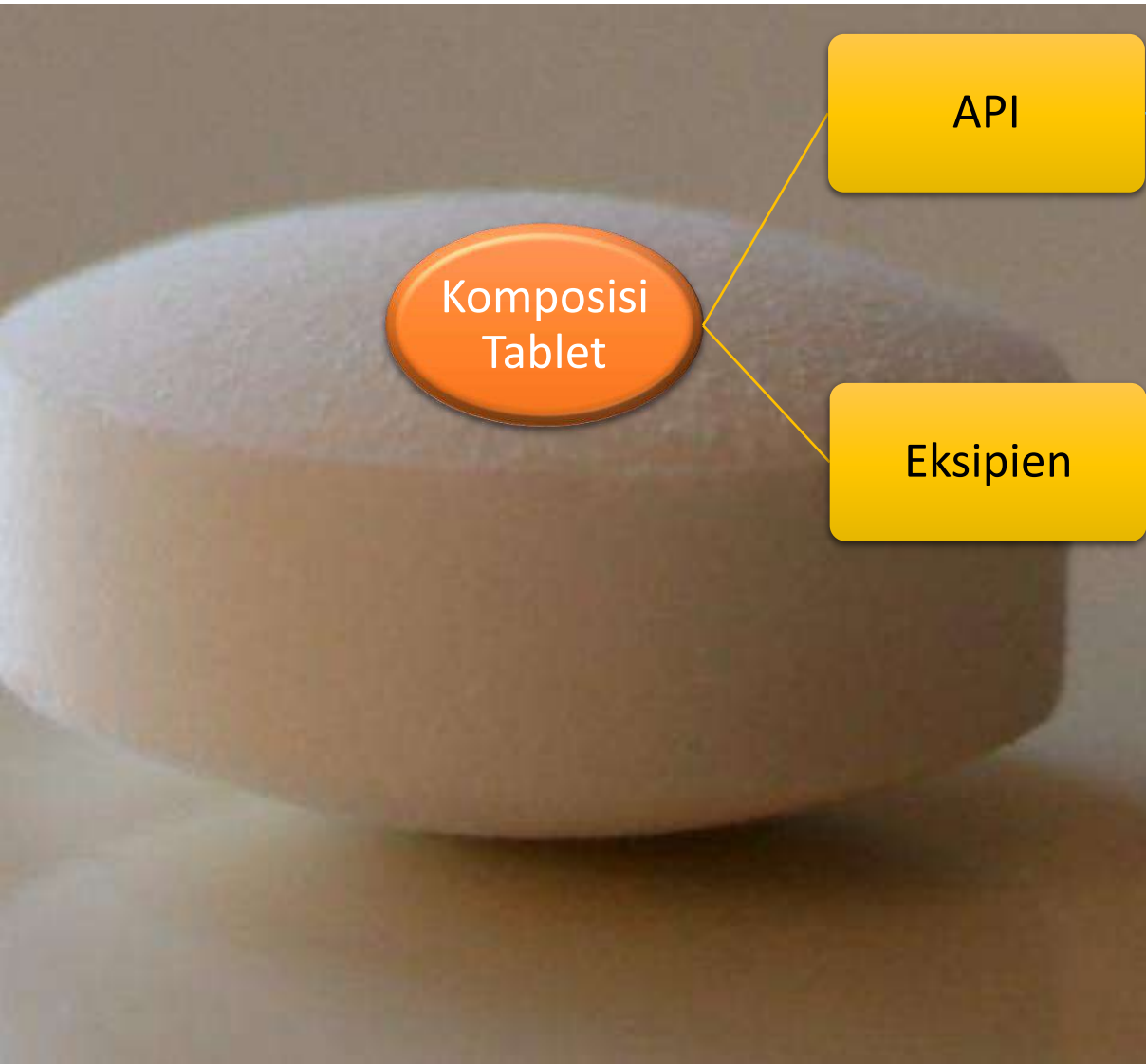


partikel besar



Karakteristik fisik termasuk kemampuan mengalir, kekompakan, kompresibilitas, dan pelumasan

- Membuat bahan mengalir bebas
- Memadatkan bahan
- Membuat campuran menjadi lebih homogen
- Memperbaiki karakteristik pengempaan API
- Mengendalikan laju pelepasan API
- Mengurangi debu
- Memperbaiki penampilan tablet



API

BCS ?

Komposisi
Tablet

Eksipien

Pertama

berperan dalam membantu proses pengempaan

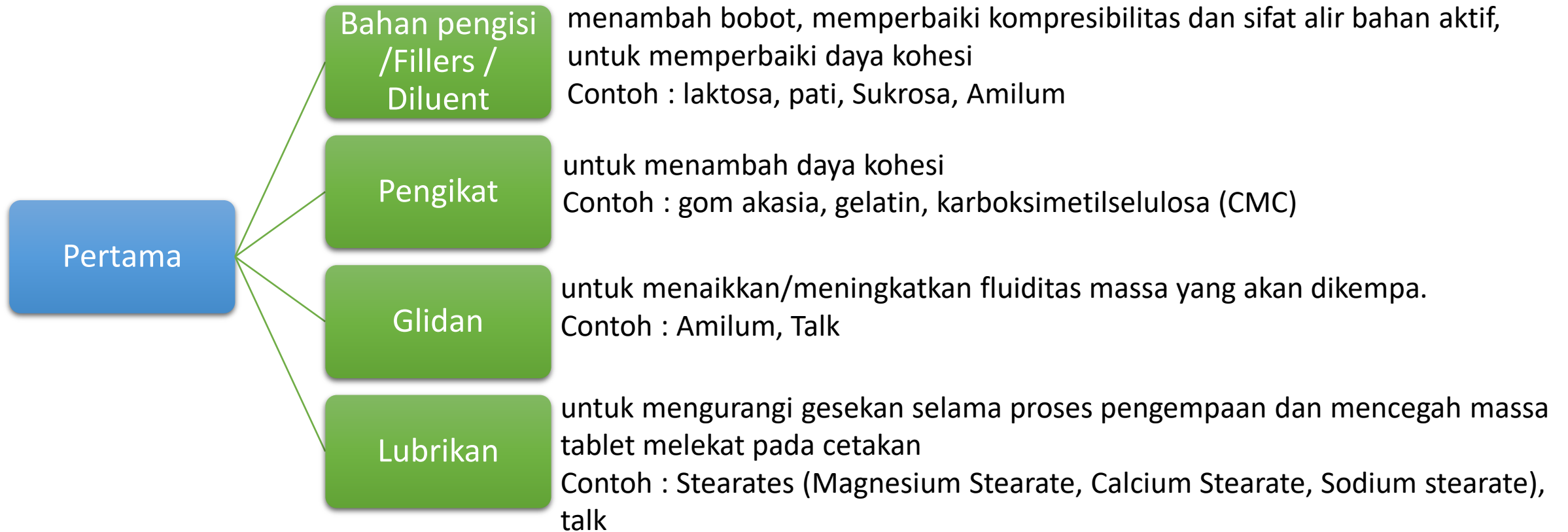
Kedua

membantu memperbaiki karakter sifat fisik tablet

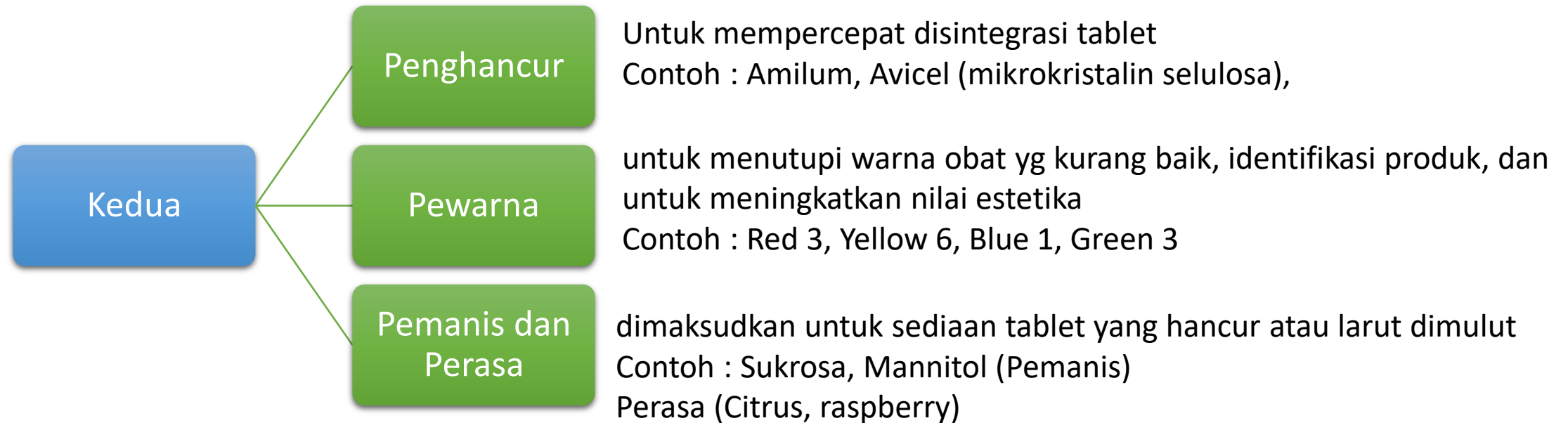
KRITERIA EKSIPIEN :

- netral secara fisiologis,
- stabil secara fisika dan kimia,
- memenuhi peraturan perundangan,
- tidak mempengaruhi bioavailabilitas obat,
- bebas dari mikroba pathogen
- tersedia dalam jumlah yang cukup dan murah

EKSIPIEN GRANUL

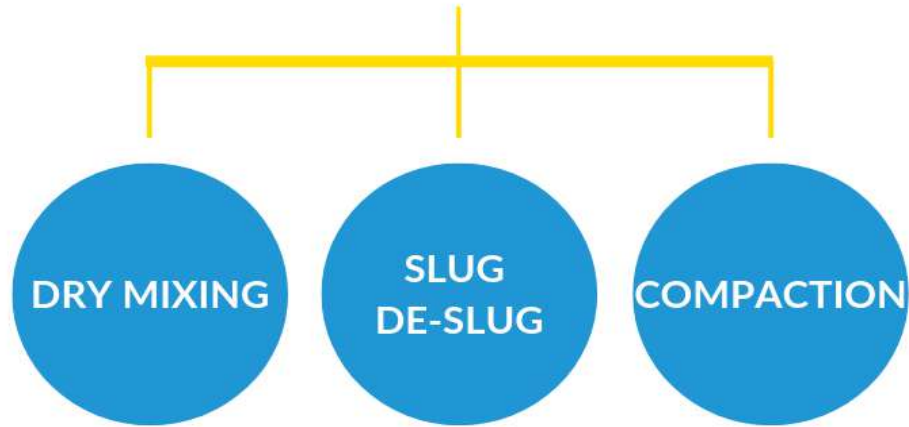


EKSIPIEN SEDIAAN TABLET



Tipe Granulasi

DRY GRANULATION

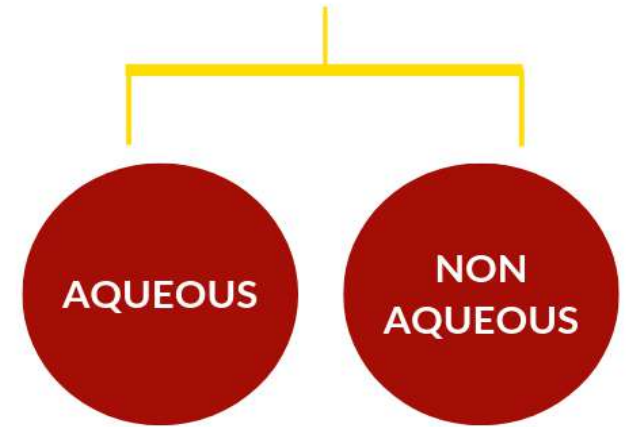


Sifting, mixing,
final blending

Sifting, mixing,
slug-de-slug,
milling, sizing, final
blending

Sifting, mixing,
roller compaction,
milling, sizing, final
blending

WET GRANULATION



Sifting, mixing,
granulation,
drying, milling,
sizing, final
blending

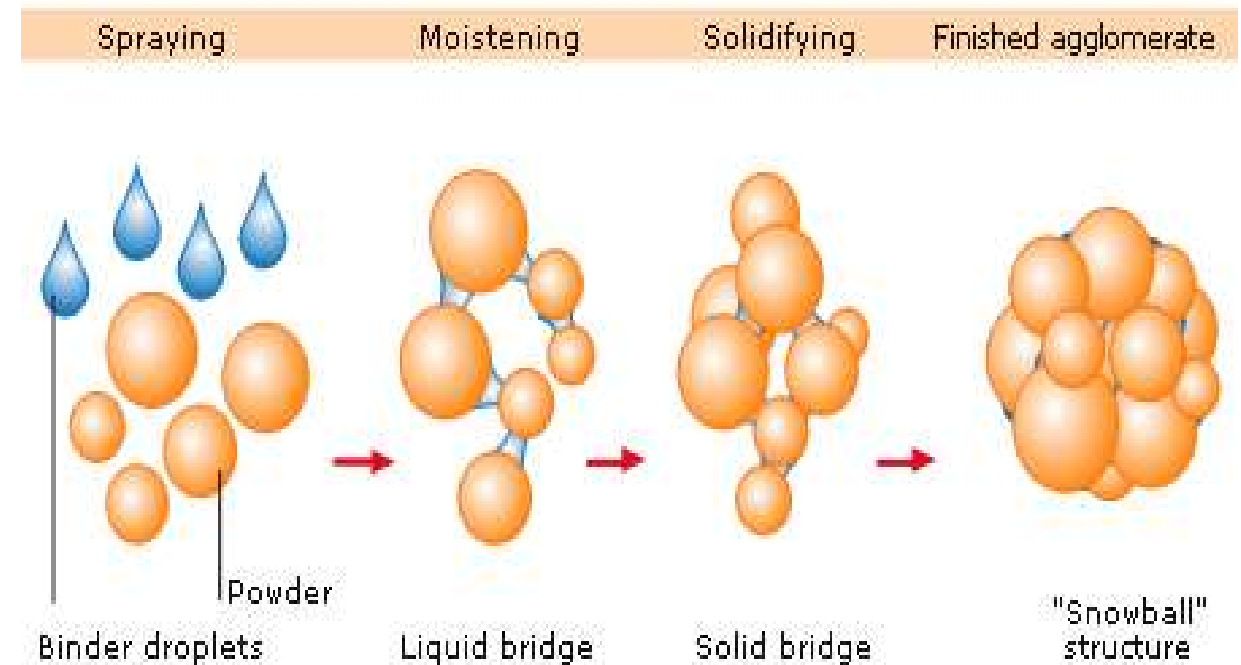
Sifting, mixing,
slug-de-slug,
milling, sizing, final
blending

GRANULASI BASAH

Merupakan metode tertua yang paling luas dan paling banyak digunakan dalam proses pembuatan tablet

Pada dasarnya adalah proses **pembesaran ukuran** yang melibatkan beberapa langkah dan penggunaan zat perekat yang dikenal sebagai **pengikat**.

Granul yang dihasilkan menggunakan metode granulasi ini memiliki kemungkinan lebih besar untuk memenuhi semua persyaratan fisik untuk pembentukan tablet



GRANULASI BASAH

Pengayakan dan
Pencampuran serbuk



Proses Granulasi →
Penambahan cairan pengikat
ke campuran serbuk untuk
membentuk massa dengan
ukuran yang cukup basah
(massa lembab)



Massa yang lembap dibentuk
menjadi granul dengan
diayak melalui pengayak
dengan nomor mesh 6 – 12



Pengeringan

Granul basah dikeringkan
dikeringkan pada suhu + 50 –
60 °C dalam lemari pengering



Pengayakan kering
Granul yang kering kemudian
diayak dengan pengayak
nomor mesh 18 – 20



Pengikat dan pelarut



Pengikat merupakan suatu bahan adhesif yang ditambahkan pada formulasi tablet.

Pengikat dibedakan menjadi polimer alam dan polimer sintetis atau gula. Pelarut yang digunakan umumnya adalah air dan alkohol.

Fungsi pengikat adalah untuk memberikan kohesivitas yang diperlukan untuk mengikat partikel partikel Padat di bawah pengempaan untuk membentuk suatu tablet yang kompak.

Pengikat juga dapat memperbaiki kekerasan tablet dengan meningkatkan gaya intragranular dan antar granular.

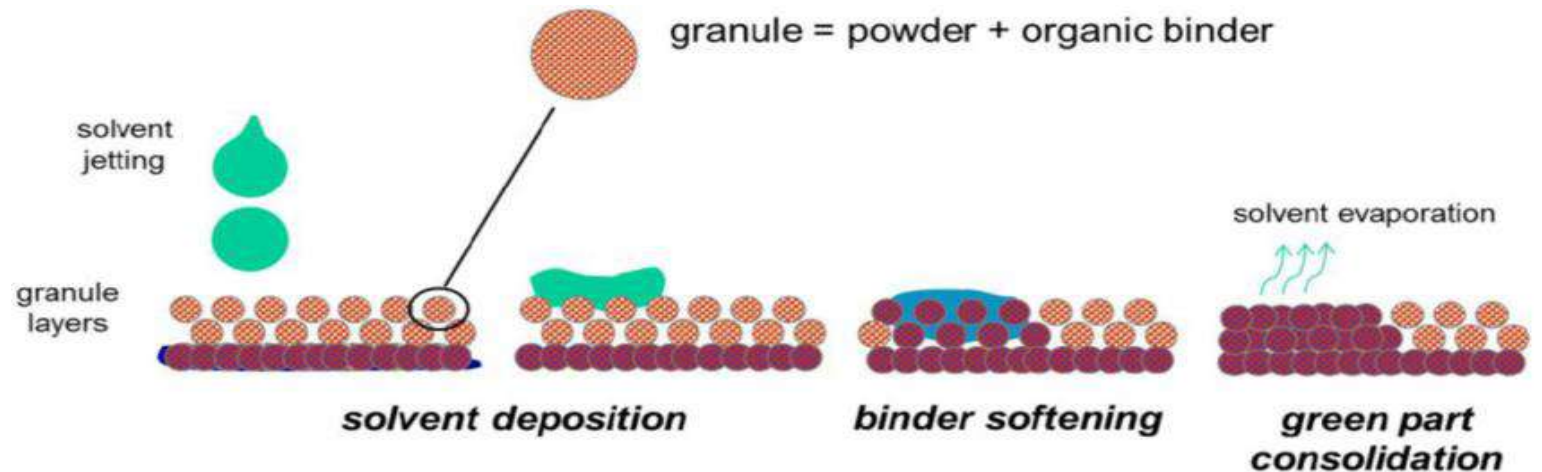
Pengikat dan pelarut



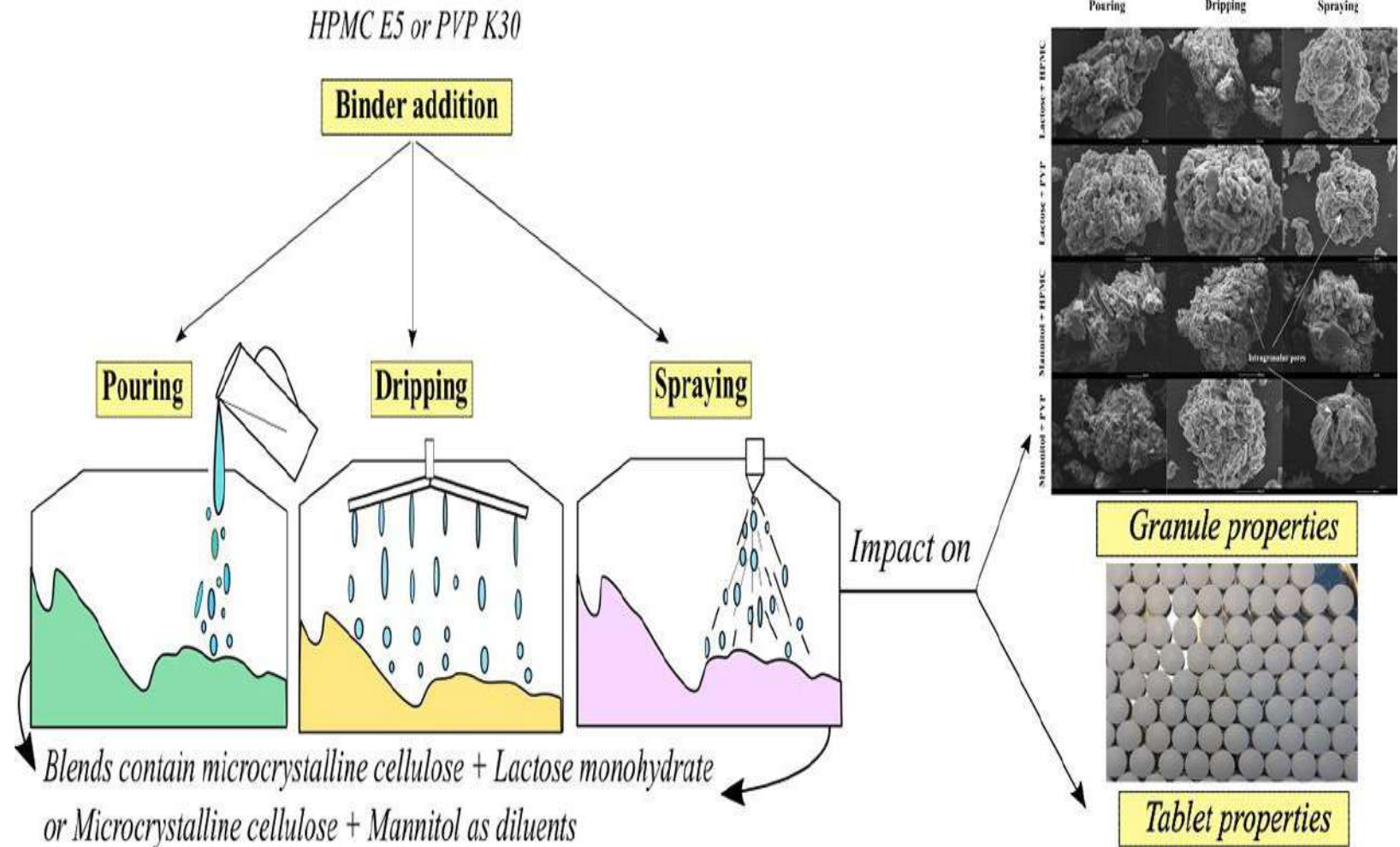
Jumlah pengikat yang dibutuhkan ditetapkan dengan studi optimasi dan merujuk kisaran konsentrasi pada buku-buku yang ada.

Prinsip terjadinya pembesaran partikel/aglomerasi karena gaya kohesif yang disebabkan oleh jembatan cair yang terjadi antar partikel padat.

Disamping itu, pada awalnya terjadi juga gaya tarik antar molekular, gaya van der waals, dan gaya elektrostatis. Dengan demikian, semua gaya bekerja secara serentak dalam proses granulasi basah.



Pengikat dan pelarut



<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.07.038>

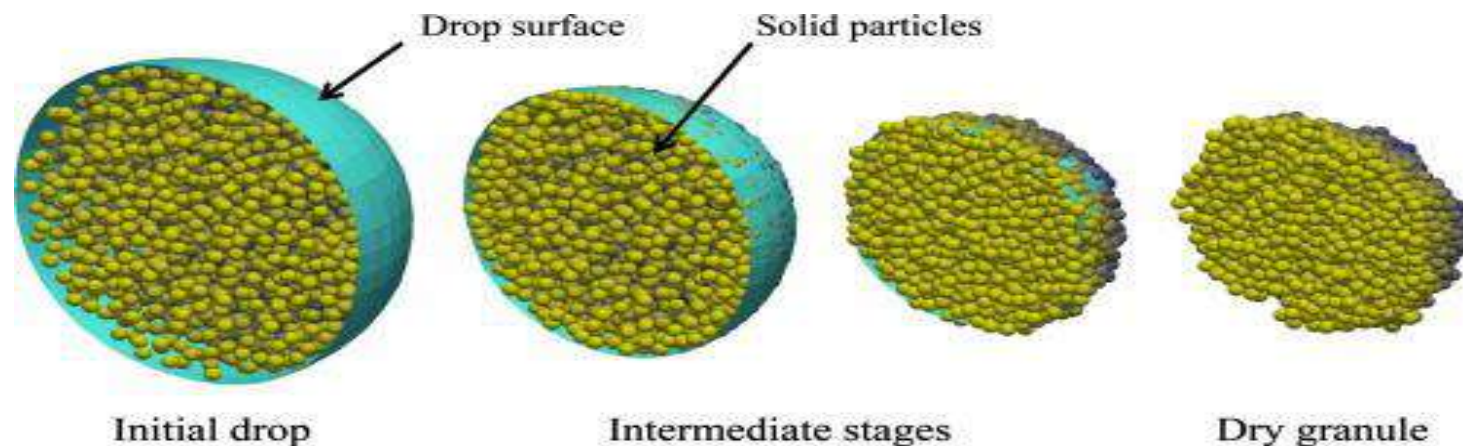
PENGERINGAN GRANUL

Pengeringan adalah proses menghilangkan cairan dari suatu bahan dengan menggunakan panas.

Proses pengeringan diperlukan untuk menghilangkan pelarut dan mengurangi kelembaban sampai pada tingkat yg optimum

Pengeringan dalam pabrik farmasi merupakan suatu unit proses dalam pembuatan granul dan kemudian dicampur dan dicetak menjadi tablet atau kapsul.

Pada proses pengeringan yang memegang peranan penting adalah ikatan antar partikel akibat penggabungan atau rekristalisasi gaya *van der Waals*.



PENGAYAKAN KERING

Tujuan pengayakan (kering) :

- Agar diperoleh distribusi partikel yang baik.
- Granul dengan diameter partikel yang besar menyebabkan tablet yang dihasilkan memiliki keragaman bobot yang jelek, sedangkan granul yang terlalu halus menyebabkan waktu alir yang jelek.



GRANULASI KERING



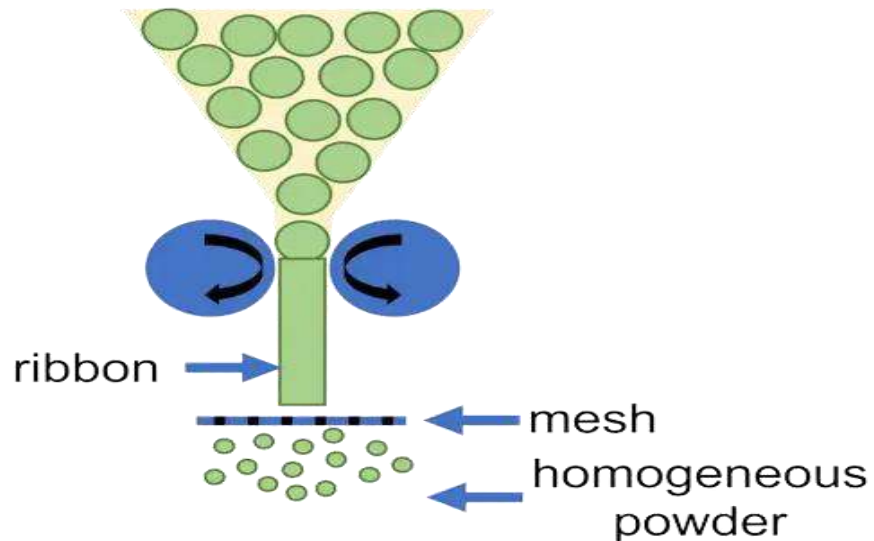
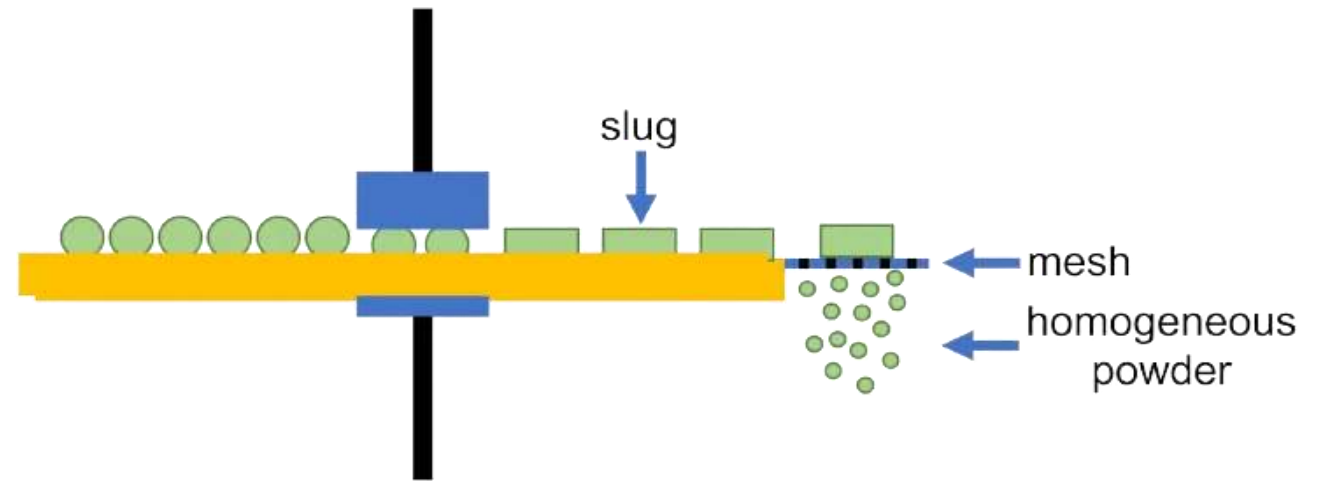
adalah metode yang dilakukan dengan cara membuat granul **secara mekanis** tanpa bantuan pengikat basah atau pelarut pengikat.

Ikatan yang mungkin timbul antar partikel-partikel tergantung dari sifat serbuk serta campuran.

Metode ini digunakan untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan lembab, serta tidak tahan air atau pelarut yang digunakan.

GRANULASI KERING

Prinsip granulasi kering adalah menciptakan ikatan antara partikel-partikel dengan pemberatan secara mekanik. Metode ini dapat dilakukan menggunakan mesin *Slug* dan mesin *roll*.



Mesin *Slug*

Massa serbuk ditekan pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet besar yang tidak berbentuk, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan.

Mesin *Roll*

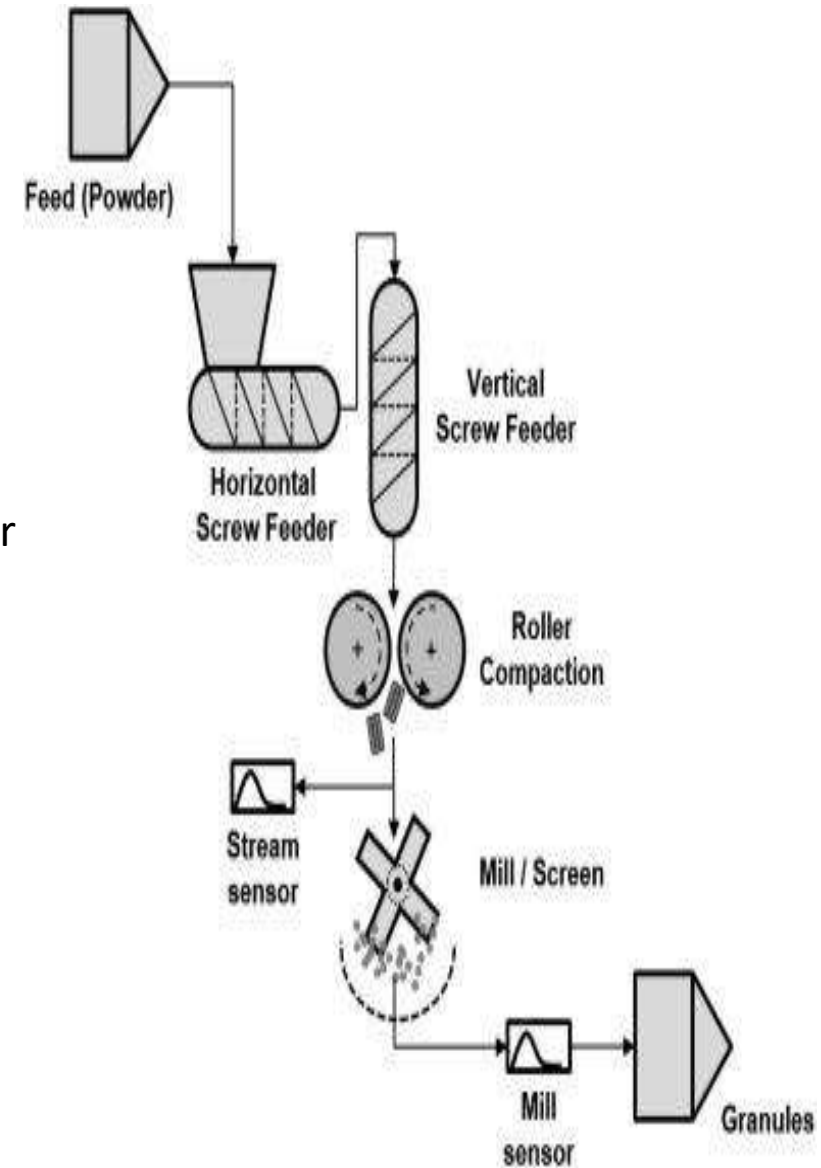
Massa serbuk diletakkan di antara mesin rol (*roller compactor*) yang dijalankan secara hidrolik untuk menghasilkan massa rata yang tipis, lalu diayak atau digiling hingga diperoleh granul dengan ukuran yang diinginkan

GRANULASI KERING

Bahan aktif dan semua eksipien (pengisi, pengikat kering, sebagian penghancur, dan glidan)

Membuat gumpalan serbuk dalam mesin kompaktor (*slugging machine*)

Mengecilkan ukuran (mengayak *mesh 18 – 20*)



Kelebihan Metode Granulasi

Granulasi Basah

1. Proses kompresibilitas yang kuat
2. Meningkatkan kemampuan mengalir dari zat aktif
3. Mendapat berat jenis yang sesuai
4. Mengurangi potensi segregasi
5. Distribusi keseragaman kandungan
6. Meningkatkan kecepatan disolusi
7. Mengontrol pelepasan

Granulasi Kering

1. Peralatan lebih sedikit karena tidak menggunakan cairan pengikat, mesin pengaduk berat, dan pengeringan yang memakan waktu
2. Cocok untuk obat yang sensitif terhadap panas dan lembab
3. Mempercepat waktu hancur karena tidak terikat oleh pengikat

Kekurangan Metode Granulasi

Granulasi Basah

1. Banyak tahap dalam proses produksi yang harus divalidasi
2. Waktu, ruangan, dan peralatan (mesin) yang digunakan butuh biaya cukup tinggi
3. Zat aktif yang sensitif terhadap lembab dan panas tidak dapat dikerjakan dengan cara ini
4. Kehilangan bahan selama berbagai tahapan proses

Granulasi Kering

1. Memerlukan mesin khusus untuk membuat *slug*
2. Distribusi zat warna kurang seragam (susah untuk homogen)
3. Proses pembuatannya banyak menghasilkan debu

Kelebihan dan Keterbatasan Metode Granulasi

Method	Advantage	Limitations
Wet Granulation	<ul style="list-style-type: none"> * Robust process suitable for most compounds. * Imparts flow ability to a formulation. * Can reduce elasticity problems. * Coating surface with hydrophilic polymer can improve wettability. * Binds API with excipient, thus reducing segregation potential. 	<ul style="list-style-type: none"> * Expensive: time & energy consuming process. * specialized equipment required. * stability issues for moisture sensitive and thermolabile API with aqueous granulation.
Wet Granulation (non-aqueous)	<ul style="list-style-type: none"> * Suitable for moisture sensitive API * vacuum drying techniques can remove/ reduce the need for heat. 	<ul style="list-style-type: none"> * Expensive equipment. * Needs organic facility. * Solvent recovery issues. * Health and environment issues.
Dry Granulation (Slugging of roller compaction)	<ul style="list-style-type: none"> * Eliminates exposure to moisture and drying. 	<ul style="list-style-type: none"> * Dusty procedure. * Not suitable for all compounds. * Slow process.

Jannat, E., Arif, A.A., Hasan, M., Zarziz, A.B., & Rashid, H.A. (2016). Granulation techniques & its updated modules. *The Pharma Innovation Journal*, 5, 134-141.

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Basah

Formulasi pembuatan tablet

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

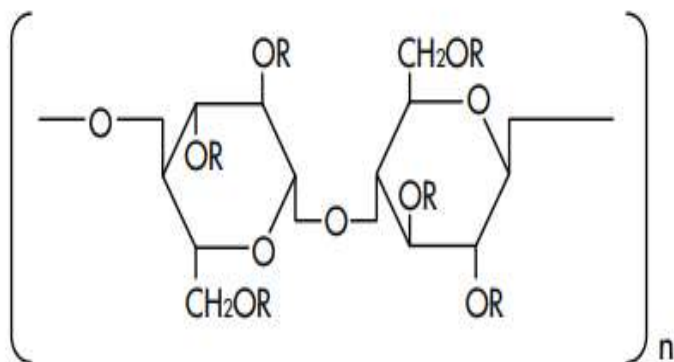
PREFORMULASI

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

LH series

Trade name	L-HPC
Generic name	Low-substituted hydroxypropyl cellulose
Abbreviation	L-HPC
IUPAC name	Cellulose, 2-hydroxypropyl ether (low substituted)
CAS registry number	9004-64-2
Compendial status	JP (Japanese Pharmacopoeia) NF (US National Formulary) 21 CFR 172.870 (Code of Federal Register / Food Additive)

Structure



*A ¹³C-NMR study has shown that most hydroxypropoxy groups are attached via glucopyranose position 6 (Alvarez-Lorenzo *et al.*, 2000).

Grade	Particle appearance	Characteristics	Hydroxypropoxy content(%)	Mean particle size(μm)	90 % cumulated particle size(μm)	Typical application
LH-11	Most fibrous	Highly anti-capping effect	11	55	175	Direct compression, Wet granulation (anti-capping)
LH-21	Moderately fibrous	Regular grade	11	45	135	Direct compression, Wet granulation
LH-22	Moderately fibrous	High swelling speed	8	45	135	Direct compression, Wet granulation (sometimes better disintegration)
LH-B1	Non fibrous/High density	Highly swelling force	11	55	125	Fluid-bed granulation, direct compression for high-load formulation
LH-31	Micronized	High binding strength	11	20	70	Pellet extrusion, layering
LH-32	Micronized	High binding strength	8	20	70	Pellet extrusion, layering

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Basah - 1

Formulasi pembuatan tablet

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

Buat tablet isoniazid dengan bobot 500 mg sebanyak 10 tablet

Fase dalam

Persentase tiap fase

Fase luar = 7,25%

Fase dalam = $100\% - 7,25\% = 92,75\%$

Fase Luar

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Basah - 1

Formulasi pembuatan tablet

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

Buat tablet Isoniazid dengan bobot 500 mg sebanyak 10 tablet

Total bobot tablet = 5000 mg

Perhitungan Fase dalam

Penimbangan granulat		Total (mg)
Komponen granulat (mg)	92,75% x 5000 mg	4638
Isoniazid (mg)	300 mg x 10 tablet	3000
amylum (mg)	10 % x 4638 mg	463,8
PVP-Etanol	4% x 4638 mg	185,52
Laktosa : avicel	4638 – (3000 + 463,8 + 185,52)	988,68
Laktosa dan avicel masing2	50% x 988,68 mg	494,34

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Basah - 1

Formulasi pembuatan tablet

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

Buat tablet Isoniazid dengan bobot 500 mg sebanyak 10 tablet

Total bobot tablet = 5000 mg

Perhitungan Fase luar

Komponen		Total (mg)
LHPC – LH11	5% x 5000 mg	250
Mg.Stearat	1% x 5000 mg	50
Talk	1% x 5000 mg	50
Aerosil	0,25% x 5000 mg	12,5 mg

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Basah – 2

Formulasi pembuatan tablet

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

Buat tablet Isoniazid dengan bobot 500 mg sebanyak 10 tablet

Total bobot tablet = 5000 mg

Perhitungan kebutuhan bahan :

Bahan aktif :

- Isoniazid : $300 \text{ mg} \times 10 \text{ tablet} = 3000 \text{ mg}$

Bahan tambahan :

Bobot bahan tambahan = $5000 \text{ mg} - 3000 \text{ mg} = 2000 \text{ mg}$

- Amilum : $10\% \times 2000 \text{ mg} = 200 \text{ mg}$
- PVP-etanol : $4\% \times 2000 \text{ mg} = 80 \text{ mg}$
- LHPC-LH 11 : $5\% \times 2000 \text{ mg} = 100 \text{ mg}$
- Mg Stearat : $1\% \times 2000 \text{ mg} = 20 \text{ mg}$
- Talk : $1\% \times 2000 \text{ mg} = 20 \text{ mg}$
- Aerosil : $0,25\% \times 2000 \text{ mg} = 5 \text{ mg}$
- Laktosa-avicel $1775 \text{ mg} \times 50\% = 887,5 \text{ mg (masing2)}$

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Kering

Formula tablet asam mefenamat

- Asam mefenamat 500mg
- Amprotab (10%) 75mg
- Avicel PH 102 115mg
- Mg Stearat 7,5mg
- Talk 15mg
- Amprotab 37,5mg

Preformulasi

- Asam mefenamat : analgetik
- Avicel PH 102 : bahan pengisi dan pengikat
- Mg Stearat : lubrikan
- Talk : glidan
- Amprotab : bahan penghancur

Hitung kebutuhan bahan untuk 50 tablet !

Contoh Formula Tablet dengan metode Granulasi Kering

Formula tablet asam mefenamat

- Asam mefenamat 500mg
- Amprotab (10%) 75mg
- Avicel PH 102 115mg
- Mg Stearat 7,5mg
- Talk 15mg
- Amprotab 37,5mg

Fase dalam

½ dari komponen luar (glidan dan lubrikan) digunakan untuk membuat "slug"

Asam mefenamat: $500\text{mg} \times 50 = 25 \text{ gram}$

Amprotab (10%): $75\text{mg} \times 50 = 3,75 \text{ gram}$

Avicel PH 102 : $115\text{mg} \times 50 = 5,75 \text{ gram}$

Mg Stearat : $7,5\text{mg} \times 50 = 0,375 \text{ gram}$

Talk : $15\text{mg} \times 50 = 0,75 \text{ gram}$

Amprotab : $37,5\text{mg} \times 50 = 1,875 \text{ gram}$

Total bobot tablet : $750 \text{ mg} \times 50 = 37,5 \text{ gram}$

Hitung kebutuhan bahan untuk 50 tablet !



Video

<https://youtu.be/wbuC6bpWQM8?t=106>

- Granulasi kering :

<https://youtu.be/jJ9txb32glU?t=53>

<https://youtu.be/QYwGpEqAqlQ?t=69>

<https://youtu.be/D06P0wB9eMU?t=1>

- Granulasi basah :

<https://www.youtube.com/watch?v=ZnQrZo0zbiE>

<https://youtu.be/KZ-LtHdWjEo?t=18>

<https://youtu.be/EqGHWKqMojA?t=9>

Terima kasih!



FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN - SOLID

Pertemuan 4



apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M. Biotech

**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**

TOPIK BAHASAN

EVALUASI GRANUL



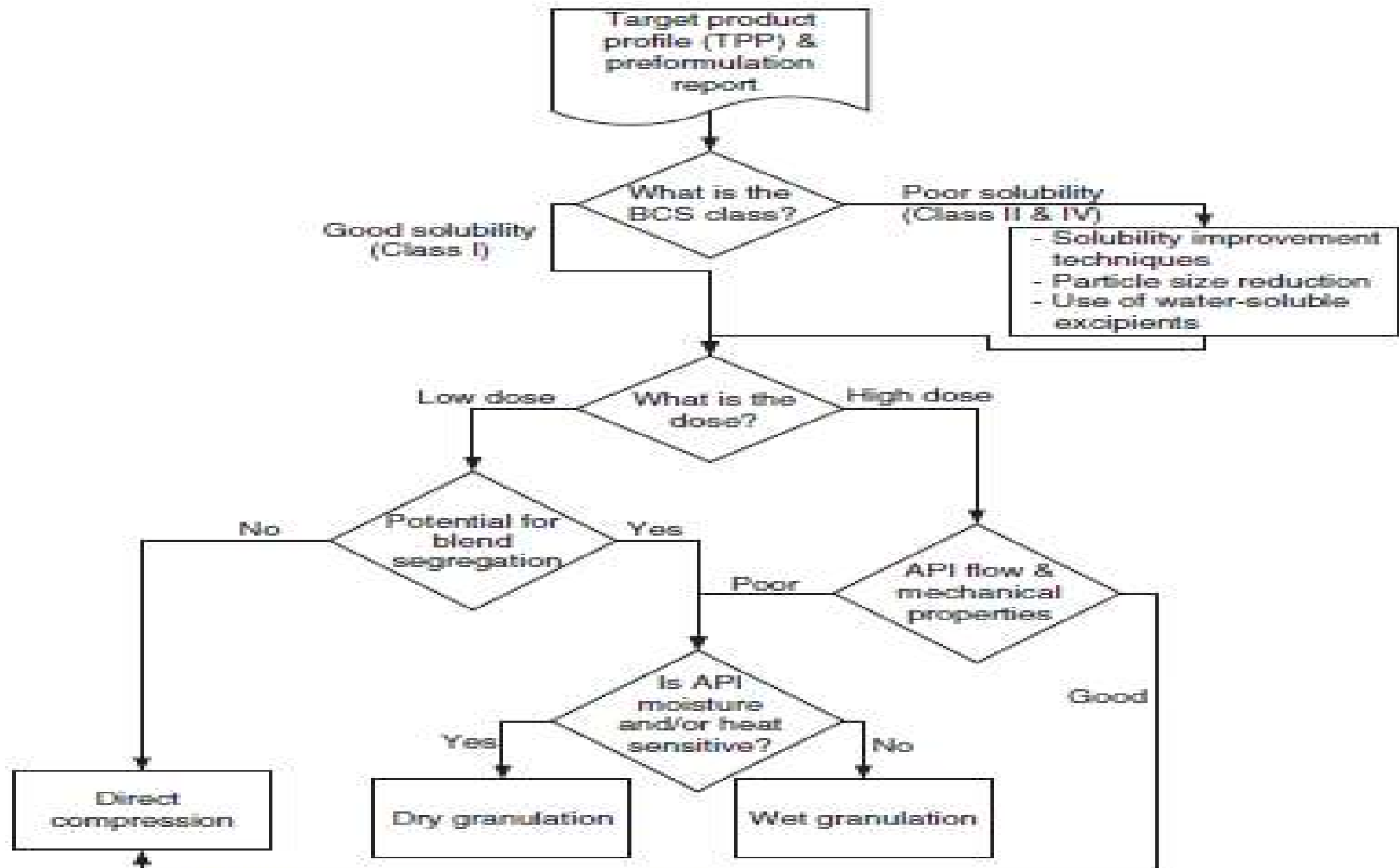
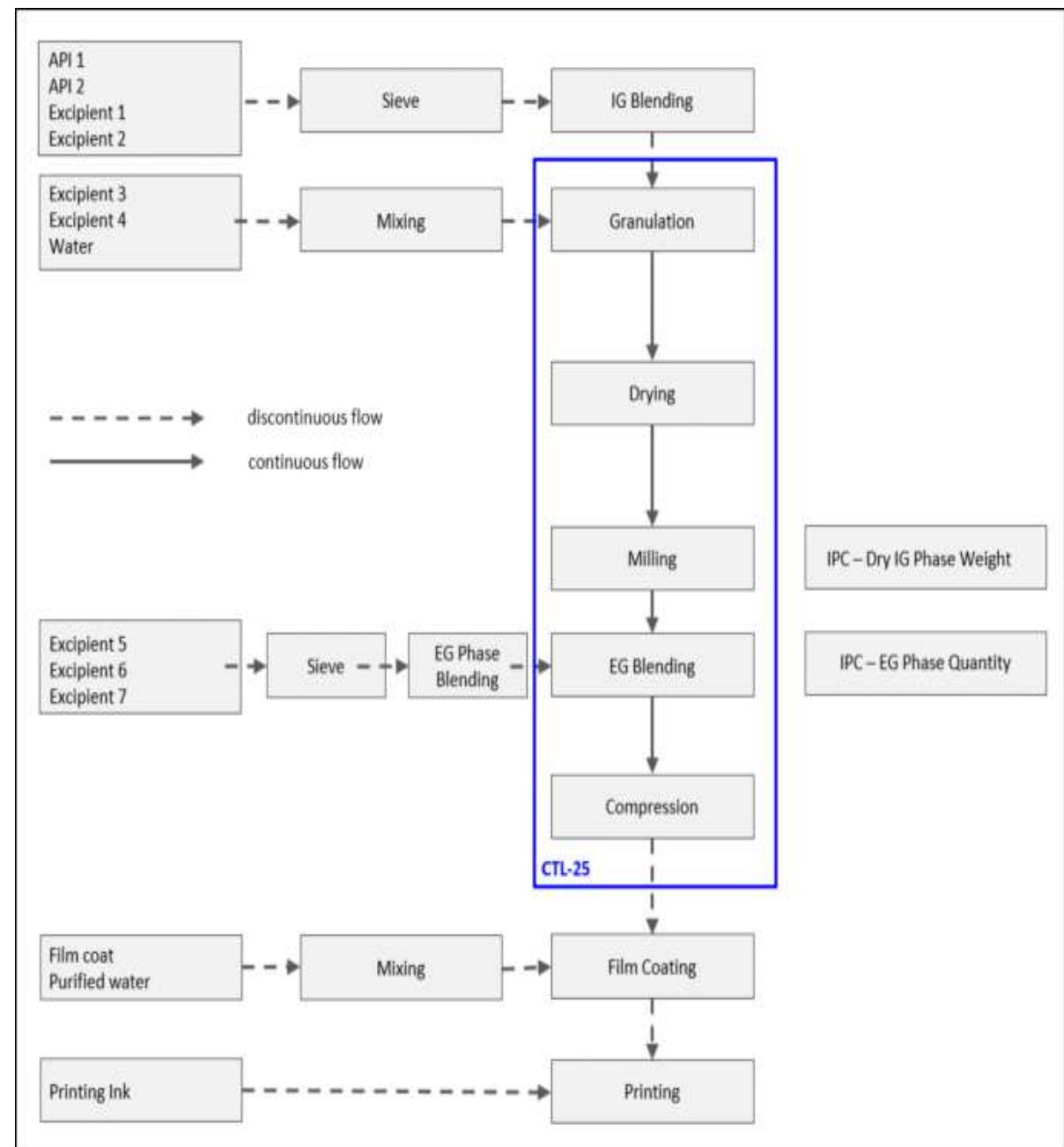
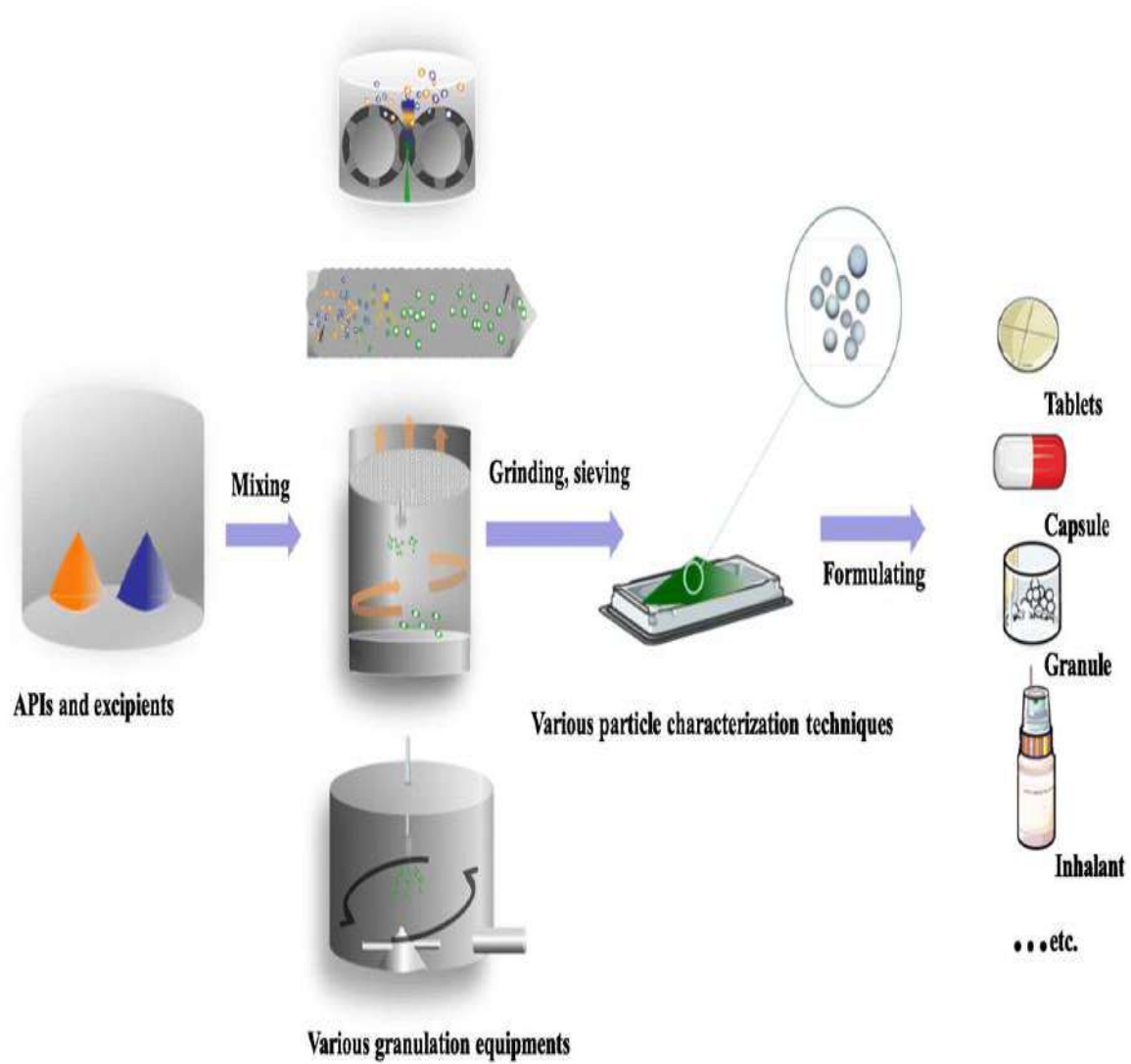


FIGURE 2.7 Flowchart for selection of adequate processing platform.





EVALUASI GRANUL

- Evaluasi granul, yaitu uji sediaan massa granul sebelum dilakukan pencetakan (tablet).
- Evaluasi dilakukan agar saat mencetak tablet tidak terjadi masalah dalam proses pencetakan tablet dan evaluasi tablet yang sudah dicetak
- Uji stabilitas fisik granul instan dilakukan pada suhu kamar selama satu bulan meliputi **uji waktu alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, kandungan lembab dan distribusi ukuran partikel**

1. KADAR LEMBAB (Air)

- Uji kadar lembab supaya mengetahui kandungan air yang terdapat di dalam granul
- Untuk mengetahui jika granul masih tinggi kadar airnya maka tablet akan mudah terkontaminasi mikroorganisme, sementara jika kadar air dalam granul menjadi nol (0), maka tablet akan menjadi rapuh, mudah pecah menjadi serbuk.
- Kadar air ditentukan dengan menimbang granul dalam keadaan basah dan setelah dikeringkan.
- **Kadar air dinyatakan sebagai LOD (*Lost On Drying*)/ *susut pengeringan***
- Kandungan lembab diukur dengan pemanasan (gravimetric) menggunakan alat seperti **Moisture Balance**.

1. KADAR LEMBAB (Air)

- Untuk menguji kadar lembab dapat menggunakan alat Moisture analyzer atau **Moisture Balance** atau manual dengan menggunakan **Oven**
- **Caranya** : Timbang seksama 5,0 g granul, panaskan dalam lemari pengering sampai bobot konstan (105°C) selama 2 jam
- **Perhitungan** :
$$\text{LOD} = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\%$$

W_0 = bobot granul awal
 W_1 = bobot setelah pengeringan
- **Persyaratan** : **2 – 5 %**

Uji Kadar Air

Untuk mengetahui kadar air yang ada pada granul
Syarat: 2-5%



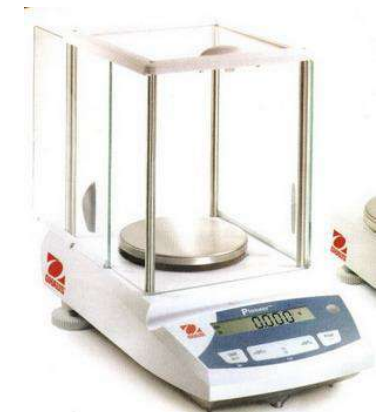
HEATING DRYING OVEN



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

Video : <https://youtu.be/2W8zVHYalsA?t=111>

1. KADAR LEMBAB (Air)



<i>Granul (5 gram)</i>	<i>Berat (gram)</i>	<i>Rata-rata (gram)</i>	<i>Persyaratan</i>
1.			2 – 4 %
2.			
3.			
<i>Kesimpulan</i>		<i>Memenuhi syarat</i>	

Video : <https://youtu.be/DtSH8n1jbyM?t=3>

1. KADAR LEMBAB (Air)

Penimbangan Granul	Berat (gram)	%LOD
0 menit	5	
15 menit	4,5	10
30 menit	4,2	6,67
60 menit	4	4,76

$$\%LOD = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\%$$

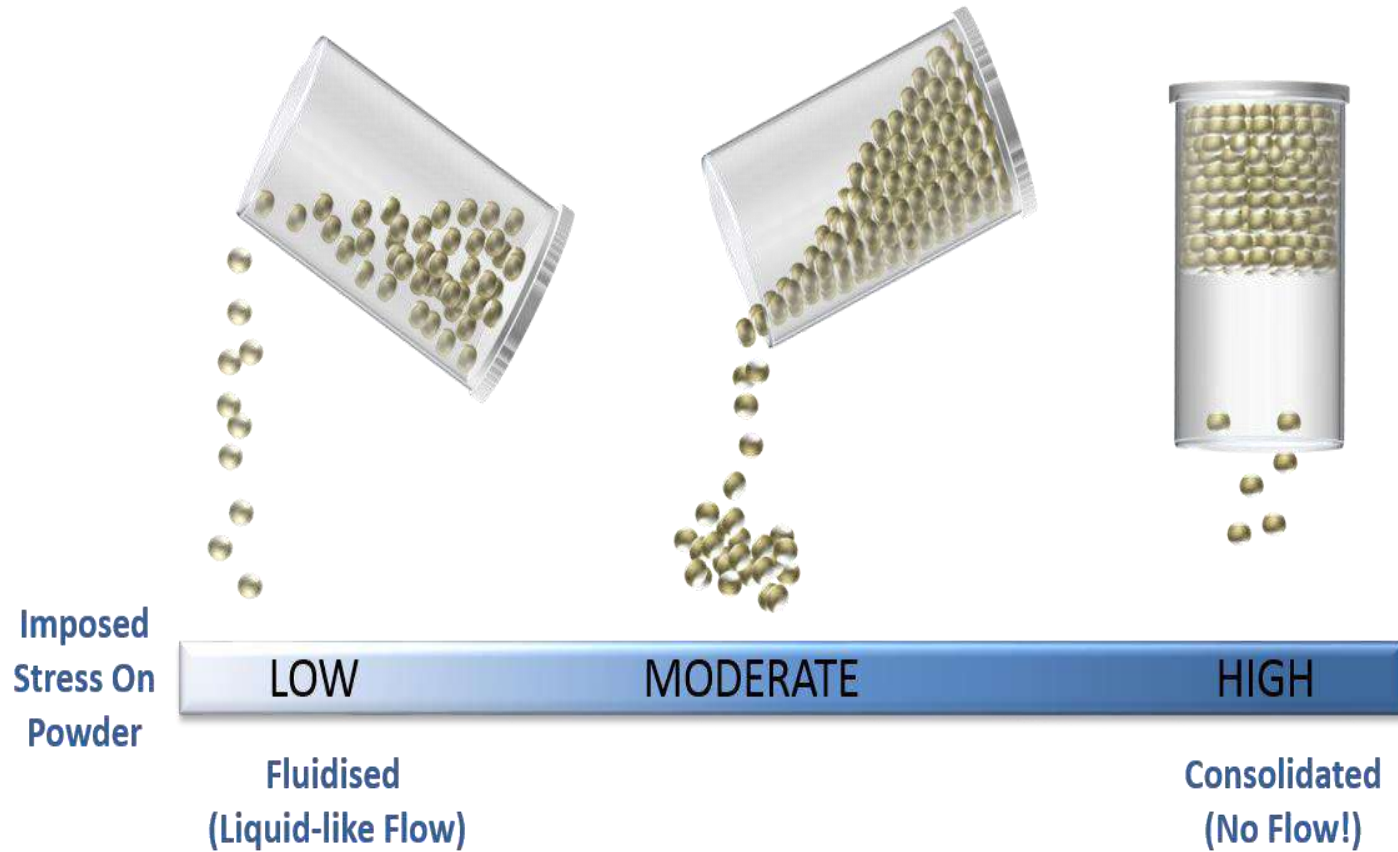
$$\%LOD(\text{menit ke 15}) = \frac{5 - 4,5}{5} \times 100\%$$

$$\%LOD(\text{menit ke 15}) = 10\%$$

2. SIFAT ALIR

- Evaluasi Sifat alir sangat penting karena **berhubungan dengan keseragaman pengisian ruang cetakan yang akan mempengaruhi keseragaman bobot dan pada akhirnya mempengaruhi keseragaman kandungan zat aktif**
- Uji kecepatan alir menggunakan Metode Corong
- Alat : Corong alat uji waktu alir
- Caranya : Timbang seksama 25 g granul tempatkan pada corong alat → uji waktu alir dalam keadaan tertutup → buka penutupnya biarkan granul mengalir → catat waktunya (gunakan stopwatch) lakukan 3x
- Persyaratan : **100 gram granul waktu alirnya tidak lebih dari 10 detik (> 10 g/detik)**

2. SIFAT ALIR



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

2. SIFAT ALIR



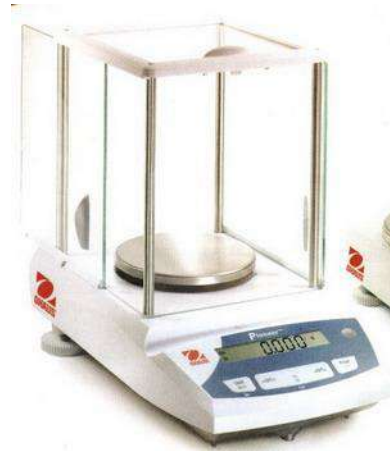
MANUAL



SEMI - AUTO

GRANULE FLOW TESTER

2. SIFAT ALIR



Syarat : 100 gram granul waktu alirnya tidak lebih dari 10 detik (> 10 g/detik)

Granul (100 gram)	Nilai alir (g/det)	Rata-rata (g/det)	Persyaratan
1.			> 10 g/det
2.			
3.			
Kesimpulan		Memenuhi syarat	

3. Sudut Diam (α)

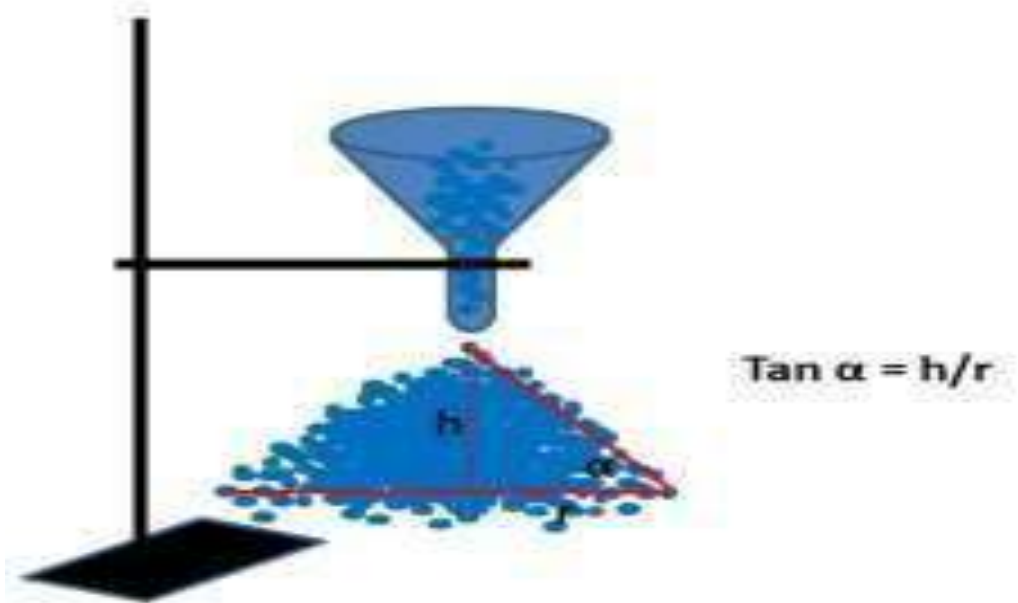
- Penentuan sudut diam juga merupakan uji untuk menentukan sifat aliran massa
 - Sudut diam ditentukan dengan tabung silinder berukuran tertentu, diletakkan pada permukaan horizontal.
 - Serbuk yang akan ditentukan sebanyak 100g dimasukkan ke dalam tabung.
 - Permukaan serbuk diratakan.
 - Tabung silinder perlahan diangkat sampai serbuk meninggalkan tabung, kemudian tinggi puncak tumpukan serbuk dan diameternya di ukur.

3. Sudut Diam

Hitung α (sudut diam)

h = tinggi tumpukan

r = jari – jari tumpukan



Tabel hubungan antar sudut diam
(*Achmad Fudholi, 2013:83*)

Alir	Sudut Diam (θ°)
Sangat baik	25 – 30
Baik	31 – 35
Cukup	36 – 40
Cukup Buruk	41 – 45
Buruk	45 – 55
Sangat Buruk	56 – 65
Sangat Sangat Buruk	> 66

3. Sudut Diam



Penimbangan Granul	h	diameter	Sudut diam (α)
Replikasi 1	2,8 cm	9 cm	31,89°
Replikasi 2	2,9 cm	8,8 cm	33,38°
Replikasi 3	2,8 cm	9,1 cm	31,607°
Rata - rata			32,29°

Kategori : sifat alir baik

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

$$\alpha = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

$$\tan \alpha = \frac{2,8 \text{ cm}}{4,5 \text{ cm}}$$

$$\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{2,8 \text{ cm}}{4,5 \text{ cm}} \right)$$

$$\alpha = 31,89^\circ$$

4. KOMPRESIBILITAS

- Kompresibilitas merupakan kemampuan granul untuk membentuk tablet dengan tekanan tertentu.
- Kompresibilitas juga biasanya disebut dengan index carr's yang dapat digunakan untuk menentukan sifat alir. Semakin besar nilai kompresibilitas menunjukkan granul memiliki sifat alir yang kurang baik
- Alat : Jolting Volumeter
 - Caranya : Timbang seksama 29,5 g granul masukkan ke dalam gelas ukur dari alat "Jolting Volumeter" → Volume awal = 50 ml → Hitung 100 ketukan. Catat volume konstan (tidak bergerak lagi)
- Persyaratan : **Jika % pemampatan kurang dari 20% keteraturan fabrikasi akan tercapai**

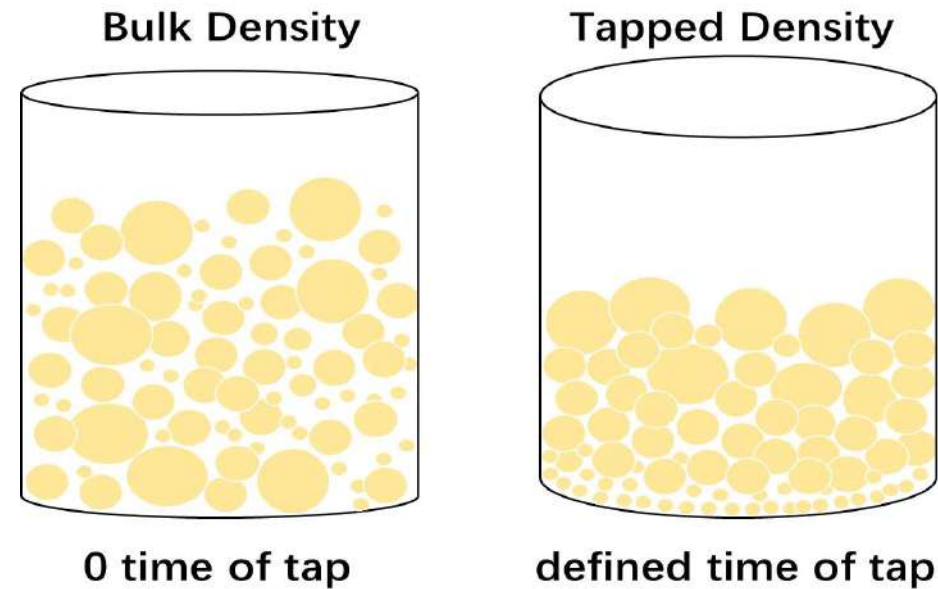
4. KOMPRESIBILITAS

$$\text{Bulk Density} = \frac{\text{Weight (W)}}{\text{Volume (V1)}}$$

$$\text{Tapped Density} = \frac{\text{Weight (W)}}{\text{Volume (V2)}}$$

$$\text{Hausner Ratio (HR)} = \frac{\text{Tapped Density}}{\text{Bulk Density}}$$

$$\text{Carr's Index (CI)} = \frac{\text{Tapped density} - \text{Bulk density}}{\text{Tapped density}} \times 100$$



% COMPRESSIBILITY RANGE	FLOW DESCRIPTIONS
5-15	Excellent (free flowing granules)
12-16	Good (free flowing powder granules)
18-21	Fair to passable (powder granules)
23-28	Poor (very fluid powder)
28-35	Poor (fluid cohesive powder)
35-38	Very poor (fluid cohesive powder)
>40	Extremely poor (cohesive powder)

4. KOMPRESIBILITAS



JOLTING VOLUMETER

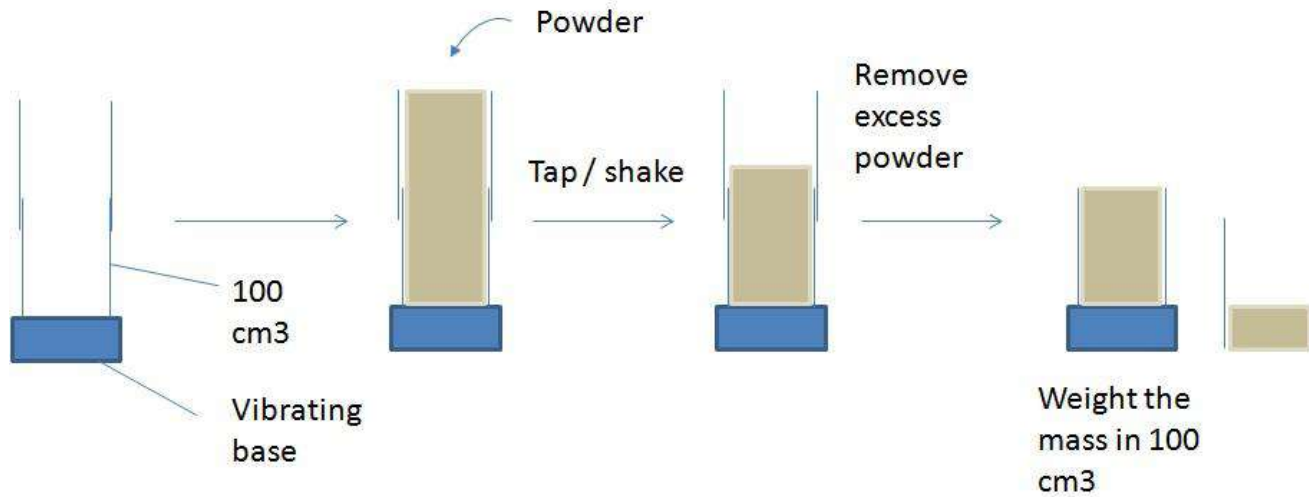
Syarat : Jika % pemampatan kurang dari 20% keteraturan fabrikasi akan tercapai

Granul (50 ml)	Volume		Kp (%)	Rata - rata	Persyaratan
	awal	akhir			
1					< 20 %
2					
3					
Kesimpulan			Memenuhi syarat		



Video : <https://youtu.be/-pEa8U40PbA?t=22>

4. KOMPRESIBILITAS



Pengetapan (kali)	V (ml)
0	100
30	90
50	88
75	88
100	88

➤ Perhitungan :

$$\%Kp = \frac{V_0 - V_n}{V_0} \times 100\%$$

%Kp = Persen pemampatan/kompresibilitas

V_0 = Volume awal

V_n = Volume pada jumlah ketukan

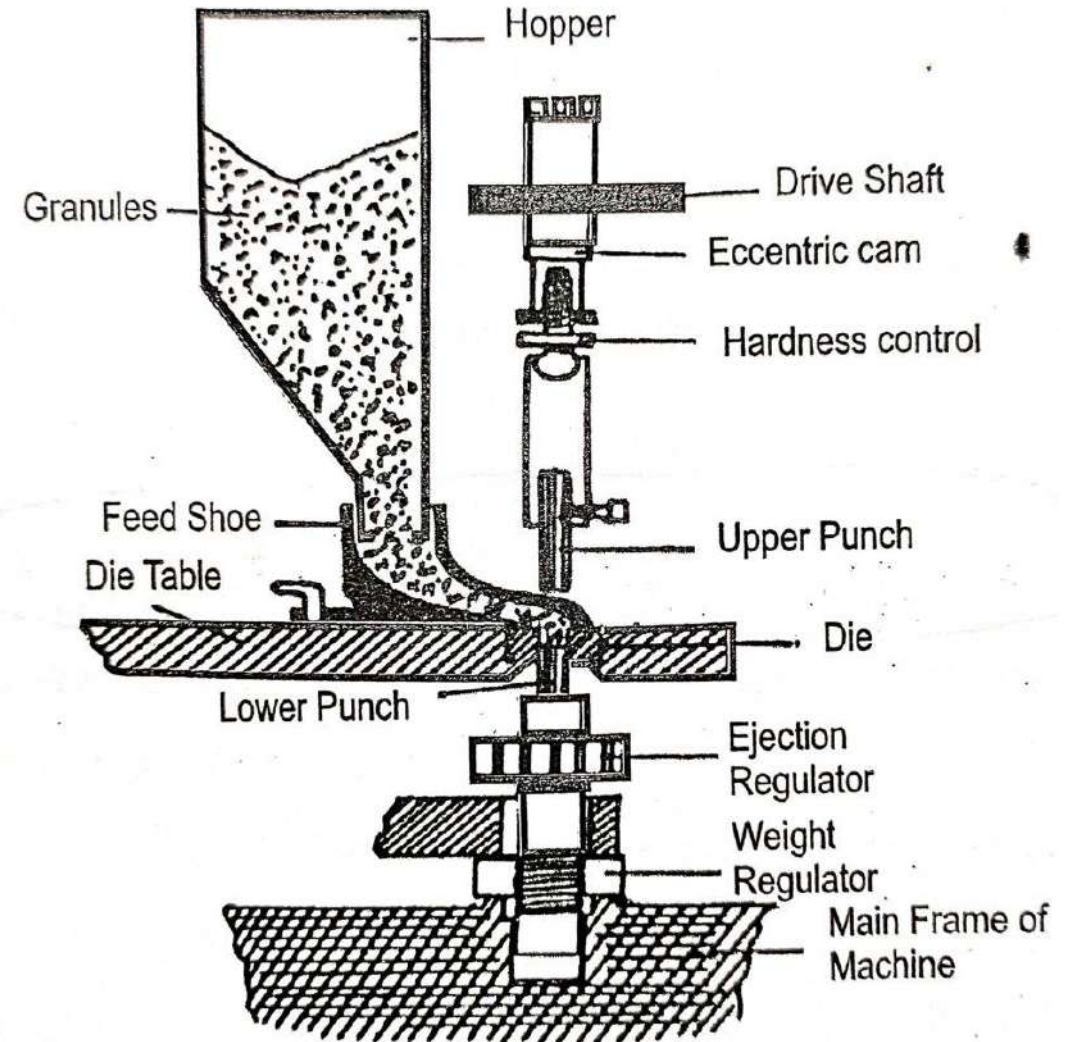
$$\%Kp = \frac{100 - 88}{100} \times 100\%$$

$$\%Kp = 12\%$$

Kategori : sifat alir baik

FLOW PROPERTIES OF GRANULES

Angle of Repose	Carr's Index	Hausner's Ratio	Flow Properties
25-30	<10	1.00-1.11	Excellent
31-35	11-15	1.12-1.18	Good
36-40	16-20	1.19-1.25	Fair
41-45	21-25	1.26-1.34	Passable
46-55	26-31	1.35-1.45	Poor
56-65	32-37	1.46-1.59	Very Poor
>66	>38	>1.60	Very Very Poor

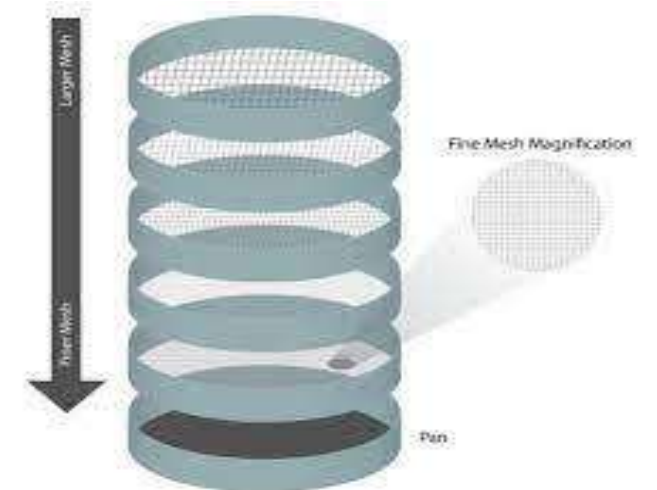


5. DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL

- Disebut juga dengan Granulometri analisis ukuran dan penyebaran ukuran-ukuran granul.
- Tujuan granulometri adalah untuk melihat keseragaman dari ukuran granul.
Diharapkan ukuran granul tidak terlalu berbeda.
- Granulometri berhubungan dengan sifat aliran granul.
- Jika ukuran granul berdekatan, aliran akan lebih baik.

5. DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL

Ukuran Partikel		Ukuran ayakan Kira-kira	Contoh
Mikrometer (μm)	Milimeter		
0,5 - 10	0,0005 - 0,010	-	Suspensi, emulsi halus
10 - 50	0,010 - 0,050	-	Batas atas jarak di bawah ayakan, partikel emulsi kasar; partikel suspensi terflokulasi
50 - 100	0,050 - 0,100	325 - 140	Batas bawah ayakan, jarak serbuk halus
150 - 1000	0,150 - 1,000	100 - 18	Jarak serbuk kasar
1000 - 3360	1,000 - 3,360	18 - 6	Ukuran granul rata-rata



5. DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL

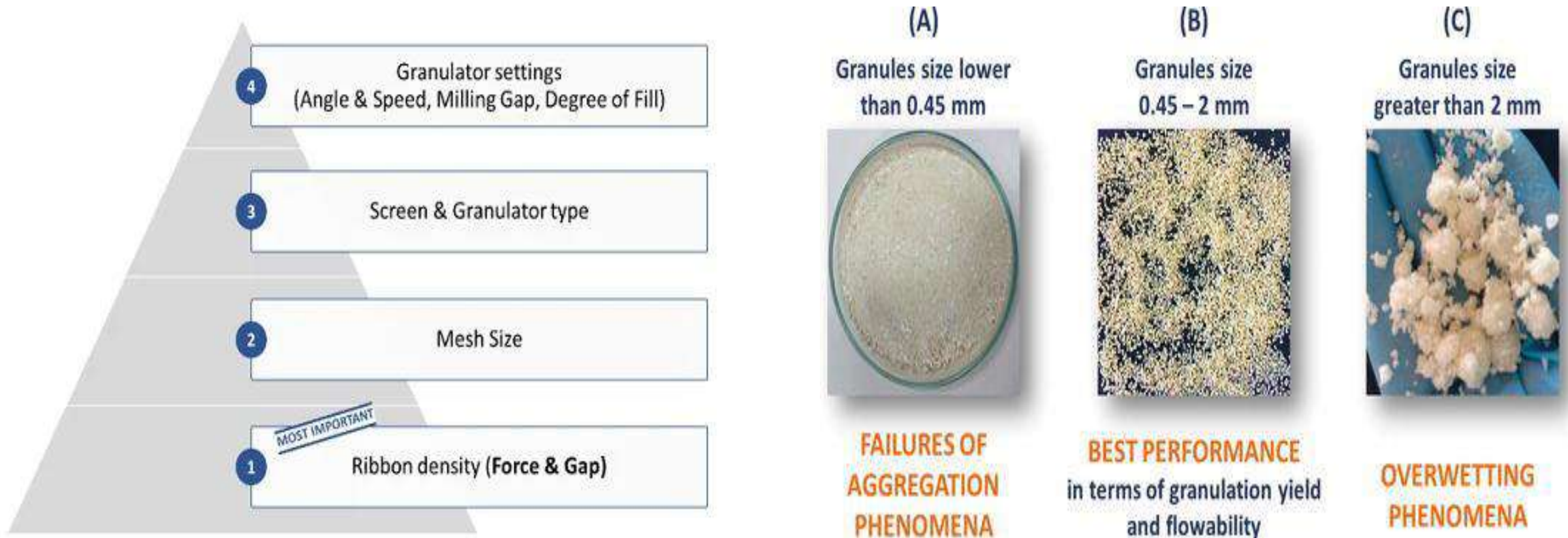


Fig. 2: Ranking of process parameters influencing the particle size distribution of granulates [2]

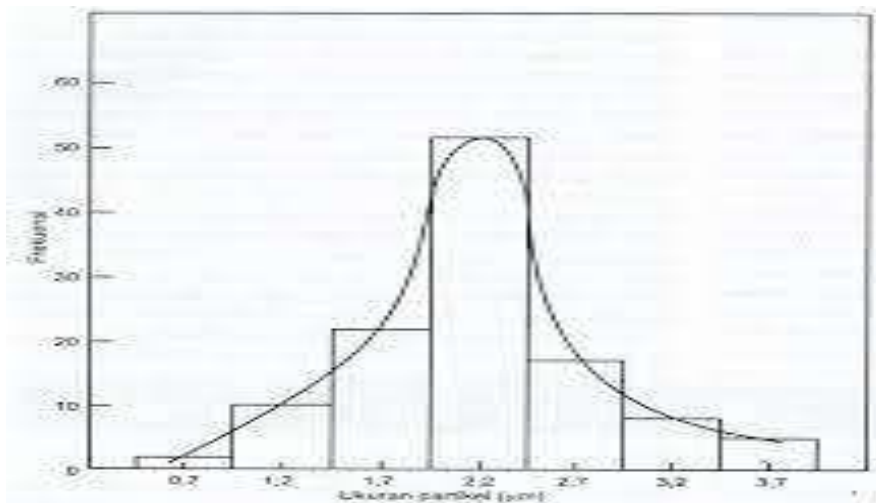
5. DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL

- **Alat :** Sieve Shaker
- Dalam melakukan analisis granulometri digunakan susunan pengayak dengan berbagai ukuran.
- Mesh terbesar diletakkan paling atas dan dibawahnya disusun pengayak dengan mesh yang makin kecil.
- **Caranya :** Sejumlah 100 g granul diletakkan di atas ayakan yang telah tersusun dan ditara → mulai dari ayakan terbesar (mesh 20) s/d ayakan terkecil (mesh 100) pada alat 'sieve shaker' → Setelah pengujian selesai, masing-masing ayakan ditimbang kembali & dihitung 'distribusi' granul pada tiap-tiap ayakan (%)

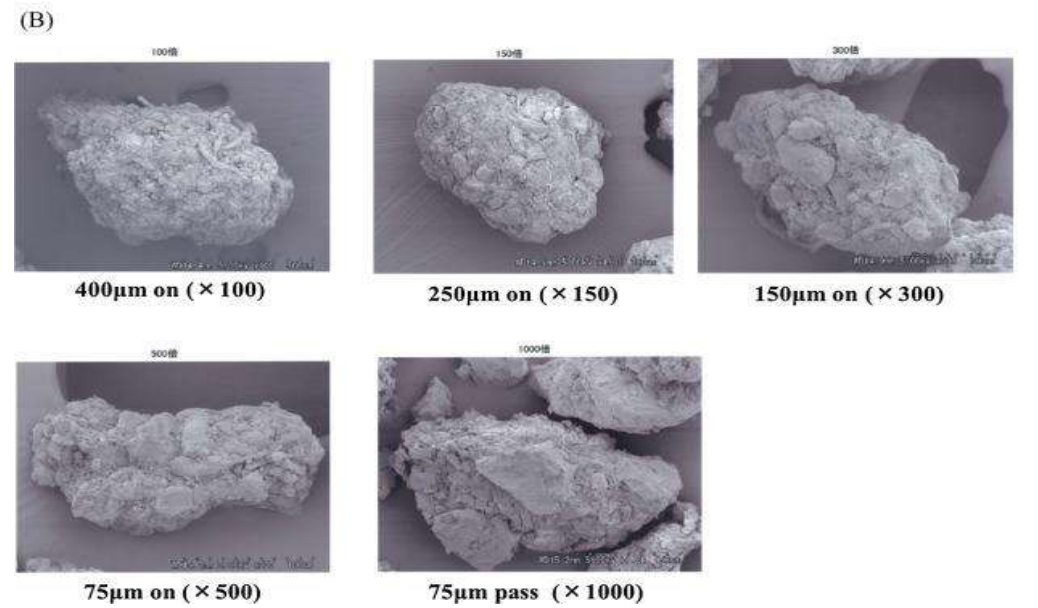
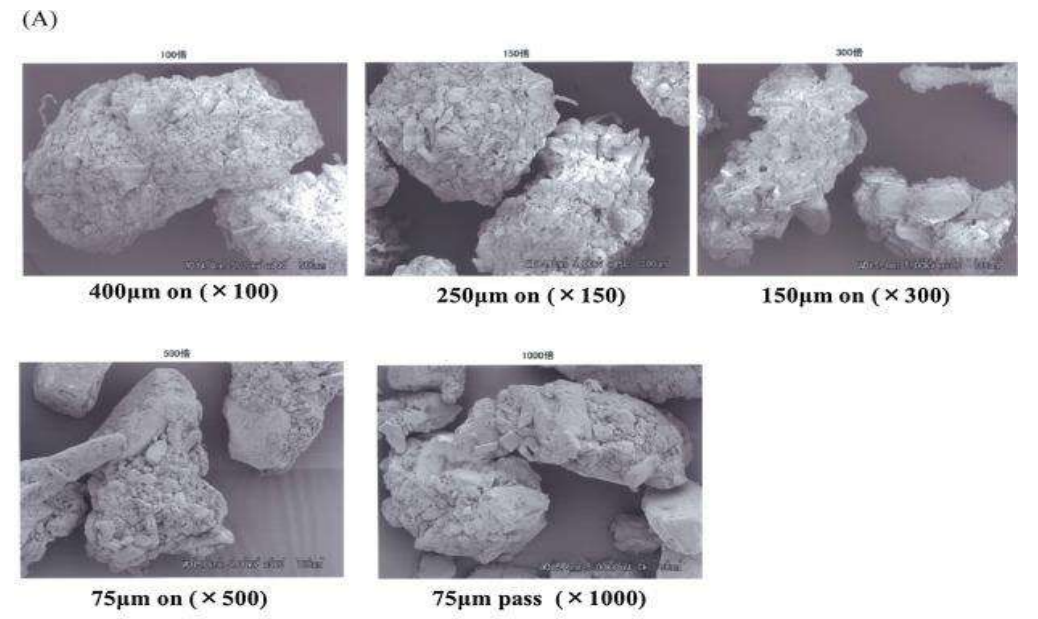
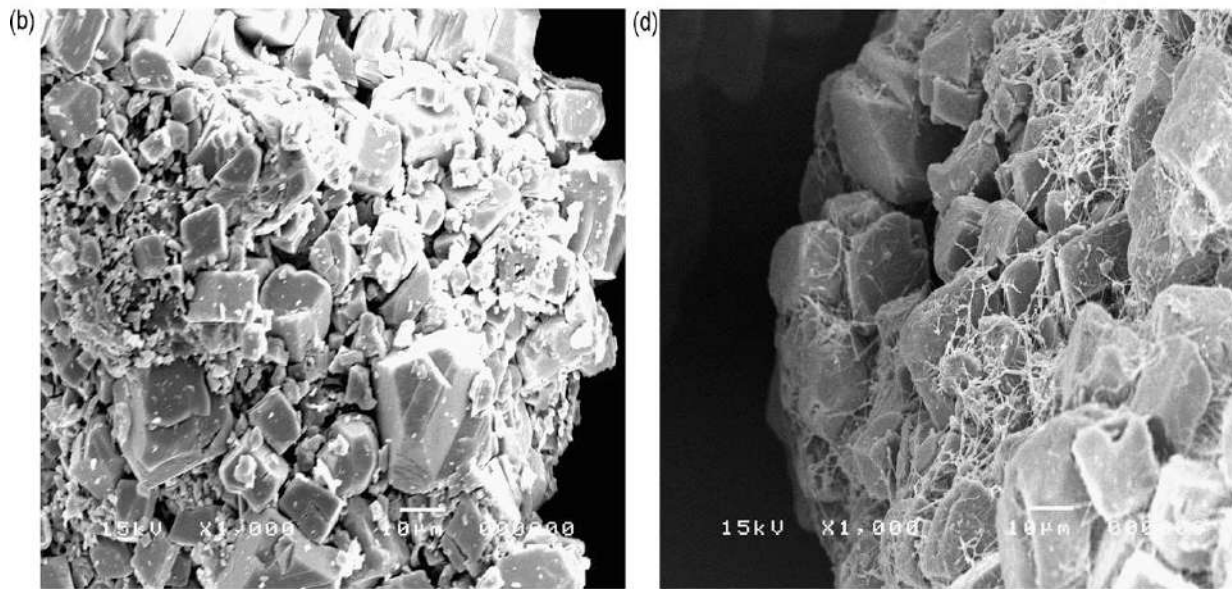
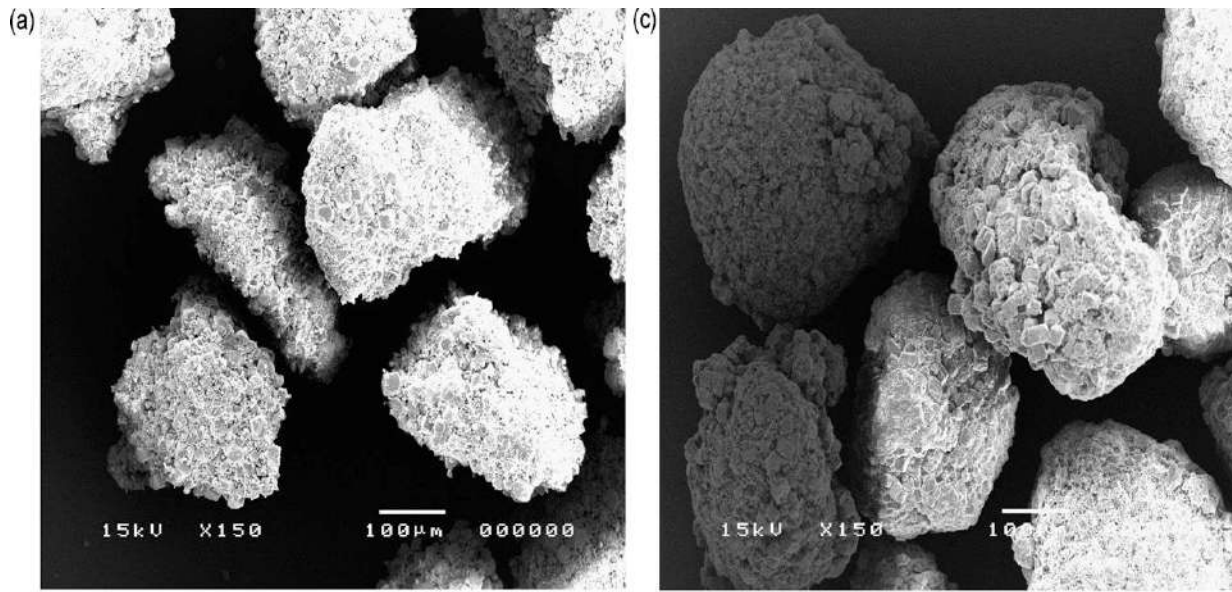


SIEVE SHAKER

5. DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL



DISTRIBUSI GRANUL	MESH	(%)
> 6,73 mm	3	10,2
2,3 mm – 4,76 mm	8	20,7
1,19 mm - 2,00 mm	16	59,5
0,84 mm – 1,00 mm	20	8,6
0,6 mm – 0,70 mm	30	1



Evaluasi granul

Table 3
Overview of various off line characterization tools.

Granule Attributes	Description	Characterization Tools	Working Principle	Relevant Equations	Ref
<i>Physical Characterization of granules</i>					
Granulation Porosity	Porosity is a measure of number of voids in a granule or powder bed. Porosity helps define the granule structure.	i. Carr Index	i. The Carr Index indicates the packing of granules and to estimate the ease of granulation flow.	$Carr\ Index = 100 * \frac{(Pd - Ad)}{Pd}$	[164,165]
Bulk Density	Mass per unit volume of loosely packed bed of granules	ii.% GP % bed porosity	ii. Used to find the relative porosity Indicates how much compression is needed to remove porosity	$\%GP = (1 - \frac{\rho_{bc}}{\rho_s})$ $\%bedporosity = (1 - \frac{\rho_{bc}}{\rho_s})$	
Granule Flowability	Flow of granules or rate of discharge of granules	i. Orifice technique ii. shear cell	i. Flow rate during discharge is measured. ii. Shear force required to move one layer against a stationary lower layer to characterize the powders in consolidated form to change from non-flow to flow condition.		[166-168] [169]
Granule Strength		i. direct crushing test ii. granule friability*	i. records the granule crushing strength. ii. Attrition method using a Roche friabilator to measure granule friability.		[170-172] [173-175]
Granule Surface Area (SSA)		i. BET gas absorption method	i. total air to solid surface area of a granulation can be measured.		[176]
Granule Size and Size Distribution		ii. R_{VS} i. Partide size can be measured by sieve analysis, laser light, scattering or optical microscopy. ii. Granule morphology-SEM	Particle shape- relationship of volume weighted mean in laser partide size analysis.	$R_{VS} = \frac{1}{\rho_s} / A_s$	
<i>Chemical Characterization of Granules</i>					
Moisture Content	Free water state causes instability, poor flow, mottling, both softening and hardening of tablets and capsules shells, issues with changes in dissolution and bio availability.	i. LOD ii. KF- Karl Fischer method ii. water activity	i. TGA is a method of LOD. ii. Measures total water in sample iii. Determines the moisture content that is present in free state to evaporate.		[177-179]
API uniformity	Composition of granules should be uniform.	Sieving approach	A uniform composition of API in each sized fraction is expected		
Crystallinity	Assess the physical stability of the APIs during granulation.	Modulated temperature, XRPD	It is used to identify the crystalline form of a pure substance.		[180]

Table 4
Overview of various online characterization tools.

Technique	Attributes	Working principle	Merits	Demerits	Ref
NIR spectroscopy	Granule moisture content Characterizing material flow and mixing	Water absorbs some of the NIR spectrum energy. The degree of energy absorbed indicates moisture content	Accurate moisture composition data when calibrated properly	Extensive calibration required before application	[201-203]
Raman Spectroscopy	Granule composition Primarily API composition	Each component possesses a distinct Raman shift which allows easy identification of component composition in granules	Accurate measurement of composition of APIs which otherwise cannot be known in realtime	Extensive calibration required before application	[185,206,207]
FBRM	Measure changes in particle sizes	Based on the scattering and reflectance time of laser beam	Accurate study of granule size	Small measurement zone and difficult to integrate technology into existing granulators	[208-210]
SFV	GSD and velocity	Based on the shadow formation on the optical fibers and the subsequent pulse generation	Higher measurement zone and provides simultaneous velocity and size measurements	Difficult to integrate with existing granulators	[213,214,216]
Microwave measurement	Granule moisture content	Based on the degree of absorbance of microwave spectrum		Changes in bulk density and particle size restrict accurate measurement of moisture	[220]
Acoustic measurements	Granule size Granule water content	AE sensors are used to detect the vibrations and other acoustic spectra generated from particle-particle and particle-equipment collisions	Inexpensive Can be used for real time detection of end point of granulation operation.	Extensive calibration and modelling studies required to implement	[221,222]
Capacitive sensing	Granule moisture content Granule density	Based on the variations in capacitance with moisture content and density variations		Difficult to incorporate and integrate with existing granulators.	[197]
High speed imaging	Measure changes in particle sized	High speed imaging using suitable optical aides	Direct measurement of size and flow trends	Frequent fouling of optical surfaces	[194-196]
Laser Doppler velocimetry	Instantaneous velocity of granules and Flow behaviour	Principle of Mie theory and evaluation of scattered light frequencies	Non- intrusive and highly accurate	Obstructed particles are excluded from evaluation restricting measurements to only the exposed layers.	[229,230]
Stress and vibrational measurements	Granule Growth, GSD	Stress spectra caused by the granules onto the probe/ sensor due to collisions vary with granule growth	Capable of intrusive and non-intrusive setup	Require a lot of equipment modification for integration with existing granulators Extensive calibration and studies required before successful implementation	[225,228]
PEPT	RTD and flow behaviour	Based on deduction of radioactivity of a tracer compound	Non-intrusive technique Accurate real time trajectory of particle flow can be visualized	Limitations of imaging techniques aren't there and can be sued for highly dense systems as well	[236,237]

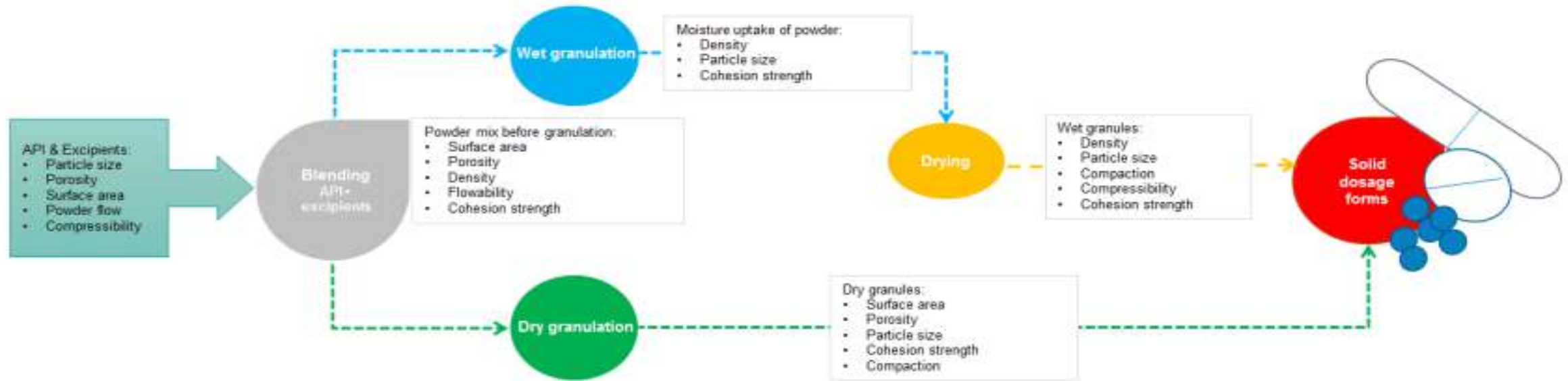
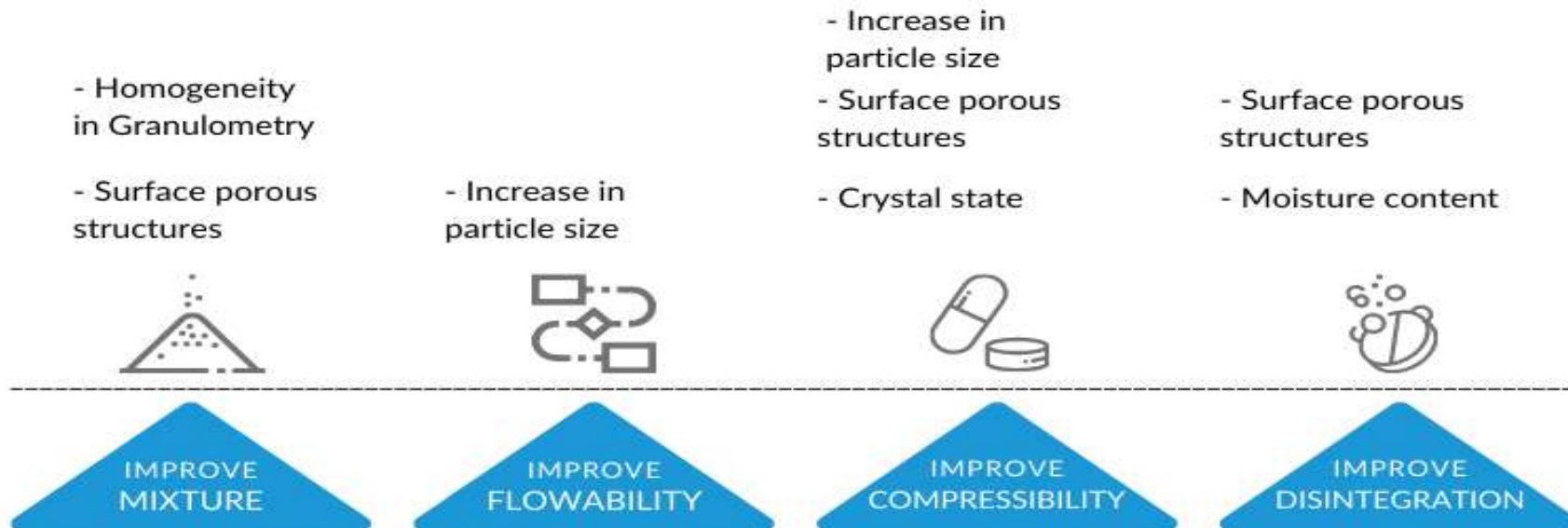


Figure 1: Schematic overview of principal steps for the manufacturing of solid dosage forms



Referensi

- [https://www.mtbrandao.com/files/editorials/Granulation and Drying_excipients.pdf](https://www.mtbrandao.com/files/editorials/Granulation_and_Drying_excipients.pdf)

