

REVIEW: EXCIPIENTS FOR TABLET MANUFACTURING WITH DIRECT COMPRESSION METHOD

REVIEW: EKSIPIEN UNTUK PEMBUATAN TABLET DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG

Teuku Nanda Saifullah Sulaiman^{1*}, Salman Sulaiman²

¹Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan

e-mail author : tn_saifullah@ugm.ac.id

ABSTRACT

Tablets are very popular in a pharmaceutical dosage form. Tablet preparations can be made in various ways, including by direct compression methods, wet granulation, dry granulation, fast melt granulation, and foam granulation. Each of these methods has advantages and disadvantages. The direct compression methods have the advantages of a fast process that only requires mixing and compressing. Not all active ingredients can be directly compressed because they have a weakness in the flow properties and less compressible. The direct compression process requires additional materials or excipients called filler-binders. This review article will discuss the development of excipients for the manufacture of tablets by direct compression. At present, there are many excipients for direct compression in the market, with various advantages. The excipient is a co-processed material developed from the original material which cannot be used for direct compression excipients. Various co-processing that is done at the end will produce new materials that have better properties. With the availability of various types of direct compression excipients, the formulator has a variety of choices to be applied in the formulas designed. This will provide flexibility in selecting excipients to be applied to various active substances so that they will produce a dosage form with good quality.

Keywords : tablets, direct compression, excipients, filler-binder

ABSTRAK

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang sangat populer. Sediaan tablet dapat dibuat dengan berbagai cara, diantaranya dengan metode kempa langsung, granulasi basah, granulasi kering, *fast melt granulation*, dan *foam granulation*. Masing-masing metode tersebut memiliki kelebihan dan kelemahan. Metode kempa langsung memiliki kelebihan pada prosesnya yang cepat yaitu hanya membutuhkan proses pencampuran dan pengempaan. Tidak semua bahan aktif dapat langsung dikempa karena memiliki kelemahan pada sifat alirnya yang jelek dan tidak kompresibel. Proses kempa langsung memerlukan bahan tambahan atau eksipien yang disebut filler-binder. Artikel review ini akan mendiskusikan tentang perkembangan eksipien untuk pembuatan tablet secara kempa langsung. Saat ini banyak eksipien kempa langsung yang ditawarkan di pasar, dengan berbagai keunggulannya.

Eksipien tersebut merupakan material co-processed yang dikembangkan dari material asal yang tidak dapat digunakan untuk eksipien kempa langsung. Berbagai co-processing yang dilakukan pada akhir akan menghasilkan material baru yang memiliki sifat-sifat yang lebih baik. Dengan tersedianya berbagai jenis eksipien kempa langsung, maka formulator memiliki pilihan yang beragam untuk diaplikasikan dalam formula yang dirancang. Hal ini akan memberikan keleluasaan dalam memilih eksipien untuk diaplikasikan pada berbagai zat aktif sehingga akan menghasilkan sediaan yang bermutu.

Kata kunci: tablet, kempa langsung, eksipien, *filler-binder*

PENDAHULUAN

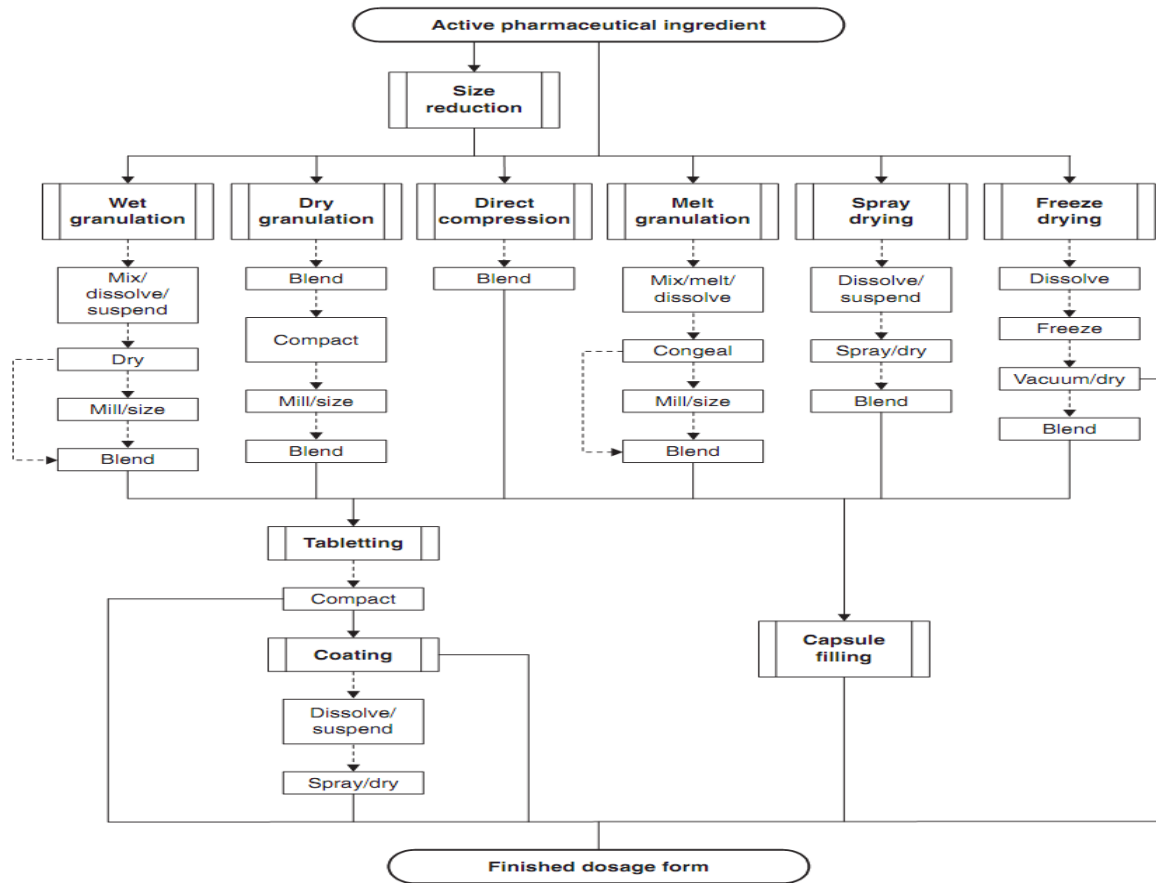
Tablet adalah sediaan padat yang berisi zat aktif dan bahan tambahan yang sesuai, yang dibuat menjadi tablet dengan cara kempa atau cetak. Metode kempa merupakan metode yang lebih populer dibandingkan metode cetak. Metode kempa dilakukan dengan mengempa serbuk atau granul dengan tekanan tinggi dengan mesin tablet menggunakan cetakan yang disebut *punches* dan *dies*. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bobot, bentuk dan logo di permukaannya, tergantung pada desain *punches* dan *dies* (USP-NF, 2018).

Tablet yang dibuat dengan cara dikempa, dapat dibuat dengan beberapa metode yaitu kempa langsung, granulasi basah, granulasi kering, *fast melt granulation*, dan *foam granulation*. Beberapa literatur juga menambahkan metode *spray drying* dan *freeze drying*. Walaupun sekilas metode *spray drying* dan *freeze drying* adalah merupakan metode pengeringan, namun kedua metode ini juga menjadi metode pembuatan tablet manakala bahan aktif yang kita miliki dalam bentuk larutan sehingga harus dikeringkan terlebih dahulu. Dari lima metode pembuatan tablet yang utama, ada 3 metode yang lebih populer yaitu metode kempa langsung, granulasi basah, granulasi kering. Dari gambar 1, dapat dilihat bahwa metode kempa langsung menawarkan kepraktisan dalam prosesnya. Kempa langsung hanya membutuhkan 2 langkah dalam prosesnya yaitu pencampuran dan pengempaan (Qiu, dkk., 2009; Gohel, 2005).

Dalam beberapa dekade terakhir, teknologi pembuatan tablet terus berkembang.

Produsen telah mengembangkan bahan dan proses sehingga dapat menghasilkan tablet yang berkualitas. Tablet memungkinkan untuk dikempa dengan kecepatan tinggi, biaya yang relatif murah, mengandung jumlah zat aktif yang tepat serta dapat memenuhi berbagai parameter kualitas. Tersedianya material baru, yang merupakan perubahan dari bentuk asal (natural) dan penemuan mesin baru telah memungkinkan produksi tablet dengan metode yang lebih mudah dan reliabel (Galbraith, dkk., 2019).

Pada awal 1960-an, mulai dikenalkan *spray dried lactose* (1960) and *Avicel* (1964) telah mengubah proses pembuatan tablet dan membuka jalan untuk penerapan metode pembuatan tablet secara kempa langsung. Sebelumnya, kata "kempa langsung" digunakan untuk mengidentifikasi kompresi senyawa kristal tunggal (mis. Natrium klorida, kalium klorida, kalium bromida) menjadi tablet tanpa penambahan bahan lain. Saat ini istilah "kompresi langsung" digunakan untuk menentukan proses dimana tablet dikompresi langsung dari campuran serbuk zat aktif dan eksipien yang sesuai. Tidak ada pra-proses perubahan campuran serbuk zat aktif dan eksipien dengan proses granulasi (baik kering maupun basah). Diperkirakan kurang dari 20 persen zat aktif dapat dikempa langsung menjadi tablet. Selebihnya (80%) zat aktif yang ada tidak memiliki sifat alir, dan kompresibilitas yang baik untuk dapat langsung dikempa menjadi tablet. Penggunaan bahan penolong yang tepat dan dapat langsung dikempa dapat menghasilkan tablet yang berkualitas (Pharmatips, 2020).



Gambar 1. Berbagai metode pembuatan tablet (Qiu, dkk., 2009)

Metode kempa langsung (*direct compression/DC*) merupakan cara paling sederhana untuk memproduksi sediaan tablet. Metode ini hanya membutuhkan bahan aktif dicampur dengan benar dengan excipien yang tepat sebelum kompresi. Terlepas dari kesederhanaan formulasi dan pembuatan, keuntungan utama dari kompresi langsung adalah: pengurangan biaya, tenaga kerja dan biaya energi untuk pembuatan dan penghindaran air untuk granulasi untuk zat obat yang peka terhadap air (Franc, 2018).

Faktor yang paling utama dalam pemilihan metode kempa langsung sifat alir dan kompresibilitas dari zat aktif. Zat aktif dengan dosis atau kekuatan yang besar, maka sifat alir ditentukan oleh sifat zat aktif sendiri. Zat aktif dengan dosis kecil, maka sifat campuran secara keseluruhan ditentukan oleh bahan tambahan. Kaitan antara dosis, keseragaman isi, sifat alir dan kompresibilitas dalam metode kempa kaitannya dengan permasalahan/akibatnya seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Beberapa faktor yang menentukan penerapan metode pembuatan tablet metode kempa langsung (McCormick, 2005)

Deskripsi	Dosis Rendah	Dosis Medium	Dosis Tinggi
Kekuatan	< 10 mg	10-50mg	>50 mg
% dari tablet 250 mg	< 4 %	4-20 %	>20 %
Keseragaman isi	Primary concern	<i>Not likely to prove a problem</i>	<i>Minimal concern</i>
Sifat alir	Ditentukan oleh excipien	Dipengaruhi excipien	Utamanya dipengaruhi oleh sifat zat aktif

Kompaktibilitas	Ditentukan oleh eksipien	Dipengaruhi eksipien	Utamanya dipengaruhi oleh sifat zat aktif
-----------------	-----------------------------	----------------------	-------------------------------------------------

Zat aktif dengan dosis yang kecil dan sedang, memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang jelek masih dapat dikempa menjadi tablet dengan metode kempa langsung dengan bantuan bahan tambahan yang disebut *filler-binder* (pengisi-pengikat) (Sulaiman, 2007).

Filler-Binder

Filler-binder adalah eksipien yang ditambahkan sebagai bahan pengisi yang sekaligus sebagai bahan pengikat pada metode kempa langsung. *Filler-binder* umumnya merupakan material *co-processed* sehingga memiliki sifat yang lebih baik dibandingkan material dasarnya. *Filler-binder* dapat digunakan dalam kempa langsung karena memiliki ukuran yang lebih besar (granulat), dan bentuknya sferis sehingga dapat mengalir dengan baik. Pada proses pengempaan, *filler-binder* juga dapat mengalami deformasi plastis sehingga sifat kompresibilitasnya baik. Bila zat aktif berdosisi kecil, sifat campuran massa yang akan ditablet secara keseluruhan ditentukan oleh sifat bahan pengisi. Dengan penambahan *filler-binder* dalam jumlah 2-3 kali jumlah bahan aktif maka sifat campuran akan ditentukan oleh sifat *filler-binder*. Hal ini akan sangat menguntungkan bila zat aktif dalam bentuk serbuk halus, tidak dapat mengalir dengan baik dan sifat kompresibilitasnya jelek masih dapat dikempa menjadi tablet secara kempa langsung dengan bantuan *filler-binder* (Sulaiman, 2007).

Co-processed Eksipien untuk Kempa Langsung

Co-processed adalah eksipien yang telah mengalami pengolahan terlebih dahulu, dengan kombinasi dua atau lebih eksipien. Perubahan yang terjadi hanya terkait perubahan secara fisik (*physically modified*) dan tidak merubah struktur kimianya (bukan perubahan secara *chemical structure*). *Co-processed* akan menghasilkan eksipien dengan sifat yang lebih baik (unggul) dibandingkan material asal, dan tidak dapat diperoleh dengan hanya mencampurnya secara fisik (campuran fisik). Eksipien *co-processed* dikembangkan untuk berbagai tujuan seperti

mengatasi masalah kemampuan mengalir (sifat alir menjadi lebih baik), meningkatkan kompresibilitas, berfungsi sebagai super disintegrant, dan juga sebagai *filler-binder*. *Co-processed* dapat diproduksi dengan menggunakan berbagai proses seperti pendispersian dengan *high shear mixer*, *co-milling*, *homogenization*, *co-precipitation*, *co-crystallization*, *wet granulation*, *extrusion* atau *hot melt extrusion* dan *spray-drying* (Bin, dkk., 2019; Mamatha, dkk., 2017; Desai, 2012).

Keuntungan Eksipien Co-processed

Co-processing akan menghasilkan eksipien dengan sifat-sifat yang lebih unggul dibandingkan material asalnya secara individu atau yang hanya mengalami campuran fisik saja. Keunggulan material hasil *co-process* sebagai berikut (Desai, 2012);

1. Tidak ada perubahan secara kimia/strukturnya
Banyak penelitian membuktikan tentang sifat kimia eksipien setelah *co-processing*, eksipien *co-processed* tidak menunjukkan perubahan kimia apa pun. Studi terperinci dengan analisis difraksi sinar-X, resonansi magnetik nuklir solid-state (NMR), spektroskopi IR, spektroskopi Raman, dan spektroskopi C13 NMR tidak mendeteksi perubahan kimia dan menunjukkan kemiripan dengan sifat fisikokimia material asalnya. Tidak adanya perubahan kimia ini membantu mengurangi masalah terkait pemenuhan aturan penggunaan suatu material untuk eksipien farmasi (Bansal, 2004).

2. Meningkatkan sifat alir

Pada saat dilakukan *co-processing*, ukuran partikel dapat dikontrol sesuai dengan desain yang diinginkan. Produk yang diproses dengan metode *spray drying* akan menghasilkan partikel berbentuk spheris, dengan ukuran yang bisa dikontrol tergantung ukuran nozzle yang digunakan. Hal ini tidak bisa dicapai bila diproses dengan hanya pencampuran fisik saja. Ukuran partikel yang lebih besar dan bentuk yang spheris akan menghasilkan material yang memiliki sifat alir yang baik. Hal ini sangat membantu dalam meningkatkan sifat alir campuran material yang akan dikempa langsung (Satish dan Bansal, 2004).

3. Meningkatkan kompresibilitas

Material *co-processed* yang memiliki ukuran yang lebih besar, akan memiliki sifat kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan material asal dengan ukuran yang lebih kecil atau *micronized*. Material *co-processed* yang dibuat untuk tujuan sebagai *filler-binder* tentu akan memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik, karena hal tersebut merupakan persyaratan *filler-binder* yang baik. Material yang memiliki sifat kompresibilitas yang baik dapat dilihat dari hubungan tekanan pengempaan dan kekerasan tablet, dengan sedikit pengempaan sudah dapat menghasilkan tablet yang keras. Bila tekanan dinaikkan, kekerasan tablet akan meningkat serta kekerasan tablet tidak akan berkurang bila tekanan dihilangkan (Amol, dkk., 2017).

4. Memiliki *dilution potential* yang baik

Dilution potential adalah kemampuan excipien untuk mempertahankan kompresibilitasnya bahkan ketika diencerkan dengan bahan lain. Sebagian besar zat aktif tidak memiliki kompresibilitas yang baik sehingga tidak dapat dikempa langsung, sehingga dibutuhkan excipien yang memiliki sifat kompresibilitas yang lebih baik sehingga dapat dikempa. Kemampuan untuk dapat dikempa dapat dipertahankan, bahkan ketika diencerkan dengan zat aktif atau bahan yang memiliki kompresibilitas yang buruk (Amol, dkk., 2017).

5. Mengurangi variasi bobot tablet

Problem utama metode kempa langsung adalah sifat alir. Material yang memiliki sifat alir yang jelek akan menyebabkan variasi bobot tablet yang tinggi, terlebih lagi bila diproduksi dengan mesin dengan kecepatan tinggi. Penggunaan *co-processed* jenis *filler-binder* dalam kempa langsung akan mengatasi masalah variasi bobot. Hal ini karena material tersebut memiliki ukuran yang lebih besar dan bentuknya sferis sehingga sifat alirnya lebih baik (Thulluru, dkk., 2019).

6. Mengurangi *lubricant sensitivity*

Mekanisme kerja lubrikan adalah dengan melapisi permukaan partikel lain. Pada saat pengempaan, lapisan lubrikan akan menjadi penghalang untuk terjadinya ikatan antar partikel sehingga akan mengurangi kekerasan tablet. Penggunaan material *co-processed* dalam kempa

langsung akan menyebabkan terbentuknya permukaan baru akibat deformasi plastik. Akibat tekanan dan deformasi plastik dari material *co-processed*, akan menyebabkan ikatan antar partikel yang kuat sehingga mengurangi efek negatif dari lubrikan (Bin, dkk., 2019).

7. Keuntungan lainnya

Co-processed merupakan excipien yang memiliki sifat multifungsi, sehingga dapat mengurangi jenis excipien yang digunakan dalam satu formula. Industri farmasi memiliki alternatif excipien dengan kegunaan dan fungsi yang lebih luas dan baik dibandingkan material asal/dasar. Proses seleksi dan pemilihan excipien pada saat pengembangan produk dapat lebih cepat (mengurangi waktu), walaupun dari segi harga excipien *co-processed* relatif lebih mahal (Thulluru, dkk., 2019).

Eksipien *co-processed* untuk *filler-binder*

1. Mikrokrystalin selulosa (MCC)

Mikrokrystalin selulosa (MCC) merupakan material yang diperoleh dari selulosa kayu alfa yang dimurnikan dengan hidrolisis asam untuk menghilangkan bagian selulosa amorf, menghasilkan partikel yang terdiri dari kristal mikro berbentuk seperti jarum, halus, tidak berasa, tidak berbau, dan berupa partikel non-fibrous yang memiliki sifat alir jelek (Shesky, dkk., 2017). MCC banyak digunakan sebagai excipien dalam sediaan farmasi utamanya dalam formulasi sediaan tablet untuk berbagai tujuan. Kelemahan MCC sebagai kempa langsung adalah tidak mampu mengalir (sifat alirannya tidak baik) dan tidak kompresibel. Untuk mengatasi hal tersebut dilakukan *co-processed* sehingga memiliki berbagai keunggulan. MCC tersedia dalam berbagai ukuran partikel dan *moisture grades* untuk berbagai aplikasi. MCC di pasar tersedia dengan merek dagang Avicel (FMC Corporation, USA), Emcocel dan Vivapur (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Jerman), Vivacel dll (Saigal, dkk., 2009; Pharmapproach, 2020; Nofrierias, dkk., 2019).

MCC yang diproses dengan cara *spray drying* juga dapat menghasilkan material dengan ukuran partikel yang lebih besar dan kompresibilitas yang lebih baik (Nofrierias, dkk., 2019).

Tabel 1. Berbagai produk MCC untuk kempa langsung (FMC, 2020; JRS Pharma, 2020)

Nama	Ukuran partikel	Sifat	Kandungan lembab (%)	Bulk density (g/cc)
Avicel PH-102	100	<i>Direct compression</i>	3-5	28-0.33
Avicel PH-102 SCG	150	Ukuran partikel besar dan sifat alir lebih baik dari 102, <i>filler-binder</i>	3-5	0,28-0,34
Avicel PH-112	100	<i>Filler-binder, dry binder</i>	<1,5	0,28-0,34
Avicel PH-200	180	<i>Filler-binder</i>	2-5	0,29-0,36
Avicel PH-200 LM	180	<i>Filler-binder, dry binder dan superior mouthfeel</i>	<1,5	0,30-0,38
VIVAPUR® 102 SCG	170/175	<i>Coarse, DC-grade</i>	3-5	0.28 – 0.34
VIVAPUR® 12	180	<i>Coarse, kompatibilitas baik dan high binding capacity</i>	4-5	0.30 – 0.36
VIVAPUR® 14	170	Kualitas sama 12, tetapi <i>moisture content</i> rendah	<1.5	0.32 – 0.40
VIVAPUR® 200	250	Ukuran partikel besar, <i>DC-grade</i>	3-5	0.31 – 0.37
VIVAPUR® 200 XLM	250	Sama dengan 200, tetapi <i>moisture content</i> rendah	<1.5	0.33 – 0.40

Di pasar juga banyak material co-processed MCC yang dipadukan dengan berbagai bahan lain seperti dengan kalsium karbonat, metilselulosa, natrium alginat, maltodekstrin,

amilum dan laktosa. Masing masing kombinasi menghasilkan sifat yang unik dengan berbagai kelebihan.

Tabel 2. Co-processed MCC untuk kempa langsung (Rojas dan Kumar, 2011; Michoel dan Rombaut, 2002; Bolhuis, dkk., 2005; Hauschild, K., and Picker, K. M., 2004)

Nama	Material asal	Keunggulan	Pabrik
Avicel ce-15	MCC-guar gum	<i>Less grittiness dan minimal chalkiness</i>	FMC Corp.
Microcelac	MCC- laktosa	Dapat untuk memformulasi dosis besar, ukuran tablet kecil dan zat aktif dengan sifat alir jelek	Meggle
Prosolv	MCC- silikon dioksida	Sifat alir baik, kekerasan tablet tinggi dan menurunkan friabilitas	Penwest Pharm
Cel-O-Cal	MCC- kalsium sulfat	<i>Directly compressible binder</i>	FMC Biopolymer
Vitacel VE-650	MCC- kalsium karbonat	Untuk kempa langsung dan encapsulasi	FMC Biopolymer

2. Laktosa

Laktosa adalah disakarida alami yang berisi galaktosa dan glukosa yang terkandung dalam susu mamalia. Laktosa komersial diproduksi dari susu sapi berasal dari kondensasi galaktosa dan glukosa yang membentuk ikatan glikosida

1→4-β. Nama sistematis laktosa adalah *O-b-D-Galactopyranosyl-(1-4)-b-D-glucopyranose*. Laktosa berupa serbuk kristal berwarna putih atau pucat dengan kandungan β-laktosa anhidrat 70–80% and α-laktosa anhidrat 20–30%. Laktosa anhidrat banyak digunakan untuk formulasi

sediaan tablet secara kempa langsung. Pemrosesan laktosa untuk eksipien kempa langsung dapat dilakukan dengan berbagai cara: agglomerasi (Tabletose® seri 70,80 dan 100); *spray drying* (FlowLac® seri 90 dan 100); Anhidrat (Duralac® H) dan *co-processed* (Cellactose®80, Microlelac®100, StarLac® dan dan RetaLac®) (Shesky, dkk., 2017; Meggle, 2020).

Laktosa anhidrat ada dua bentuk yaitu α -laktosa dan β -laktosa. Temperatur pada saat

kristalisasi akan mempengaruhi rasio α dan β -laktosa. Bentuk anhydrous yang tersedia secara komersial memiliki higroskopisitas pada kelembaban relatif yang tinggi. Laktosa anhidrat diproduksi dengan roller menggunakan suhu pengeringan 93,5°C, produk yang dihasilkan kemudian digiling dan diayak (Shesky, dkk., 2017). Berikut beberapa contoh laktosa anhidrat untuk kempa langsung (Tabel 3).

Tabel 3. Laktosa anhidrat untuk kempa langsung (DFE Pharma^a, 2020; DFE Pharma^b, 2020)

Nama	Ukuran Partikel	Keunggulan	Pabrik
SuperTab 21AN	D10 (15 μ m) D50 (170 μ m) D90 (340 μ m)	Sangat kompresibel dan dapat di <i>re-ompaction</i> , dapat digunakan untuk zat aktif yang sensitive terhadap kelembaban.	DMV-Fonterra/DFE Pharma
SuperTab 22 AN	D10 (70 μ m) D50 (220 μ m) D90 (380 μ m)	Sangat kompresibel dan dapat di <i>re-ompaction</i> , dapat digunakan untuk zat aktif yang sensitive terhadap kelembaban.	DMV-Fonterra/DFE Pharma
Lactopress Anhydrous	D10 (15 μ m) D50 (130 μ m) D90 (340 μ m)	Kompresibel, sifat alir baik, untuk produksi tablet dengan mesin kecepatan tinggi	DFE Pharma
Lactopress Anhydrous 250	D10 (55 μ m) D50 (130 μ m) D90 (220 μ m)	Kompresibel, sifat alir baik, untuk produksi tablet dengan mesin kecepatan tinggi	DFE Pharma

Laktosa monohidrat juga dapat digunakan untuk eksipien kempa langsung. laktosa monohidrat untuk kempa langsung tersedia dalam

bentuk granul/agglomerat α -laktosa monohidrat. Contoh α -laktosa monohidrat untuk kempa langsung tercantum pada tabel 4.

Tabel 3. α -laktosa monohidrat untuk kempa langsung

Nama	Ukuran Partikel	Keunggulan	Pabrik
Pharmatose 200 M	D10 (5 μ m) D50 (40 μ m) D90 (120 μ m)	Memiliki sifat kompaktibilitas yang baik	DMV-Fonterra
Lactochem Coarse Crystal	D10 (60 μ m) D50 (150 μ m) D90 (240 μ m)	Digunakan untuk meningkatkan sifat alir, memiliki sifat kompaktibilitas yang baik	FrieslandFoodsDomo
GranuLac 200	<32 μ m: 45-75% <100 μ m: NLT 90%	Kompaktibilitas baik, distribusi ukuran partikel sempit	Meggle
Tabletose 80	<63 μ m: NMT 20% <180 μ m: 40-75%	Sifat alir sangat baik, kompaktibilitas sangat baik, kurang higroskopis dan waktu hancur cepat	Meggle

	<400 μm : NLT 85%		
	<630 μm : NLT 97%		
Tabletose 100	<63 μm : NMT 25%	Sifat alir sangat baik, kompaktibilitas sangat baik, kurang higroskopis dan waktu hancur cepat	Meggle
	<250 μm : 60- 90%		
	<500 μm : NLT 96%		

Laktosa *spray drying* berupa serbuk atau partikel kristalin yang berwarna putih sampai putih pucat, tidak berbau dan berasa sedikit manis. Laktosa *spray drying* untuk kempa langsung

umumnya terdiri dari 80–90% α -laktosa monohidrat dan 10–20% laktosa *amorphous*. Tabel 4 memperlihatkan beberapa laktosa *spray drying* untuk kempa langsung.

Tabel 4. Laktosa *spray drying* untuk kempa langsung

Nama	Ukuran Partikel	Keunggulan	Pabrik
SuperTab 11SD	D10 (50 μm) D50 (120 μm) D90 (220 μm)	Sifat alir dan kompaktibilitas sangat baik	DMV-Fonterra
SuperTab 14SD	D10 (50 μm) D50 (130 μm) D90 (240 μm)	Sifat alir dan kompaktibilitas sangat baik	DMV-Fonterra
FlowLac 90	<32 μm : NMT 5%	Sifat alir superior, kompatibilitas sangat baik, higroskopisitas rendah dan waktu hancur cepat	Meggle
	<100 μm : 25- 40%		
	<200 μm : NLT 85%		
FlowLac 100	<32 μm : NMT 10%	Sifat alir superior, kompatibilitas sangat baik, higroskopisitas rendah dan waktu hancur cepat	Meggle
	<100 μm : 20- 45%		
	<200 μm : NLT 80%		
NF Lactose– 315	Rata-rata 100 μm	Untuk kempa langsung	Sheffield Pharma
NF Lactose– 316 Fast Flo	Rata-rata 150 μm	Untuk kempa langsung	Sheffield Pharma

Laktosa *co-processed* yang dikombinasi dengan material yang lain seperti selulosa,

amilum, *hypromellose*, dan povidone terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Co-processed laktosa untuk kempa langsung

Nama	Material asal	Keunggulan	Pabrik
Cellactose® 80	Laktosa-selulosa	Kompaktibilitas dan sifat alir sangat baik, baik untuk zat aktif yang kompresibilitasnya jelek (misal ekstrak tanaman)	Meggle
StarLac®	Laktosa-amilum jagung	Kompaktibilitas dan sifat alir sangat baik, <i>hardness-independent tablet disintegration</i> , dan sifat hidrasi serta kompaksasinya tidak tergantung pada tipe dan kadar lubrikan hidrofobik yang digunakan	Meggle
RetaLac®	Laktosa-hypromellose	<i>Direct compression</i> untuk tablet <i>modified release</i> , kinetika pelepasan obat dominan secara difusi, tidak dipengaruhi oleh kondisi asam (pH 1-7)	Meggle
Ludipress LCE	Laktosa-Povidon	<i>Direct compression</i> , sifat alir dan Kompaktibilitas baik, kerapuhan rendah, waktu hancur cepat	BASF

3. Amilum

Amilum atau pati terdiri dari amilosa (linear) dan amilopektin (bercabang), dua polisakarida berdasarkan α -(D)-glukosa. Kedua polimer disusun dalam struktur semikristalin, dan dalam butiran pati, amilopektin membentuk bagian kristal. Amilum alami memiliki sifat alir dan

kompresibilitas yang jelek karena ukuran butiran amilum yang kecil dan deformasinya elastis. Mullick dkk. (1992) melaporkan bahwa amilum beras, jagung dan tapioka yang dimodifikasi menunjukkan sifat alir yang sangat baik, kompresibel dan disintegrasinya cepat.

Tabel 6. Hasil modifikasi dan co-processed amilum untuk kempa langsung (Desai, dkk., 2012; Colorcon, 2020)

Nama	Material asal	Ukuran Partikel	Keunggulan	Pabrik
Starch 1500®	Amilum jagung (<i>Pregelatinized Starch</i>)	Rata-rata 78 μ m	Menstabilkan obat yang sensitif terhadap kelembaban, memberikan keseragaman isi untuk obat dengan dosis rendah	Colorcon
Spress B820®	Amilum jagung (<i>Pregelatinized Starch</i>)	Rata-rata 94 μ m	Kompresibel, ukuran partikel lebih besar dibandingkan Starch 1500®	GPC
EraTab®	Amilum beras (<i>spray dried</i>)	Rata-rata 65 μ m	Kompresibel dan sifat lainnya baik	Erawan
Purity®	Amilum jagung	Rata-rata 72 μ m	Kompresibel, stabilitas baik dan tidak higroskopis	National starch
Pharm DC 93000®	Amilum jagung (<i>Pregelatinized Starch</i>)	Rata-rata 76 μ m	Kompresibel dan sifat lainnya baik	Cerestar
Lycatab C	Amilum jagung (<i>Pregelatinized Starch</i>)		Baik untuk zat aktif yang sensitif terhadap lembab	Roquette

4. Mannitol

Mannitol (D-manitol) adalah alkohol heksahidrik yang terkait dengan mannosida dan isomerik sorbitol. Rasanya manis, kira-kira setara dengan glukosa dan setengah dari tingkat kemanisan sukrosa, serta memberikan sensasi dingin di mulut. Mannitol banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi sebagai pengisi sediaan

tablet terutama untuk tablet hisap, tablet kunyah dan ODT. Mannitol tidak bersifat higroskopis sehingga banyak digunakan untuk zat aktif yang sensitif terhadap kelembaban (Sheskey, dkk., 2017). Tabel 7 memperlihatkan beberapa material hasil modifikasi mannitol dan *co-processed* mannitol untuk kempa langsung.

Tabel 7. Hasil modifikasi dan *co-processed* mannitol untuk kempa langsung (Gohel dan Jogani, 2005; , Lan, 2008; Nagendrakumar, dkk., 2009; Atul, dkk., 2013)

Nama	Material asal	Ukuran Partikel	Keunggulan	Pabrik
Ludiflash	Manitol, croscopolidon dan polivinil asetat	170-210 μm	Sesuai untuk <i>high-speed tableting</i> , kerapuhan kecil, sifat alir baik, rasanya manis	BASF
Orocell 200	90% mannitol-10% <i>Binder</i>	Rata-rata 315 μm	<i>Filler-binder</i> yang memiliki high dilution potential dan waktu hancur cepat.	Pharmatrans Sanaq
Orocell 400	90% mannitol-10% <i>Binder</i>	Rata-rata 500 μm	<i>Filler-binder</i> yang memiliki high dilution potential dan waktu hancur cepat.	Pharmatrans Sanaq
Mannogem EZ	Mannitol (<i>spray dried</i>)	150-200 μm	Tidak higroskopis, <i>directly compressible</i> , sifat alir baik, rasanya manis	SPI Pharma
Mannogem granular	Mannitol (<i>spray dried</i>)	170-1190 μm	Tidak higroskopis, <i>directly compressible</i> , sifat alir baik, rasanya manis	SPI Pharma
Pearlitol SD	Mannitol (<i>spheronised</i>)	D10 (100 μm) D50 (170 μm) D90 (250 μm)	Sifat alir baik, rasa manis, baik untuk tablet hisap, tablet kunyah dan ODT	Roquette
Sorbcel M	Mannitol, polietilen glikol, polivinilpirolidon, asam sitrat dan Natrium bikarbonat	NA	Kompresibel, Untuk tablet <i>Effervescent</i> , tablet larut dengan cepat dan menghasilkan larutan yang jernih dan tidak ada ampas	Blanver
Sorbcel E	Sorbitol, mannitol, polivinilpirolidon, asam sitrat dan natrium bikarbonat	NA	Untuk tablet <i>Effervescent</i> , tablet larut dengan cepat dan menghasilkan larutan yang jernih dan tidak ada ampas	Blanver

5. Kalsium (sulfat, karbonat atau fosfat)

Dikalsium fosfat adalah garam anorganik yang paling umum digunakan sebagai pengisi-

pengikat dalam kempa langsung. Keuntungan menggunakan dikalsium fosfat dalam tablet untuk suplemen vitamin dan mineral adalah kalsium yang

tinggi dan kandungan fosfor. Dikalsium fosfat dihidrat sedikit basa dengan pH 7,0-7,4, sehingga tidak dapat digunakan untuk zat aktif yang sensitif terhadap alkali seperti asam askorbat. Kalsium fosfat tribasik juga sering digunakan sebagai pengisi sediaan tablet dan kapsul baik untuk kempa langsung maupun granulasi basah. Kalsium fosfat tribasik memiliki sifat deformasi plastic sehingga cukup kompak bila dikempa. Kalsium sulfat dihidrat biasa digunakan untuk pengisi sediaan tablet dan kapsul, memiliki sifat kompaktibilitas yang baik namun disintegrasinya

tidak cukup cepat. Kalsium karbonat juga excipien yang sangat umum digunakan dalam sediaan tablet untuk berbagai fungsi. Semua material yang disebutkan, sifat alirnya relatif tidak baik dan kompresibilitasnya juga tidak cukup baik. Agar sifat alir dan kompresibilitasnya menjadi lebih baik dan dapat digunakan untuk kempa langsung dan lebih unggul, maka dikombinasi dengan material yang lain menjadi material *co-processed* (Shesky, dkk., 2017). Berikut beberapa contoh *co-processed* material dari garam organik kalsium (Tabel 8).

Tabel 8. Hasil modifikasi kalsium karbonat, kalsium sulfat dan kalsium sulfat untuk kempa langsung (Fuji Chemical, 2020; SPI Pharma, 2020; Steele, dkk., 2004)

Nama	Material asal	Ukuran Partikel	Keunggulan	Pabrik
Barcroft CS 90	Kalsium karbonat-amilum jagung	163,52±10,00 µm	Ukuran partikel seragam, sifat alir baik, distribusi ukuran partikel kecil sehingga menjamin homogenitas dan mencegah segregasi selama pencampuran.	SPI
Celocal	Kalsium sulfat-MCC	NA	Sifat alir baik, kompresibel dan tidak sensitive kelembaban	FMC
F-Melt F1	Kalsium fosfat-waxed starch- MCC	Rata-rata 139 µm	Baik untuk ODT, partikel sferis, sifat alir baik, kompresibilitas baik dan <i>high API loading</i>	Fuji
Formaxx	Kalsium karbonat-sorbitol		Kompresibilitas baik, sifat alir baik.	MilliporeSigma

KESIMPULAN

Kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang paling simpel dan cepat dalam proses produksinya, namun kempa langsung membutuhkan *filler-binder* yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik. Filler-binder yang baik umumnya diperoleh dari *co-processed* material yang merupakan gabungan 2 material dasar atau dengan perubahan ukuran partikel material dasar dengan berbagai metode. Dengan semakin banyaknya *filler-binder* yang tersedia dari berbagai material, memberi keleluasaan dalam proses seleksi material yang akan digunakan sebagai filler-binder untuk berbagai zat aktif dan dapat meminimalkan problem inkompabilitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Amol., M., Bhairav, B. A., and Saudager, R. B., 2017, Co Processed Excipients for Tableting: Review Artikel, *Res J Pharm and Tech.*, 10 (7): 2427-2432
- Atul, P., Subrata, K., and Ganga, S., 2013, A review on co-processed excipients: a novel approach in formulation development. *IJRAPI.*, 3; 25-41
- Bansal, A.K., and Nachaegari, S, K., 2004, Co processed excipient for solid dosage form. *Pharm Technol.*, 2; 52-64.
- Bin, L. K., Gaurav, A., and Mandal, U. K., 2019, A Review on Co-Processed Excipients: Current and Future Trend of Excipient Technology, *Int J Pharm Pharm Sci.*, 11 (1); 1-9.

- Bolhuis, G. K., Veen, B., Wu, Y. S., Zuuraman, K., and Frijlink, H. W., 2005, Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated silicified microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Biopharm*, 59:133-8.
- Colorcon, 2020, Technical Bulletin: Starch 1500®, <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/excipients/tablets/starch-1500/item/116-technical-bulletin-starch-1500>, diakses tanggal 19 Agustus 2020.
- DFE Pharmaa, 2020, Lactopress® Anhydrous, <https://dfepharma.com/en/Excipients/Expertise/Oral-Solid-Dose/Lactose/Anhydrous/Lactopress-Anhydrous#>, diakses tanggal 20 Agustus, 2020.
- DFE Pharmab, 2020, SuperTab® 22AN, <https://www.dfepharma.es/Excipients/Expertise/Oral-Solid-Dose/Lactose/Anhydrous/SuperTab-22AN>, diakses tanggal 20 Agustus, 2020.
- Desai, U., Chavan, R., Mhatre, P., and Chinchole, R., 2012, A Review: Coprocessed Excipients, *Int J Pharm Sci Rev and Res.*, 12, (2); 93-105
- Franc, A., Vetchý, D., Vodáčková, P., Kubařák, R., Jendryková, L., Goněc, R., 2018, Co-processed excipients for direct compression of tablets, *Čes. slov. Farm.* 67; 175–181
- Galbraith, S.C., Cha, B., Huang, Z., Park, S., Liu, H., Meyer, R.F., Flamm, M.H., Hurley, S., Zhang-Plasket, F., and Yoon, S., 2019, Integrated modeling of a continuous direct compression tablet manufacturing process: A production scale case study, *Powder Technology*, 354; 199–210.
- FMC, 2020, Product Overview: Avicel®, PH-102, PH-200, **Error! Hyperlink reference not valid.**, diakses tanggal 20 Agustus 2020.
- Fuji Chemical, 2020, F-Melt®, http://www.fujichemical.co.jp/english/medical_medicine/f-melt/f-melt_brochure.pdf, diakses tanggal 20 Agustus 2020.
- Gohel, M. C., 2005, A review of co-processed directly compressible excipients, *J Pharm Pharmaceut Sci.*, 8 (1); 76-93.
- Gohel, M. C., and Jogani, P. D., 2005, A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci.*, 8; 76-93.
- Hauschild, K., and Picker, K. M., 2004, Evaluation of a new co-processed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation, *AAPS Pharm Sci.*, 6 :1-12.
- JRS Pharma, 2020, VIVAPUR®, The High Quality MCC with Reduced Carbon Footprint, https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/binders/vivapur.php, diakses tanggal 20 Agustus 2020
- Lan, Y., 2008, A New Excipient for Fast Disintegrating Oral Dosage Forms, *Pharma Ingredients & Services*, BASF
- McCormick, D., 2005, Evolutions in Direct Compression, *Pharmaceutical Technology*, April, 52 – 62.
- Mamatha, B., Srilatha, D., Sivanarayani¹, C. H., Prasanna K. D., and Rao, P. V., 2017, CO-Processed Excipients: An Overview, *World J Pharm Res.*, 6 (15); 224-237
- Meggle, 2020, <https://www.meggle-pharma.com/en/downloads.html>, diakses tanggal 17 Agustus 2020.
- Michoel, A., and Rombaut, P., 2002, Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets, *Pharm Dev Technol.*, 7; 79-87.
- Mullick, S., Sa, B., and Bandyopadhyay, A. K., 1992, Development of Some New Direct-Compression Carriers from Indigenous Starches for Tablet Compression, *Indian Drugs*, 29; 676-679.
- Nagendrakumar, D., Raju, S. A., Shirsand, S. B., and Para, M. S., 2009, Design of fast dissolving granisetron HCL tablets using novel coprocessed superdisintegrants, *J Biosci Technol.*, 1; 8-14.

- Nofrerias, I., Nardi, A., Suñé-Pou, M., Suñé-Negre, J. M., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Ticó, J. R., and Miñarro, M., 2019, Comparison between Microcrystalline Celluloses of different grades made by four manufacturers using the SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool, *Powder Technology*, 342; 780–788
- Pharmapproach, 2020, Direct Compression Excipients: Properties and Uses, March 26, 2020 in *Pharmaceutical Technology*, <https://www.pharmapproach.com/direct-compression-excipients-properties-uses/> diakses tanggal 17 Agustus 2020.
- Pharma Tips, 2020, Introduction of Tablet Manufacturing Process, **Error! Hyperlink reference not valid.** -Process.aspx, diakses tanggal 19 Agustus 2020.
- Qiu, Y., Chen, Y., and Zhang, G. G. Z., 2009. *Developing Oral Dosage Forms; Pharmaceutical Theory and Practice*, Elsevier Inc. New York, USA. p.117-118,
- Rojas, J., and Kumar, V., 2011, Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose as a direct compression vehicle, *Int J Pharm.* 416 (1); 120-128
- Satish, K. N., and Arvind, K. B., 2004, Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Technology*, Januari, 52-64
- Saiga, I. N., Baboota, S., Ahuja, A., and Ali, J., 2009., Microcrystalline Cellulose as a Versatile Excipient in Drug Research, *J Young Pharm*, 1; 6-12
- Sheskey, P. J., Cook, W. G., and Cable, C. G., 2017, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, p. 138-152; 505-527.
- SPI Pharma, 2020, BARCROFT™ CS90 Directly Compressible Calcium Carbonate, <https://www.spipharma.com/media/2436/cs90-calcium-carbonate-eu-sds.pdf>, diakses tanggal 21 Agustus 2020.
- Steele, D. F., Toby, M., Edge, S., Chen, A., and Staniforth, J. N. 2004., Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 30; 103–109
- Sulaiman, T. N. S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Cetakan I, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. P. 20-21.
- Thulluru, A., Madhavi, C., Nandini, K., Sirisha, S., and Spandana, D., 2019., Co-Processed Excipients: New Era in Pharmaceuticals, *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 9(1): 01-05.
- USP-NF, 2018, *The United States Pharmacopeia and the National Formulary*, USP 41–NF 36, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, USA p.7011