

***Co-Processed Laktosa-Metilselulosa Sebagai Zat Tambahan Tablet
Dengan Metode Kempa Langsung
Coprocesed Lactosa-Methylcellulosa as a Tablet Excipient
by Direct Compession***

A. Mumtihanah MURSYID, NURLINA, Musfira Mustakim^{*)}

Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia

Jl. Urip Sumiharjo KM 5 Makassar 90132, Indonesia

mumtihanah.mursyid@umi.ac.id

ABSTRAK

Co-processing is a technique to obtain a new excipient by combined two or more excipients with an appropriate process. Excipient by co-processing can improve the properties of excipient. The purpose of this research is to produce an excipient with good properties by co-processed Lactosa-Methylcellulosa, so that it is can be use as an excipient for direct compression tablet. This research was compared co-processed Lactosa-Methylcellulosa fabricated by wet milling technique. The co-processed material obtained were evaluated; particle size distribution, average diameter, density, porosity, carr's index, flowability, compactibility and DSC. And they have been compared with their's physical mixture. The flowability of co-processed Lactosa-Methylcellulosa was increased based on measurement by angles of repose who did't passed 25°, in the range of 16.16 ± 0.63 to 18.59 ± 1.29 and the tensile strength of co-processed Lactosa-Methylcellulosa was increased until 1.79 MPa was higher than it's physical mixture were not can be measured tensile strength because the tablet not be able to be developed whole. DSC result of co-processed had similiar pattern with Lactosa. The co-processed Lactosa-Methylcellulosa is more promising to use as direct compression material.

Keyword : Co-processed, direct compression, Lactosa-Methylcellulosa, Wet Milling.

PENDAHULUAN

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak digunakan dan disenangi dibandingkan dengan sediaan obat dalam bentuk lain karena praktis dan mudah dalam penggunaannya. Dewasa ini paling tidak 60% dari seluruh sediaan obat

yang ada di pasaran tersedia dalam bentuk tablet. Sementara itu, metode pembuatan tablet yang paling efisien bagi industri adalah tabletasi kempa langsung. Metode ini merupakan metode yang paling mudah, praktis, dan cepat pengerjaannya sehingga industri dapat meminimalkan biaya

produksi. Kempa langsung terutama diperuntukkan bagi senyawa yang higroskopis, sensitif terhadap panas (Martinello, T., Kaneko, R., Velasco, S., Taqueda, 2006). Akan tetapi bahan pada metode ini memerlukan bahan tambahan dengan sifat alir dan kompaktilitas yang baik serta ukuran partikel yang sesuai.

Bahan tambahan yang dapat dikempa secara langsung dapat dibuat dengan berbagai metode. *Co-processing* adalah metode yang paling luas dan secara komersial digunakan untuk penyiapan bahan tambahan yang mampu dikempa secara langsung. *Co-processing* merupakan teknik yang dilakukan untuk memperoleh bahan tambahan baru dengan mengkombinasikan dua atau lebih bahan tambahan yang telah ada, dimana kombinasi bahan tersebut akan saling melengkapi, sehingga diperoleh bahan tambahan baru dengan sifat yang lebih baik (Gohel, 2005). *Co-processing* dapat dilakukan dengan *Wet Milling* (penggilingan basah), metode penggilingan basah yaitu proses penggilingan suatu zat padat yang disuspensikan dalam suatu larutan (Burcham, *et al.*, 2009).

Salah satu contoh produk *co-processed* adalah Cellactose[®] yang merupakan hasil *co-processed* antara α -

laktosa monohidrat (75%) dan selulosa (25%) yang memiliki aliran dan kompaktilitas yang baik.

Shangraw (1989) Telah memperkirakan bahwa kurang dari 20% bahan tambahan dapat di kempa langsung menjadi tablet. Salah satu bahan tambahan yang sering digunakan dalam tablet adalah laktosa. Laktosa merupakan bahan yang paling luas digunakan sebagai pengisi dalam tablet. Laktosa dalam bentuk serbuk memiliki aliran yang buruk (DFE pharma, 2012). Laktosa memiliki sifat alir yang buruk, selain laktosa bahan lain yang dapat digunakan sebagai bahan tambahan adalah turunan selulosa, yaitu metilselulosa. Metilselulosa penghancur dan penyalut dalam tablet. Serbuk metilselulosa lebih stabil walaupun agak higroskopis (Rowe, *et al*, 2009).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan *co-processed* laktosa dan metilselulosa dengan *wett milling* sebagai bahan tambahan dalam tablet kempa langsung.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah alat ayakan (MBT[®]) no. mesh 35, alat kempa tablet, alat uji kekerasan (Monsanto[®]),

blender (Kirin KBB 230-GL1[®]), corong, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (PerkinElmer[®] PolyScience[®]), *Disintegration Tester* (FLIGHT[®] BJ-2), gelas kimia (Pyrex[®] Iwaki), gelas ukur (Pyrex[®] Iwaki), mortir dan stirrer, oven (Mettler[®]), penggaris 30cm, piknometer, *Tap Density Tester*, dan

timbangan analitik (OHAUS[®]). Dan bahan yang digunakan adalah Aquadest, Aluminium foil, laktosa 100 g, paraffin cair, plastik bening, metilselulosa 100 g

Metode

Dibuat beberapa campuran dari berbagai komposisi Laktosa-Metilsellulosa (lihat tabel 1), dengan metode *wet milling*.

Tabel 1. Komposisi campuran Laktosa-Metilsellulosa

Eksipien	Formula (%b/b)								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Laktosa (%)	100	99	98	97	96	99	98	97	96
Metilselulosa (%)	0	1	2	3	4	1	2	3	4
Kode	L	CS1	CS2	CS3	CS4	CFM1	CFM2	CFM3	CFM4

Dilarutkan bagian Laktosa dalam 60 bagian air lalu tambahkan Metilsellulosa hingga membentuk pasta (*slurry*). Campuran pasta tersebut di-milling dengan blender berkecepatan 1300rpm. Pasta dimasukkan kedalam oven dengan suhu 60 °C selama ± 1 kali 24 jam hingga didapatka massa kering. Hasil massakering diayak, hingga didapatkan serbuk hasil *co-processed* Laktosa-Metilsellulosa.

Dilakukan pengujian serbuk Laktosa dan serbuk hasil *co-processed* Laktosa-Metilsellulosa dengan berbagai pengujian

sifat serbuk, diantaranya distribusi ukuran partikel dan diameter rata-rata, berat jenis, porositas, sifat alir, kompresibilitas (*carr's index*) dan kompaktibilitas dan diidentifikasi dengan menggunakan DSC (*Differential Scanning Calory*)

Selanjutnya dilakukan pencetakan serbuk menjadi tablet, yaitu setiap sampel dicetak secara manual dengan menggerakkan alat cetak pada posisi *punch* bawah mesin tablet skala 10 mm dan *punch* atas pada skala 7 mm. Tablet hasil cetak dievaluasi kompaktibilitasnya yaitu dengan

cara diukur diameter dan ketebalan yang dinyatakan dalam cm kemudian diukur kekerasan tablet menggunakan *hardness tester* 24 jam setelah pencetakan (waktu untuk stress relaksasi kompresi) yang dinyatakan dalam kg. Dari nilai diameter, ketebalan (L, cm) dan kekerasan (P, kg) dihitung *tensile strength* (MPa) dengan persamaan (Qiu, dkk., 2009) :

$$F = \frac{0,0624 \times P}{D \times L}$$

Tensile strength tablet yang diinginkan umumnya sekitar 1 – 4 MPa .

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pengujian distribusi ukuran partikel (lihat tabel 3) hasil dari formula campuran fisik dan laktosa 100% menunjukkan bahwa distribusi dari setiap ayakan yang kurang bagus dilihat dari % tertinggal serbuk yang tidak seragam dibandingkan dengan *co-processed* yang mana % tertinggal lebih seragam di hampir setiap nomor ayakan.

Tabel 2. Profil serbuk

Kode	Bobot Granul (mg)	Sudut θ	Rasio Hausner (H)	Indeks Kompresibilitas (%)
L	0.52 ± 0.13	22.12 ± 1.14	1.25 ± 0.04	20.2 ± 2.59
CFM 1	3.92±0.06	18.43 ± 0.29	1.33 ± 0.01	25.33 ± 1.15
CFM 2	4.64±0.14	17.14 ± 0.42	1.34 ± 0.01	26.33 ± 0.57
CFM 3	4.02±0.03	18.25 ± 0.89	1.38 ± 0	28.00 ± 0
CFM 4	2.79±0.18	20.63 ± 0.63	1.39 ± 0.02	28.66 ± 1.15
CS 1	1.05±0.01	16.16 ± 0.63	1.37 ± 0.02	27.00± 1.73
CS 2	1.39±0.03	17.39 ± 0.30	1.32 ± 0.04	25.33 ± 2.51
CS 3	1.51±0.04	18.59 ± 1.29	1.44 ± 0	31.00 ± 0
CS 4	1.65±0.29	17.74 ± 0.52	1.44 ± 0	31.00 ± 0

Keterangan :

L : Laktosa 100%

CFM 1: Campuran fisik laktosa-metilselulosa (99 ; 1)

CF M2: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (98:2)

CFM 3: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (97:3)

CFM 4: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (96:4)

CS 1 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (99:1)

CS 2 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (98:2)

CS 3 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (97:3)

CS 4 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (96:4)

Nilai indeks kompresibilitas formula campuran fisik dan *co-processed* memiliki aliran yang buruk dilihat dari nilai dari nilai indeks kompresibilitas dan laktosa memiliki tipe aliran yang cukup baik. Hasil rasio Hausner semua formula menunjukkan aliran yang buruk yang dapat diperbaiki dengan penambahan bahan pelincir. Aliran yang buruk dapat disebabkan karena kandungan kelembaban yang tinggi dalam granul yang akan menghasilkan lapisan uap teradsorpsi pada permukaan partikel sehingga terbentuk jembatan cair (*liquid bridge*) antar partikel, akibatnya sifat kohesivitas antar partikel

meningkat yang berakibat pada buruknya aliran. Selain itu, aliran yang buruk dapat juga disebabkan karena kurangnya konsentrasi cairan pengikat yang digunakan, sehingga menghasilkan granul yang mudah rapuh, kemudian menghasilkan debu yang akan memperburuk aliran, hal ini didasarkan pada teori bahwa semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar gaya *Van der Walls* yang dihasilkan, dimana gaya *Van der Walls* yang besar menyebabkan terjadinya peningkatan sifat kohesivitas antar partikel sehingga memperburuk aliran.

Tabel 3. Profil Distribusi Ukuran Partikel

Kode	No. Ayakan					
	35/40	40/60	60/120	120/170	170/230	230
L	0 ± 0	0 ± 0	0.02 ± 0	0.16 ± 0.01	1.94 ± 0.05	9.70 ± 0.01
CFM 1	0 ± 0	0 ± 0	0.03 ± 0	0.27 ± 0.01	3 ± 0	8.98 ± 0.08
CFM 2	0 ± 0	0 ± 0	0.06 ± 0	0.39 ± 0	2.88±0.07	9.11±0.05
CFM 3	0 ± 0	0.2 ± 0	0.13 ± 0.02	0.48 ± 0	2.82 ± 0	9.06 ± 0.05
CFM 4	0 ± 0	0.3 ± 0	0.18 ± 0	0.66 ± 0.04	3.18 ± 0.20	9.13 ± 0.16
CS 1	0.13 ± 0.04	5.12 ± 0.16	11.44 ± 0.26	7.22 ± 0.29	4.07 ± 0.08	4.73 ± 0.69
CS 2	0.06 ± 0.01	4.98 ± 0.41	12.52 ± 0.05	8.58 ± 0.07	4.05 ± 0.17	3.78 ± 0.26
CS 3	0.04 ± 0	5 ± 0.09	13.16 ± 0.78	10.26 ± 0.82	5.73 ± 1.53	3.54 ± 0.29
CS 4	0.11± 0.01	6.16 ± 0.54	13.86 ± 1.20	8.91 ± 0.73	5.14 ± 1.07	3.73 ± 0.11

Keterangan :

- L : Laktosa 100%
- CFM 1 : Campuran fisik laktosa-metilselulosa (99 ; 1)
- CF M2 : Campuran fisik laktosa –metilselulosa (98:2)
- CFM 3 : Campuran fisik laktosa –metilselulosa (97:3)
- CFM 4 : Campuran fisik laktosa –metilselulosa (96:4)
- CS 1 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (99:1)
- CS 2 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (98:2)
- CS 3 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (97:3)
- CS 4 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (96:4)

Hasil pengujian porositas untuk formula campuran fisik dan co-processed memiliki porositas yang buruk kecuali CS 1 menunjukkan porositas yang baik (lihat tabel 4), di mana nilai porositas yang baik menurut literature berkisar 26-48%. Walaupun porositas menunjukkan banyak pori didalam granul.

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa semua formula campuran fisik dan *co-processed* memiliki sudut diam

<25° yang menunjukkan tipe aliran yang sangat baik. Hasil tersebut sesuai dengan literature (Aulton, 1998) yang menyatakan bahwa nilai sudut diam <25° menunjukkan aliran yang sangat baik. Hal ini disebabkan oleh adanya cairan pengikat yang cukup untuk menggranulasi serbuk sehingga serbuk dapat terikat menjadi granul yang menyebabkan tidak adanya serbuk halus yang dapat mengganggu aliran dari granul.

Tabel. 4 Hasil Pengujian Bobot Jenis dan Porositas

Sampel	Bj Mampat	Bj Granul	Porositas
L	0.59 ± 0.01	0.55 ± 0.15	1.31% ± 0.06
CFM 1	0.69 ± 0.01	3.92 ± 0.06	85.66% ± 0.57
CFM 2	0.67 ± 0.01	4.64 ± 0.14	87.00% ± 0
CFM3	0.70 ± 0.02	4.02 ± 0.03	85.33% ± 0.57
CFM4	0.70 ± 0.01	2.79 ± 0.18	77.66% ± 1.15
CS1	0.76 ± 0.01	1.05 ± 0.01	34.33% ± 4.04
CS2	0.72 ± 0.01	1.39 ± 0.03	53.00% ± 1
CS3	0.75 ± 0	1.51 ± 0.04	53.66% ± 1.15
CS4	0.75 ± 0	1.65 ± 0.29	57.66% ± 6.65

Keterangan :

L : Laktosa 100%

CFM 1 : Campuran fisik laktosa-metilselulosa (99 ; 1)

CF M2 : Campuran fisik laktosa –metilselulosa (98:2)

CFM 3 : Campuran fisik laktosa –metilselulosa (97:3)

CFM 4 : Campuran fisik laktosa –metilselulosa (96:4)

CS 1 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (99:1)

CS 2 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (98:2)

CS 3 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (97:3)

CS 4 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (96:4)

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir melalui suatu alat. Sifat ini digunakan untuk menilai efektifitas bahan pelicin, dimana adanya bahan pelicin dapat memperbaiki sifat alir suatu granul dengan cara menurunkan gesekan antar partikel. Biasanya kecepatan alir \leq 10g/detik dianggap baik (Siregar, 2010).

Ukuran partikel dapat terjawabkan dari hasil pengukuran DaV. Ukuran partikel berhubungan dengan daya

alir suatu serbuk. Berdasarkan teori bahwa semakin besar ukuran partikel akan semakin meningkatnya kemampuan mengalir, hal ini pernah dibuktikan oleh, (Mulye ,dkk., 2012). Namun pada penelitian ini, sebaliknya semakin kecil serbuk hasil *co-processed* memperlihatkan daya alir formula *co-processed* semakin meningkat (Tabel 5). Keadaan ini juga pernah diteliti oleh penelti lain (Kaialya, dkk., 2014).

Tabel 5. Hasil Pengujian Sifat Alir dan Distribusi Ukuran Partikel

Sampel	Daya Alir	DaV
L	22.12 ^o ±1.14	0.0012
CFM1	18.43 ^o ±0.29	0.0011
CFM2	17.14 ^o ±0.42	0.0046
CFM3	18.25 ^o ±0.89	0.0013
CFM4	20.63 ^o ±0.63	0.0014
CS1	16.16 ^o ±0.52	0.0038
CS2	17.39 ^o ±0.30	0.0038
CS3	18.59 ^o ±1.29	0.0044
CS4	17.74 ^o ±0.52	0.0043

Keterangan :

L : Laktosa 100%

CFM 1: Campuran fisik laktosa-metilselulosa (99 ; 1)

CF M2: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (98:2)

CFM 3: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (97:3)

CFM 4: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (96:4)

CS 1 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (99:1)

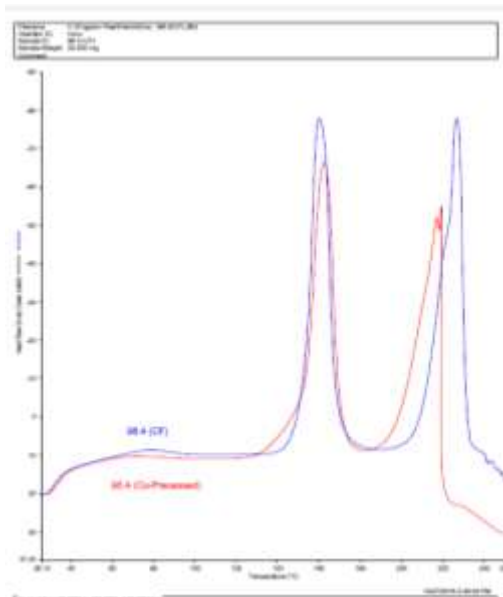
CS 2 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (98:2)

CS 3 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (97:3)

CS 4 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (96:4)

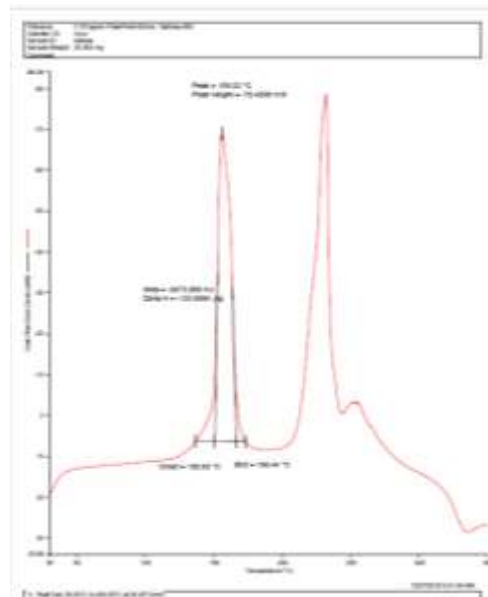
Penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan laju alir pada serbuk dengan ukuran partikel yang lebih kecil. Peningkatan laju alir ini berhubungan dengan ukuran partikel setiap serbuk. Untuk serbuk hasil *co-processed* pada CS 1, CS 2, CS3 mengalami peningkatan laju

alir walaupun ukuran partikelnya kecil, berdasarkan teori pengujian daya alir (Mulye, 2012), tidak sesuai disebabkan karena serbuk hasil *co-processed* berbentuk lebih homogen dan memiliki kohesif yang tinggi dibandingkan dengan serbuk campuran fisik.



Gambar 1. Hasil Termogra DSC Campuran Fisik dan *Co-processed*

Analisis termal menggunakan DSC antara laktosa, campuran fisik maupun hasil *co-processed*. Pada kurva yang untuk laktosa menunjukkan adanya puncak puncak endotermik pada suhu sekitar 155.02 °C yang merupakan pelelehan dari laktosa. Untuk hasil kurva pada campuran fisik maupun *co-processed* laktosa-metilselulosa menunjukkan puncak endoterm yang



Gambar 2. Hasil Termogra DSC Laktosa

hampir sama dengan laktosa. Selain itu tidak ada puncak-puncak baru yang berarti dan tidak terjadi transformasi poliformik. Hal ini memperlihatkan bahwa setelah mengalami *co-processed* laktosa-metilselulosa tidak terbentuk senyawa kimia baru, seperti yang di harapkan, hasil *co-processed* yang baik adalah yang hanya menunjukkan perubahan secara fisik tapi tidak mengalami perubahan kimia.

Tabel 6. Profil Tablet dan pengujian *Tensile Strength*

Kode	Rata-rata <i>Tensile Strength</i> (Mpa)
L	0.05
CFM 1	0.14
CS 1	0.61
CS 2	0.71
CS 4	1.79

Keterangan :

L : Laktosa 100%

CFM 1: Campuran fisik laktosa-metilselulosa (99 ; 1)

CF M2: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (98:2)

CFM 3: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (97:3)

CFM 4: Campuran fisik laktosa –metilselulosa (96:4)

CS 1 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (99:1)

CS 2 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (98:2)

CS 3 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (97:3)

CS 4 : Campuran *co-processed* –metilselulosa (96:4)

Kemudian pada pengujian *tensile strength* hanya formula CS 4 yang nilai *tensile strength* nya 1.79 dimana nilai *tensile strength* yang baik yaitu 1 – 4 MPa.

SIMPULAN

Dari hasil pengujian *tensile strength*, diperoleh hasil bahwa formula CS 4 memenuhi syarat kompartibilitas yang baik. Dan hasil dari semua formula menunjukkan sifat alir yang baik, sehingga *co-processed* laktosa-metilselulosa dapat dijadikan sebagai zat tambahan untuk pembuatan sediaan tablet dengan metode kempa langsung.

Tensile strengt dan kekerasan berfungsi sebagai indikator kompartibilitas (Zhou and Qiu, 2010).

DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, M. E., 1998, Tablets, In: M. H. Rubinstein, ed. *Pharmaceutics the Science of Dossage From Design*, London: Churchill Livingstone
- Burcham, C.L., Collins, P.C., Jarmer, D.J., dan K.D. Seibert., 2009, Reduction of Particle Size of Drug Substance for Low-Dose Drug Products. In, J. Zheng (eds). *Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 207, 209-216
- DFE pharma, 2012, Directly compressible lactose, hal 3.

- Gohel, M.,C., 2005, A Review of Co-Processed Directly Compressible Excipients, *J Pharm PahrmaeutSci*, 8(1): 76-93.
- Kaialya, H., Chikwanha, B., Shojaee, S., Nokhodchi, V., 2014, An approach to Engineer Paracetamol Crystals by Antisolvent Crystallization Technique in Presence of Various Additives for Direct Compression. *International Journal of Pharmaceutics*;464, p. 53-56.
- Martinello, T., Kaneko, R., Velasco, S., Taqueda., 2006, Optimatization of Poorly Compactable Drug Tablets Manufactured by Direct Compressing Using The Mixture Experimental Design. *Int. J.Pharm*; 322 p. 87-95.
- Mulye, P., Jamadar, A., Karekar, S., Pore, V., Dhawale, C., 2012,Improvement in Physicochemical Properties of Ezetimibe Using a Crystal Engineering Technique, *Powder Technol*;222, 131-138.
- Qiu,Y., Chen, Y., Zhang, G., Liu, L., 2009, Developing Solid Oral, *Pharmaceutical Theory and Practice*, Charon Tec Ltd. USA : A Macmillan Company; 136.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed), Pharmaceutical Press, London.
- Shangraw, R.,f., & Bandelin F.,J., 1989, Compressed tablet by Direct Compression, in Lieberman, H.A., Lachman L, *Pharmaceutical dosage forms; Tablets*, Vol. 1;197,198, Marcel Dekker Inc., New York : Basel.
- Siregar, J.,P, 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*, Dasar-dasar Praktis,Jakarta, Hal: 1-2, 144-145, 159-160, 164, 178, 181-182, 193, 509-515.
- Zhou D, & Qiu Y., 2010, Understanding Material Properties in Pharmaceutical Product Development and Manufacturing : Powde Flow and Mechanical Properties, *Journal of Validation Technology*.