

## ANALISIS PENGARUH BOBOT *SLUG* TERHADAP KEKERASAN *SLUG* MENGUNAKAN DATA IPC (*IN PROCESS CONTROL*) PRODUK TABLET DI SALAH SATU INDUSTRI FARMASI DI INDONESIA

Nisa Nurul Auliya AS<sup>1\*</sup>, Sandra Megantara<sup>2</sup>

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran  
nisa19005@mail.unpad.ac.id  
diserahkan 06/03/2024, diterima 06/06/2024

### ABSTRAK

Granulasi merupakan proses pembesaran partikel yang melibatkan proses penggumpalan partikel kecil menjadi partikel dengan ukuran lebih besar. Pada metode granulasi kering, campuran bahan dikompres tanpa menggunakan panas dan pelarut, melainkan dengan cara pengempaan menjadi tablet ukuran besar atau slug lalu digiling menjadi granul yang memiliki sifat alir yang lebih baik. Proses pengempaan menjadi *slug* disebut dengan proses *slugging*. Karena pada proses *slugging*, campuran bahan yang dicetak masih memiliki ukuran partikel yang kecil dibandingkan dengan pada saat proses pencetakan, sehingga memiliki kemungkinan berpengaruh terhadap keseragaman bobot dan kekerasan *slug*, oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk menganalisis apakah bobot berpengaruh terhadap kekerasan slug menggunakan data IPC tiga bets produk tablet pada proses *slugging*. Pengolahan data meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan analisis regresi dilakukan menggunakan *software minitab 14*. Analisis data dilakukan menggunakan metode kolmogorov smirnov untuk uji normalitas, metode *levene's test* untuk uji homogenitas, dan uji regresi untuk analisis pengaruh. Hasil uji normalitas menunjukkan data berdistribusi normal dan hasil uji homogenitas menunjukkan data memiliki varian yang sama ( $P\text{-value} > 0,15$ ). Berdasarkan analisis regresi, bobot memiliki pengaruh sebesar 8,24% terhadap kekerasan slug dengan arah korelasi antara 2 variabel tersebut adalah berbanding lurus

Kata Kunci: Tablet, Granulasi kering, *Slugging*, Bobot, Kekerasan, Analisis regresi

### ABSTRACT

*Granulation is a particle enlargement process that involves the process of clumping small particles into particles of larger size. In the dry granulation method, the mixture of ingredients is compressed without using heat and solvents, but by pressing it into large tablets or slugs and then grinding it into granules which have better flow properties. The process of pressing it into a slug is called the slugging process. Because in the slugging process, the printed material mixture still has a small particle size compared to during the molding process, so it may affect the uniformity of weight and hardness of the slug, therefore this research was conducted to analyze whether weight affects the hardness of the slug using three IPC data of tablet product bets on the slugging process. Data processing included normality tests, homogeneity tests, and regression analysis carried out using Minitab 14 software. Data analysis was carried out using the Kolmogorov Smirnov method for normality testing, the Levene's test method for homogeneity testing, and the regression test for influence analysis. The results of the normality test show that the data is normally distributed and the results of the homogeneity test show that the data have the same variance ( $P\text{ value} > 0.15$ ). Based on regression analysis, weight has an influence of 8.24% on slug hardness with the direction of correlation between these 2 variables being directly proportional.*

*Keywords: Tablets, Dry granulation, Slugging, Weight, Hardness, Regression analysis*

## PENDAHULUAN

Granulasi merupakan proses pembesaran partikel yang melibatkan proses penggumpalan partikel kecil menjadi partikel dengan ukuran lebih besar (Parikh, 2021). Granul dibuat untuk meningkatkan keseragaman kandungan zat aktif pada produk jadi, meningkatkan kepadatan campuran tablet, dan memperbaiki penampilan produk (Shanmugam, 2015). Pada metode granulasi kering, campuran bahan dikompres tanpa menggunakan panas dan pelarut, melainkan dengan cara pengempaan menjadi tablet ukuran besar atau *slug* lalu digiling menjadi granul yang memiliki sifat alir yang lebih baik. Proses pengempaan menjadi *slug* disebut dengan proses *slugging* (Waghmare, 2020). Sifat alir campuran bahan tablet merupakan parameter kritis dalam pembuatan tablet khususnya pada tahap pencetakan tablet.

Umumnya, dalam proses pencetakan tablet, terdiri dari 3 tahap yaitu pengisian *die*, pencetakan, dan pengeluaran tablet dari alat. Jika sifat alir campuran bahan tablet buruk, maka pengisian campuran bahan ke dalam *die* akan kurang optimal karena bahan akan menempel pada *hopper* sehingga massa tablet yang terbentuk pun tidak kompak sepenuhnya. Hal tersebut menyebabkan bobot tablet menjadi tidak seragam (Schiano, et al., 2018). Sifat alir suatu zat dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel yang mana semakin besar ukuran partikel maka akan semakin baik sifat alir suatu zat (Nining et al., 2020).

Kekerasan merupakan salah satu parameter penting sediaan tablet karena memiliki pengaruh terhadap waktu disintegrasi. Disintegrasi merupakan proses penghancuran tablet menjadi partikel yang lebih kecil ketika kontak dengan cairan. Semakin tinggi kekerasan tablet maka akan semakin lambat waktu disintegrasinya (Farahiyah et al., 2021). Berdasarkan penelitian

yang dilakukan oleh Andrade et al (2018), bobot tablet memiliki hubungan signifikan dengan kekerasan tablet.

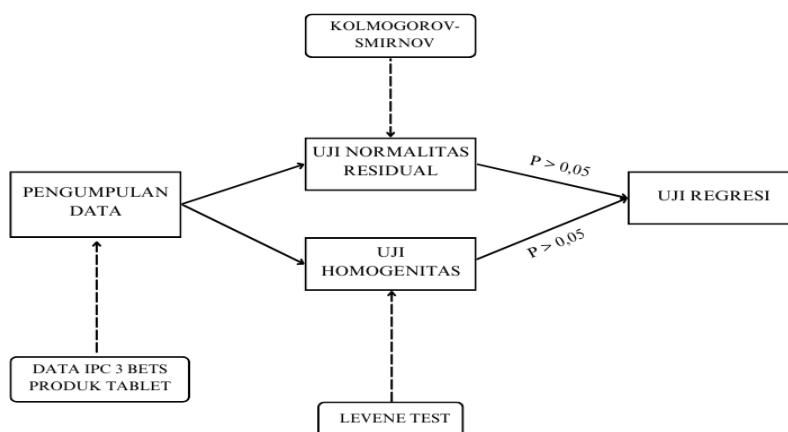
Karena pada proses *slugging*, campuran bahan yang dicetak masih memiliki ukuran partikel yang kecil dibandingkan dengan pada saat proses pencetakan, sehingga memiliki kemungkinan berpengaruh terhadap keseragaman bobot dan kekerasan *slug*. Bobot *slug* yang tidak seragam dapat menyebabkan jumlah serbuk yang mengisi *die* tidak sama dan menghasilkan *slug* dengan bobot yang beragam. Hal tersebut dapat mempengaruhi nilai keseragaman bobot dari tablet yang akan dicetak yang juga berkaitan dengan kekerasan tablet. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk memprediksi seberapa besar pengaruh bobot terhadap kekerasan *slug* dari hasil proses *slugging* pada granulasi kering.

## METODE

Pengumpulan data dilakukan secara manual dan diperoleh dari data IPC (*In Process Control*) proses *slugging* 3 bets produk tablet.

Sebelum melakukan analisis regresi, terdapat 2 (dua) syarat yang perlu terpenuhi, yaitu residual data berdistribusi normal dan data memiliki varians yang sama. Uji normalitas residual dilakukan menggunakan metode Kolmogorov-smirnov karena sampel berjumlah  $\geq 50$  (Mishra et al., 2019; Tsagris and Pandis, 2021). Data disimpulkan berdistribusi normal jika  $P > 0,05$ . Untuk uji homogenitas menggunakan Levene Test dan dikatakan data memiliki varians yang sama jika  $P > 0,05$ . Jika uji normalitas dan uji homogenitas telah memenuhi syarat, olah data dapat dilanjutkan ke tahap analisis regresi.

Analisis regresi dilakukan untuk menentukan seberapa besar pengaruh variabel bebas (bobot) terhadap variabel terikat (kekerasan) serta arah korelasi kedua variabel tersebut dengan



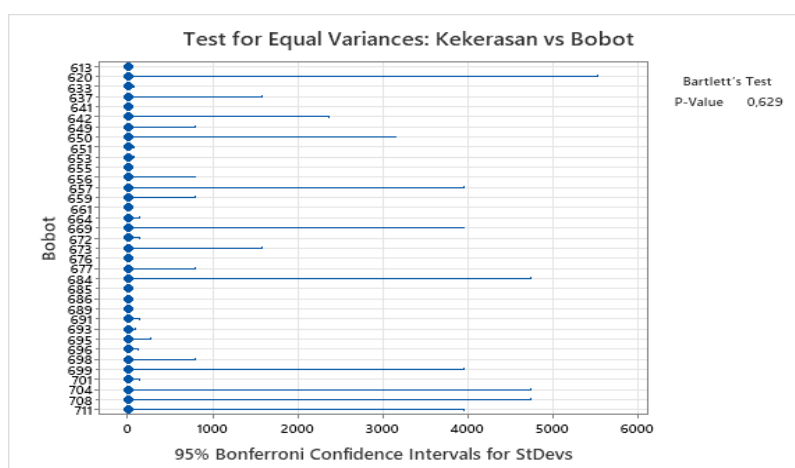
**Gambar 1.** Bagan Alir Prosedur Analisis Data

## HASIL DAN PEMBAHASAN

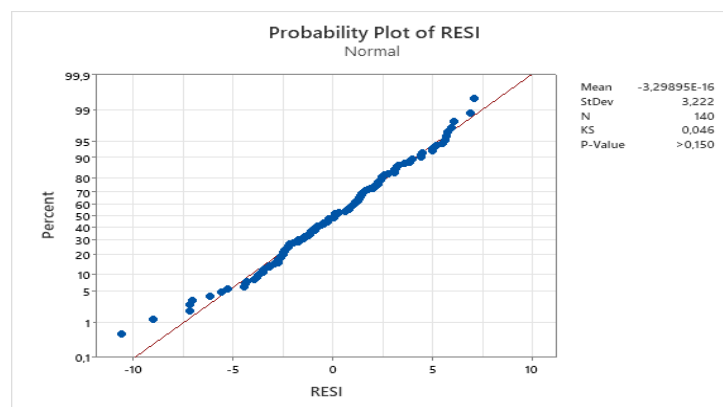
Berdasarkan hasil pengumpulan data, terdapat 140 data untuk masing-masing variabel bobot dan kekerasan dari hasil uji IPC proses *slugging* 3 bets produk tablet. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Jenkins dan Quintana-Ascencio (2020), analisis regresi dengan jumlah sampel  $< 8$  dengan perbedaan atau variasi yang rendah dapat menyebabkan hasil uji positif palsu maupun negatif palsu. Jumlah sampel  $\geq 8$  untuk data dengan variasi rendah dan  $\geq 25$  untuk data dengan variasi tinggi menghasilkan hasil uji yang konsisten. Namun, pada penelitian tersebut lebih direkomendasikan untuk menggunakan jumlah sampel  $\geq 25$ , sehingga data berjumlah 140 dapat disimpulkan telah memenuhi syarat untuk melakukan analisis regresi (Jenkins dan Quintana-Ascencio, 2020).

Asumsi yang harus dipenuhi untuk melakukan analisis regresi adalah residual data berdistribusi normal. Uji normalitas residual data dilakukan menggunakan metode Kolmogorov-Smirnov karena jumlah sampel yang dianalisis adalah 140 data atau  $\geq 50$  (Mishra et al., 2019). Uji normalitas ini penting dilakukan untuk mengestimasi *standard errors* secara tidak bias (Schmidt and Finan, 2018). Dapat dilihat pada Gambar 1., titik-titik yang mewakili sebaran data, mengikuti dan mendekati garis linear, menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Hal tersebut didukung dengan nilai P-value  $> 0,15$ .

Setelah uji normalitas, dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene test*. Pada dasarnya, uji ini merupakan syarat untuk melakukan *independent sample t test* dan ANOVA.



**Gambar 2.** Hasil Uji Normalitas Residual Data



**Gambar 3.** Hasil Uji Homogenitas

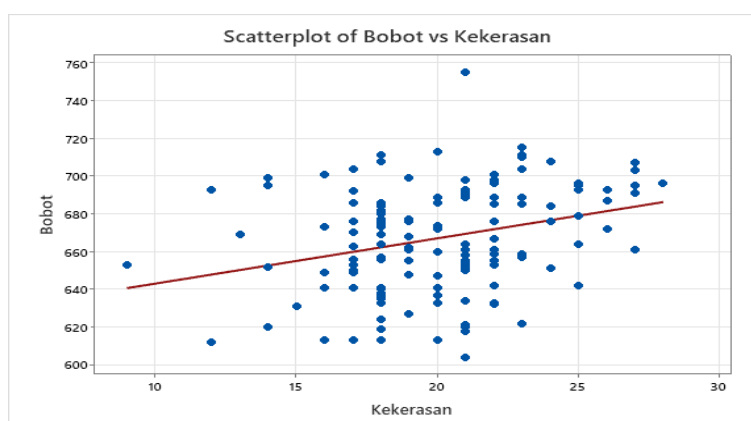
Namun, karena data yang digunakan dalam jumlah besar, uji homogenitas dilakukan juga sebelum melakukan analisis data menggunakan metode uji regresi untuk memastikan analisis regresi tidak menghasilkan hasil negatif palsu (Sarstedt and Mooi, 2014).

Berdasarkan hasil uji homogenitas yang mana  $P = 0,629$  atau lebih dari  $0,05$ ., 2 kelompok variabel tersebut memiliki varian yang sama sehingga memiliki kemungkinan kecil untuk menghasilkan hasil uji negatif palsu. Karena uji normalitas dan uji homogenitas telah memenuhi syarat, maka olah data dapat dilanjutkan ke tahap analisis regresi. Analisis regresi merupakan studi yang dilakukan untuk melihat respon suatu variabel yang disebabkan oleh 1 (satu) atau lebih variabel prediktornya (Cook, 2015). Berdasarkan grafik *scatter plot* bobot dan kekerasan pada **Gambar 4**, pengaruh bobot terhadap kekerasan adalah berbanding lurus yang artinya semakin

besar bobot maka nilai kekerasan akan semakin besar (Ali and Younas, 2021).

Namun, karena data yang digunakan dalam jumlah besar, uji homogenitas dilakukan juga sebelum melakukan analisis data menggunakan metode uji regresi untuk memastikan analisis regresi tidak menghasilkan hasil negatif palsu (Sarstedt and Mooi, 2014).

Berdasarkan hasil uji homogenitas yang mana  $P = 0,629$  atau lebih dari  $0,05$ ., 2 kelompok variabel tersebut memiliki varian yang sama sehingga memiliki kemungkinan kecil untuk menghasilkan hasil uji negatif palsu. Karena uji normalitas dan uji homogenitas telah memenuhi syarat, maka olah data dapat dilanjutkan ke tahap analisis regresi. Analisis regresi merupakan studi yang dilakukan untuk melihat respon suatu variabel yang disebabkan oleh 1 (satu) atau lebih variabel prediktornya (Cook, 2015). Berdasarkan grafik *scatter plot* bobot dan kekerasan (Gambar



**Gambar 3.** Hasil Uji Homogenitas

**Tabel 1.** Hasil Analisis Regresi Bobot dan Kekerasan *Slug*

| Persamaan Regresi      | R-Squared | R-Squared (adj) | P-value |
|------------------------|-----------|-----------------|---------|
| $y = -3,05 + 0,03472x$ | 8,34%     | 7,67%           | 0,001   |

2), pengaruh bobot terhadap kekerasan adalah berbanding lurus yang artinya semakin besar bobot maka nilai kekerasan akan semakin besar (Ali and Younas, 2021).

Persamaan regresi yang dihasilkan dari analisis regresi menggunakan *minitab* versi 14 adalah  $y = -3,05 + 0,03472x$ . Dari persamaan tersebut, dapat diinterpretasikan bahwa jika nilai bobot adalah 0 (nol) maka nilai kekerasan adalah 0,03472. Setiap penambahan 1 nilai bobot, maka kekerasan pun akan bertambah sebesar 0,03472 (Bzovsky et al., 2022). Selain itu, dapat dilihat juga dari nilai R<sup>2</sup>, bobot memiliki pengaruh sebanyak 8,34% terhadap kekerasan slug. Karena bobot hanya memengaruhi sebesar 8,34%, maka 91,66% sisanya dapat dipengaruhi oleh faktor lain.

Bobot *slug* yang tinggi menandakan *slug* padat dipenuhi oleh partikel campuran bahan tablet sehingga dapat menyebabkan nilai kekerasan *slug* juga semakin tinggi. Saat campuran bahan dalam *die* dikempa namun jumlah partikelnya tidak banyak, *slug* akan kurang padat atau kompak dan semakin rapuh. Banyaknya campuran bahan yang mengisi *die* memiliki keterkaitan dengan sifat alir bahan yang digunakan dimana berdasarkan literatur, Sifat alir serbuk saat pengisian *die* sebelum *slug* atau tablet dicetak, berhubungan dengan laju atau kecepatan serbuk saat mengalir (Goh et al., 2018; Puspita et al., 2020; Zakhvatayeva et al., 2018).

Salah satu faktor yang mempengaruhi sifat alir bahan adalah ukuran partikel yang mana ukuran partikel yang kecil memiliki sifat alir kurang baik karena gaya kohesi atau gaya tarik menarik antar partikelnya besar (Lu et al.,

2015). Kadar lembab pada serbuk bahan obat juga mempengaruhi sifat alir serbuk. Semakin tinggi kadar lembab serbuk, maka gaya kohesinya juga akan meningkat, yang akhirnya menurunkan laju alir serbuk (Juanrez-Enriquez et al., 2017; Li et al., 2021).

Proses granulasi memiliki tujuan untuk memperbesar ukuran partikel sehingga campuran bahan yang akan dicetak menjadi *slug* masih memiliki sifat alir yang kurang baik. Dengan laju alir yang kurang baik, potensi variasi bobot akan semakin tinggi sehingga berpengaruh terhadap variasi kekerasan bobot.

Dalam memperbaiki sifat alir serbuk, selain menggunakan cara memperbesar ukuran partikelnya, dapat juga dilakukan dengan penambahan eksipien glidan dan lubrikan. Glidan bekerja dengan mengatur jarak antar partikel-partikel zat aktif sehingga menurunkan gaya van der Waals antar partikel tersebut. Sedangkan lubrikan bekerja dengan menurunkan friksi antara serbuk bahan obat dengan dinding *die* (Li and Wu, 2014; Yamada et al., 2022).

Meskipun bobot memiliki pengaruh terhadap kekerasan *slug*, namun pengaruhnya dapat dikatakan rendah. Terdapat faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi kekerasan suatu slug maupun tablet. Salah satunya adalah besarnya tekanan yang diberikan ketika pencetakan slug. Pencetakan merupakan proses untuk menghasilkan *slug* atau tablet yang kompak dengan dilakukannya kompresi secara simultan sehingga menurunkan volume bulk atau serbuk bahan obat. Penurunan volume bulk diakibatkan oleh penurunan fase gas antar partikel dan menghasilkan serbuk partikel yang terkemas

padat. Penurunan volume bulk memiliki nilai yang berbanding lurus dengan kekuatan tekanan yang digunakan (Adetunji et al., 2015; Yadav and Sahdev, 2018).

Penentuan kekuatan tekanan kompresi yang optimal adalah parameter kritis dan pencetakan slug maupun tablet. Optimalisasi tersebut perlu ditentukan saat studi preformulasi. Tekanan kompresi termasuk ke dalam parameter kritis karena berpengaruh terhadap densitas, porositas, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi tablet (Vodackova et al., 2018).

Peningkatan tekanan kompresi akan meningkatkan densitas namun menurunkan porositas. Sedangkan kekerasan akan meningkat seiring dengan peningkatan tekanan kompresi. Untuk friabilitas, nilainya akan menurun dengan peningkatan tekanan kompresi (Shipar et al., 2014).

Kadar bahan pengikat juga dapat mempengaruhi nilai kekerasan slug karena bahan ini dapat menghasilkan ikatan antar partikel saat granulasi sehingga massa tablet atau *slug* menjadi lebih kompak dan padat (Apeji et al., 2019; Iskandar dan Susanti, 2019).

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil uji regresi yang dilakukan, bobot slug memiliki pengaruh sebesar 8,34% terhadap kekerasan *slug* dan pengaruh bobot slug terhadap kekerasan *slug* tersebut berbanding lurus yang artinya semakin besar bobot maka nilai kekerasan slug pun akan semakin besar. Faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kekerasan *slug* adalah besarnya tekanan saat pengempaan dan kadar pengikat yang ditambahkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adetunji, O. A., Odeniyi, M. A., and Itiola, O. A. 2015. Effect of Formulation and Process Variables on the Release, Mechanical and Mucoadhesive Properties of Ibuprofen Tablet Formulations. *Acta Pol Phar.* 72(2): 357-365.
- Ali, P and Younas, A. 2021. Understanding and Interpreting Regression Analysis. *Evid Based Nurs.* 24(4): 116-118.
- Andrade, G. M. D., Riberio, C. C., Plank, B. C. A., and Couto, R. O. D. 2018. Pharmaceutical Equivalence and Comparative Dissolution Profile Studies for Coated Tablets Containing Verapamil Hydrochloride. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences.* 5(1): 57-71.
- Apeji, Y. E., Olayemi, O. J., Anyebe, S. N. 2019. Impact of Binder as a Formulation Variable on the Material and Tableting Properties of Developed Co-Processed Excipients. *SN Appl. Sci.* 1(561).
- Bzovsky, S., Phillips, M. R., Guymer, R. H., Wykoff, C. C., Thabane, L., Bhandari, and M., Chaundhary, V. 2022. The Clinician's Guide to Interpreting a Regression Analysis. *The Royal College of Ophthalmologists.* 36: 1715-1717.
- Cook, R. D. 2015. *Linear Hypothesis: Regression (Graphics).* Macau: Elsevier.
- Farahiyah, D dan Sulaiman, T. N. S. 2021. Pengaruh kombinasi Superdisintegrant Crospovidone dan Croscarmellose Sodium pada sifat fisik dan disolusi Fast Disintegrating Tablet Hidroklorotiazid. *Majalah Farmaseutik.* 17(1): 140-148.
- Goh, H. P., Heng, P.W.S., and Liew, C.V. 2018. Understanding effects of Process Parameters and Forced Feeding on Die Filling. *Eur J Pharmaceut Sci.* 122: 105-115.

- Iskandar, B dan Susanti, I. 2019. Uji Sifat Fisik Tablet Salut Enterik Kalium Diklofenak Generik Dan Generik Bermerek Yang Beredar Di Apotek Kecamatan Siak Hulu. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*. 8(1): 12-17.
- Jenkins, D. G and Quintana-Ascencio. 2020. A Solution to Minimum Sample Size for Regressions. *PloS ONE*. 15(2): 1-15.
- Juarez-Enriquez, E., Olivas, G. I., Zamudio-Flores, P. B. 2017. Effect of Water Content on the Flowability of Hygroscopic Powder. *J. Food Eng.* 205:12-17.
- Li, J and Wu, Y. 2014. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *MDPI: Lubricants*. 2(1): 21-43
- Li, T., Mengm W., Wang, A., R, Valia., Jamsandekar, R., Kumar, R. 2021. Effect of Liquid Addition on the Bulk and Flow Properties of Cohesive Powders. *Particulate Science And Technology*, 1-10.
- Lu, H., Guo, X., Liu, Y., and Gong, X. 2015. Effect of Particle Size on Flow Mode and Flow Characteristics of Pulverized Coal. *Powder and Particle Journal*. 32: 143-153.
- Mishra, P., C. M. Pandey, U. Singh, A. Gupta, C. Sahu, and A. Keshri. 2019. Descriptive Statistics and Normality Tests for Statistical Data. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 22(1): 67-72.
- Nining, Lestari, P. M., dan Indah, P. M. 2020. Efek Disintegrasi Pati Biji Cempedak (*Artocarpus champeden* Lour) Terpragelatinasi pada Tablet Ibuprofen. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 24(3): 77-82.
- Parikh, D. M. 2021. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Fourth Edition*. London: CRC Press.
- Puspita, O. E., Ebtavanny, T. G., dan F. A., Fortunata. 2020. Studi Pengaruh Jenis Bahan Pengikat Sediaan Tablet Dispersi Solid Kunyit terhadap Profil Disolusi Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 8(1): 95-102.
- Sarstedt, M. and Mooi, E. 2014. *Regression Analysis*. Berlin: Springer.
- Schiano, S., Chen, L., and Wu, C. Y. 2018. The effect of Dry Granulation on Flow Behavior of Pharmaceutical Powders during Die Filling. *Powder Technology*. 337: 78-83.
- Schmidt, A. F and Finan, C. 2018. Linear Regression and the Normality Assumption. *Journal of Clinical Epidemiology*. 48: 146-151.
- Shanmugam, S. 2015. Granulation Techniques and Technologies: Recent Progresses. *Bioimpacts*. 5(1): 55-63.
- Shipar, A., Wadhwa, A., and Varughese, C. 2014. Affect of Granule Sizes, Types and Concentration of Lubricants and Compression Forces on Tablet Properties. *Int J Phram Sci Res*. 5(11): 4893-4801.
- Tsagris, M and Pandis, N. 2021. Normality test: Is it really necessary?. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 159 (4): 549-549.
- Vodackova, T., Vranikova, B., and Svainova, P. 2018. Evaluation and Comparison of Three Types pf Spray Dried Coprocessed Excipient for Direct Compression. *Biomed Res Int*. 2018: 1-15.
- Waghmare, R. S. 2020. Dry Granulation by Slugging Method for Sustained Release of Model Drug. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. 17(3): 29-77.
- Wahyuni, T. S. 2020. Students' Conceptual Understanding on Acid-Base Titration

- and Its Relationship with Drawing Skills on a Titration Curve. *Journal of Physics Conference Series*. 1440(1): 012018.
- Yadav, P and Sahdev, A.K. 2018. Physics of Tablet with Compaction and Compression Process for Novel Drug Dosage Form. *Int J Adv Sci Res*. 3(4): 28-34.
- Yamada, M., Shimada, Y., Yamazoe, E., Ito, T., and Tahara, K. 2022. Improving the Powder Properties of an Active Pharmaceutical Ingredient (Ethenzamide), with a Silica Nanoparticle Coating for Direct Compaction into Tablets. *MDPI: Powder*. 1(4): 231-242.
- Zakhvatayeva, A., Zhong, W., Makroo, H., Hare, C., Wu, C. 2018. An Experimental Study of Die Filling of Pharmaceutical Powders using a Rotary Die Filling System. *International Journal of Pharmaceutics* 551(1): 84-96.