

FARMASI VETERINER



Prayitno Setiawan, Tika Afriani,
Arif Wijayanto, Nurbaiti, Aditya Trias Pradana,
Nasri, Vera Estefania Kaban, Iksen, Ridho Islamie,
Hariyadi Dharmawan Syahputra, Delladari Mayefis, Juvita Herdianty

FARMASI VETERINER

**Prayitno Setiawan
Tika Afriani
Arif Wijayanto
Nurbaiti
Aditya Trias Pradana
Nasri
Vera Estefania Kaban
Iksen
Ridho Islamie
Hariyadi Dharmawan Syahputra
Delladari Mayefis
Juvita Herdianty**



GET PRESS INDONESIA

FARMASI VETERINER

Penulis :

Prayitno Setiawan

Tika Afriani

Arif Wijayanto

Nurbaiti

Aditya Trias Pradana

Nasri

Vera Estefania Kaban

Iksen

Ridho Islamie

Hariyadi Dharmawan Syahputra

Delladari Mayefis

Juvita Herdianty

ISBN : 978-623-198-625-2

Editor : Mila Sari, S.ST. M. Si

Resi Sevita, S.Pd

Penyunting: Apt. Wafi Nisrin Ramadhani, S.Farm

Desain Sampul dan Tata Letak :

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah

Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, 21 Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul Farmasi Veteriner dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini berisikan tentang konsep farmasi veteriner, bentuk sediaan obat, formulasi dan evaluasi sediaan veteriner cair, formulasi dan evaluasi sediaan veteriner padat, serta pengawasan sediaan veteriner.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, 21 Agustus 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
BAB 1 KONSEP FARMASI VETERINER.....	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Pemilihan Obat Hewan	1
1.3 Penggunaan Obat Hewan.....	2
1.3.1 Penggunaan Makanan dan Obat-obatan	4
1.3.2 Farmakope Amerika Serikat	5
1.3.3 Penggunaan Obat yang Sesuai	6
1.4 Penghantaran Obat Hewan.....	6
1.5 Pengedaran Obat Hewan	7
1.6 Bentuk Sediaan.....	8
DAFTAR PUSTAKA	10
BAB 2 BENTUK SEDIAAN OBAT.....	11
2.1 Pendahuluan.....	11
2.2 Bentuk Sediaan Obat Padat.....	12
2.2.1 Serbuk.....	12
2.2.2 Tablet.....	14
2.2.3 Kapsul	16
2.2.4 Supositoria.....	18
2.2.5 Pilulea.....	19
2.2.6 Implan atau Pelet.....	19
2.3 Bentuk Sediaan Obat Setengah Padat.....	20
2.3.1 Unguentum.....	20
2.3.2 Pasta.....	22
2.3.3 Krim.....	22
2.4 Bentuk Sediaan Obat Cair	23
2.4.1 Solutio	23
2.4.2 Suspensi	24
2.4.3 Mixtura.....	25
2.4.4 Mixtura Agitanda	25
2.4.5 Saturatio.....	25

2.4.6	Injeksi.....	26
2.4.7	Sirup	26
2.4.8	Emulsi	27
2.4.9	Guttae.....	27
2.4.10	Aerosol	27
DAFTAR PUSTAKA.....		29
 Bab 3 FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN VERTERINER CAIR.....		30
3.1	Sediaan Verteriner	30
3.2	Mekanisme Kelarutan	32
3.3	Faktor yang Mempengaruhi Kelarutan.....	34
3.4	Keuntungan dan Kerugian Sediaan Cair Veteriner	36
3.5	Preformulasi.....	38
3.6	Sediaan Cair Verteriner	38
3.7	Formulasi.....	40
3.8	Bahan Tambahan	41
3.9	Evaluasi dan Pengujian Sediaan Cair Veteriner	44
DAFTAR PUSTAKA.....		49
 BAB 4 EKSIPENSI SEDIAAN CAIR.....		50
4.1	Pengertian Eksipensi	50
4.2	Eksipensi Sediaan Cair	52
DAFTAR PUSTAKA.....		55
 BAB 5 FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN VETERINER PADAT		57
5.1	Pendahuluan.....	57
5.2	Macam Bentuk Sediaan Obat Veteriner Padat	58
5.2.1	Serbuk.....	59
5.2.2	Granul.....	60
5.2.3	Kapsul	60
5.2.4	Tablet dan Kapsul.....	61
5.2.5	Implan.....	62
5.3	Rute Pemberian.....	63
5.4	Tantangan Dalam Formulasi Obat Veteriner Padat.....	64

5.4.1 Anatomi, Fisiologi dan Perbedaan Fisik Hewan.....	65
5.4.2 Biofarmasi, Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	65
5.4.3 Fisikokimia Obat dan Permasalahan Formulasi	66
5.5 Evaluasi Obat Veteriner Padat.....	69
5.6 Pengembangan Bentuk Sediaan Veteriner	69
DAFTAR PUSTAKA	72
 BAB 6 OBAT FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN VETERINER	 78
6.1 Pendahuluan.....	78
6.2 Pasta.....	79
6.3 Linimentum	80
6.4 Krim	80
6.5 Emplastrum atau Plester	81
6.6 Salep.....	82
6.7 Sabun atau Sepo.....	82
6.8 Gel	84
6.9 Elektruarium.....	84
6.10 Evaluasi Sediaan Semi Padat Secara Umum	85
6.10.1 Evaluasi Homogenitas.....	86
6.10.2 Evaluasi pH.....	86
6.10.3 Evaluasi Viskositas.....	86
6.10.4 Evaluasi Daya Sebar	87
6.10.5 Evaluasi Daya Lekat.....	87
6.10.6 Evaluasi Stabilitas (<i>Cycling test</i>)	87
6.11 Evaluasi Khusus Sediaan Krim.....	88
6.11.1 Pengetahuan Diameter Global	88
6.11.2 Penentuan Ukuran Droplet.....	88
DAFTAR PUSTAKA	89
 BAB 7 REGISTRASI SEDIAAN VETERINER.....	 91
7.1 Pendahuluan.....	91
7.2 Tahapan Registrasi Sediaan Veteriner.....	93
7.2.1 Persyaratan Bahan Baku.....	93
7.2.2 Persyaratan Produk Obat Jadi.....	93
7.3 Tata Cara dan Sistem Mekanisme Registrasi.....	94
7.4 Sediaan Veteriner	96

DAFTAR PUSTAKA.....	97
 BAB 8 KARAKTERISTIK BSO TERKAIT SIFAT	
FARMAKOKINETIK	98
8.1 Pendahuluan	98
8.2 Definisi Farmakokinetik	99
8.2.1 Absorpsi	99
8.2.2 Distribusi	100
8.2.3 Metabolisme	101
8.2.4 Eksresi	101
8.3 Bentuk Sediaan Obat	102
8.4 Dampak BSO Terhadap Farmakokinetik	108
DAFTAR PUSTAKA	112
 BAB 9 FARMAKODINAMIK SERTA PATOFISIOLOGIS HEWAN	115
9.1 Pendahuluan	115
9.2 Jenis-jenis Target Kerja Obat	116
9.2.1 Enzim	116
9.2.2 Protein Pembawa	118
9.2.3 Kanal Ion	119
9.2.4 Reseptor	119
9.3 Resptor Obat dan Ligan sebagai Aganis dan Antagonis	120
9.4 Spesifisitas dan Selektivitas Obat Reseptor	122
9.5 Patofisiologi Penyakit Pada Hewan Kecil	122
9.5.1 Patofisiologi Rabies Pada Anjing	124
DAFTAR PUSTAKA.....	127
 BAB 10 BIOAVAIBILITAS DAN BIOKIVALENSI.....	128
10.1 Pendahuluan	128
10.2 Bioavaibilitas	130
10.2.1 Bioavabilitas Absolut	131
10.2.2 Bioavabilitas Relatif	133
10.3 Bioekivalensi	134
10.3.1 Studi Bioekivalensi Saat Puasa	135

10.3.2 Studi Bioekivalensi Interaksi Obat dengan Makanan....	135
DAFTAR PUSTAKA	137
BAB 11 PENGEMBANGAN SEDIAAN VETERINER.....	139
11.1 Pendahuluan.....	139
11.2 Perkembangan Sediaan Veteriner	140
11.3 Metoda Pengembangan Sediaan Veteriner	142
11.4 Inovasi Terkini Dalam Pengembangan Sediaan Veteriner	144
11.5 Contoh Sediaan Veteriner yang Sudah Dikembangkan	145
DAFTAR PUSTAKA	147
BAB 12 PENGAWASAN SEDIAAN VETERINER.....	152
12.1 Pendahuluan.....	152
12.2 Regulasi, Pedoman dan Kebijakan.....	152
12.3 Klasifikasi Obat Hewan Berdasarkan Jenis Sediaan	153
12.3.1 Biologik.....	154
12.3.2 Farmasetik	154
12.3.3 Premiko	154
12.3.4 Obat Alami.....	154
12.4 Klasifikasi Obat Hewan Berdasarkan Tingkat Bahaya dalam Pemakaian	154
12.4.1 Obat Keras	154
12.4.2 Obat Bebas Terbatas	155
12.4.3 Obat Bebas	155
12.5 Pengawasan Obat Hewan	155
12.5.1 Penerapan Peraturan Obat Hewan	156
12.5.2 Tujuan Pengaturan Obat Hewan.....	157
12.5.3 Tujuan Pengawasan Obat Hewan	157
12.5.4 Sisten Pengawasan Obat Hewan.....	158
12.5.5 Objek Pengawasan Obat Hewan Dilakukan oleh Pemerintah Baik Pusat/Provinsi/dan Kab/Kota	158
12.6 Pemasukan dan Pengeluaran Obat Hewan	159
DAFTAR PUSTAKA	161
BIODATA PENULIS	162

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Perbedaan Kapsul Cangkang Keras Dan Cangkang Lunak.....	16
Tabel 3.1	Istilah Dan Jenis Kelarutan.....	32
Tabel 4.1	Eksipien Dalam Sediaan Farmasi.....	53
Tabel 5.1	Berbagai Bentuk Sediaan Obat Veteriner Padat Yang Beredar...	58
Tabel 5.2	Contoh Perasa Dalam Formula Yang Disukai Oleh Beberapa Jenis Hewan.....	68
Tabel 9.1	Beberapa Target Kerja Obat Yang Memperantari Mekanisme Kerja Obat Beserta Contohnya.....	117
Tabel 9.3	Contoh Beberapa Penyakit Atau Gangguan Yang Sering Muncul Pada Kucing Dan Anjing.....	123

DAFTAR GAMBAR

Gambar 5.1	63
<i>Powder Drench Gun</i> Untuk Administrasi Serbuk	
Gambar 5.2 Rute Administrasi Implant Pada Hewan Ternak.....	64
Gambar 5.3 Ilustrasi Anatomi Lambung Anjing	66
Gambar 5.4 Siklus Obat Veteriner Padat Dalam Tubuh	67
Gambar 8.1 Skema Pembagian Bentuk Sediaan Padat	103
Gambar 8.2 Skema Penyerapan Obat Berbagai Rute Dan Aspek Farmakokinetiknya.....	108
Gambar 9.1 Perbandingan Efek Agonis Penuh, Agonis Parsial, Antagonis Dan Inverse Agonis	121
Gambar 9.2 Ilustrasi Struktur Virus Rabies	124
Gambar 10.1 Pengembangan Obat Dagang Dengan Obat Generic.....	129
Gambar 10.2 Grafik Antara Konsentrasi Obat Dalam Plasma Darah	132
Gambar 10.3 Polymeric Based Drug Delivery System For Veterinary Use Stste Of The Art	143

BAB 1

KONSEP FARMASI VETERINER

Oleh Prayitno Setiawan

1.1 Pendahuluan

Farmasi veteriner merupakan bagian inti Ilmu Farmasi Veteriner yaitu Pengobatan dalam bentuk sediaan obat hewan. Bentuk sediaan obat hewan tersebut terdiri dari tiga jenis bentuk sediaan yaitu : sediaan padat, sediaan setengah padat, sediaan cair, sediaan galenika, dan sediaan steril. (Mochamad, 2019).

Pengobatan yang dimaksud adalah langkah dan aplikasi, khususnya dalam pemilihan, penggunaan, penghantaran obat hewan (*veterinary drug release*), dan pengedaran obat hewan untuk menyembuhkan hewan yang sakit. (Prakoso. Yos Adi, 2023).

Obat hewan adalah kombinasi bahan kimia dan zat kimia yang digunakan untuk mengobati dan memperbaiki kesehatan hewan (Yarsan 2015). Sejak zaman kuno, obat-obatan hewan telah digunakan untuk mengobati penyakit mencegah penyakit, meningkatkan efisiensi, mempercepat perkembangan dan pertumbuhan hewan (Onbasli *et al.*, 2019).

1.2 Pemilihan Obat Hewan

Pasca dilakukan anamnesis terhadap klien dan pemeriksaan klinis terhadap pasien, Dokter Hewan menentukan diagnosis dan jenis obat yang tepat digunakan untuk kepentingan terapi. Pemilihan jenis terapi yang dimaksud adalah pemilihan obat hewan sebagai agen terapeutik yang dapat didasarkan atas jenis agen penyebab penyakit (*causative treatment*), gejala klinis yang menyertai (*symptomatic treatment*), gangguan pato-fisiologis akibat hilangnya senyawa esensial alami tubuh hewan (*substitutive treatment*), maupun pencegahan timbulnya suatu penyakit

(*preventive treatment*). Sehingga, Dokter hewan adalah penentu keberhasilan dan efikasi terapi melalui pemilihan obat yang tepat. (Prakoso. Yos Adi, 2023).

1.3 Penggunaan Obat Hewan

Penggunaan obat hewan yang dimaksud merupakan langkah dalam aplikasi obat sesuai dengan fungsinya. Contohnya, antibiotika digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Dokter hewan harus mengedepankan profesionalitas dalam penggunaan obat hewan. Karena penggunaan obat yang tidak sesuai dengan fungsinya (*extra label*) menimbulkan dampak yang signifikan secara global. Sebagai contoh : penggunaan antibiotika sebagai *antibiotic as growth promoter* (AGP) di industri perunggsan dan babi yang turut berkontribusi sebagai sumber kemunculan bakteri *multi-drugs-resistant* (MDR) di seluruh dunia.(Prakoso. Yos Adi, 2023).

Banyaknya aspek yang menjadi tanggung jawab seorang dokter hewan dalam terapeutik veteriner menjadikan profesi dokter hewan menjadi profesi yang dilandasi atas dedikasi yang didukung dengan pengetahuan, keterampilan, dan pengalaman. Dokter hewan harus berdedikasi dengan mengorbankan tenaga, pikiran, dan waktu demi tercapainya suatu tujuan mulia yaitu "*Manusya Mriga Satwa Sewaka*" yang berarti "Mengabdikan untuk kesejahteraan manusia melalui dunia hewan". Dedikasi seorang dokter hewan harus didasari atas pengetahuan (sebagaimana semua yang diketahui selama masa studi kedokteran hewan), keterampilan (kecakapan dalam menyelesaikan tugas), dan pengalaman (yang pernah dialami). Dengan memahami berbagai tugas, wewenang, dan tanggung jawabnya, seorang dokter hewan dapat mendedikasikan profesinya secara luhur khususnya terkait terapeutik veteriner. Terapeutik veteriner yang dilakukan dengan penuh dedikasi menunjukkan profesionalitas dokter hewan yang mandiri, tangguh dan berdaya saing.(Prakoso. Yos Adi, 2023)

Obat hewan adalah senyawa yang diberikan kepada hewan secara terapeutik untuk meningkatkan pertumbuhan atau sebaliknya untuk meningkatkan kesehatan hewan. Pemanfaatan yang tepat dari obat-obatan dan bahan kimia dalam makanan

hewan menyediakan manfaat ekonomi bagi konsumen dan produsen sementara masih melindungi masyarakat dari bahaya. Penggunaan obat-obatan untuk mengendalikan dan mengobati penyakit hewan dan untuk mempromosikan pertumbuhan ternak yang lebih cepat dan lebih efisien adalah praktik umum. Sekitar 80 persen ternak dan unggas di Amerika Serikat menerima obat hewan tersebut. Namun, jika obat hewan disalahgunakan, residu yang dihasilkan dalam jaringan yang dapat dimakan dari hewan yang disembelih mengancam kesehatan manusia. FDA dan Departemen AS Layanan Inspeksi dan Keamanan Pangan Pertanian (USDA/FSIS) bekerja secara kooperatif untuk memantau penggunaan obat-obatan hewan ini.(Moats and Medina, 1995)

Produsen obat hewan diwajibkan oleh FDA untuk menunjukkan bahwa masing-masing obat hewan baru aman dan efektif sebelum disetujui pemasaran. Pabrikan juga harus menyerahkan untuk ditinjau oleh keduanya FDA dan FSIS metode pengujian yang andal untuk mendeteksi residu obat pada hewan yang disembelih. FSIS secara teratur memantau secara acak sampel jaringan hewan yang disembelih. FDA menetapkan toleransi untuk tingkat residu obat yang dapat diterima jaringan hewan setelah terlebih dahulu menentukan tingkat di mana obat tersebut bekerja tidak menghasilkan efek fisiologis terukur di laboratorium hewan.(Moats and Medina, 1995)

Badan Perlindungan Lingkungan (EPA) juga bekerja sama dalam program pemantauan residu di mana residu pestisida ditentukan tampaknya karena aplikasi langsung dari lingkungan kontaminasi. Singkatnya, FSIS memikul tanggung jawab utama untuk kesehatan pasokan daging, EPA memiliki tanggung jawab untuk memastikan bahwa pestisida digunakan sesuai dengan petunjuk label, dan FDA memiliki otoritas final untuk penegakan hukum yang mengatur penggunaan obat hewan dan penerimaan pakan obat. Berikut pembagiannya yaitu diantaranya Penggunaan Makanan dan obat-obatan yang sesuai dan berlandaskan hukum.(Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

1.3.1 Penggunaan Makanan dan Obat-obatan

FDA adalah agen dengan misi keseluruhan untuk "melindungi kesehatan masyarakat dengan memastikan keamanan, khasiat, dan keamanan obat manusia dan hewan, produk biologi, dan alat kesehatan; dan memastikan keamanan pasokan pangan, kosmetik, dan produk bangsa kita yang memancarkan radiaasi. (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023)

Selanjutnya dibagi menjadi sembilan pusat, yang meliputi Pusat Kedokteran Hewan, yang memiliki misi "melindungi kesehatan manusia dan hewan." FDA bertanggung jawab atas persetujuan obat di Amerika Serikat. Obat majemuk bukanlah produk yang disetujui, tetapi FDA mempertahankan pengawasannya melalui peraturan peracikan. Namun, pasien-khusus peracikan sebagian besar rumpuk ke negara untuk mengatur. Berpotensi, FDA dapat melakukan inspeksi, mengeluarkan surat peringatan, dan mengambil tambahan tindakan seperti perintah pengadilan, penyitaan, dan penuntutan pidana. Praktis, FDA saja memeriksa apotek peracikan atas dasar "untuk penyebab". Faktor pembatas yang mencegah FDA dari melakukan inspeksi rutin apotek peracikan termasuk kurangnya daftar lengkap semua apotek peracikan karena tidak ada persyaratan untuk mendaftar ke FDA, dan kurangnya sumber daya untuk memeriksa ribuan apotek peracikan dan dokter hewan. (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

FDA menyelesaikan beberapa inspeksi farmasi peracikan setiap tahun berdasarkan laporan efek samping atau peracikan ilegal. Antara tahun 2003 dan 2015, FDA melakukan 39 pemeriksaan. Dua alasan surat peringatan yang dikeluarkan oleh FDA termasuk berskala besar penggabungan dari bahan kimia curah dan peracikan tanpa kebutuhan medis yang terdokumentasi. Sebagai hasil dari inspeksi ini, beberapa kasus hukum selama dua dekade terakhir telah menantang pengawasan FDA obat majemuk menunjukkan bahwa peran yang tepat dari FDA dalam mengatur majemuk obat untuk hewan bukan makanan masih belum jelas (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

1.3.2 Farmakope Amerika Serikat

USP adalah organisasi nirlaba independen yang didirikan pada tahun 1820 oleh sekelompok dokter. Para dokter telah memperhatikan bahwa memesan obat majemuk yang sama dari apotek yang berbeda menghasilkan khasiat dan keamanan yang sangat berbeda. Maksud awal dari USP adalah untuk membakukan kualitas obat racikan. USP berkembang selama bertahun-tahun untuk memasukkan perwakilan dari berbagai profesi dan untuk menyesuaikan diri dengan kemajuan baru seperti transisi dari menggunakan obat-obatan yang terutama diramu untuk membuat obat-obatan yang dominan sumber obat. Pernyataan misi USP adalah “Untuk meningkatkan kesehatan global melalui standar publik dan program terkait yang membantu memastikan kualitas, keamanan, dan manfaat obat dan makanan” (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023)

USP bukan lembaga pemerintah. Sebaliknya, ini beroperasi sebagai badan pengaturan standar yang berfungsi dengan perwakilan FDA dan lembaga pemerintah lainnya. USP-NF adalah dua ringkasan: USP dan Formularium Nasional (NF). Standar yang termasuk dalam USP-NF didasarkan pada ilmu pengetahuan dan dikembangkan melalui proses transparan yang mencari masukan pemangku kepentingan. Obat aktif yang memenuhi Standar USP ditandai dengan "USP" mengikuti nama obat (misalnya methimazole, USP). Eksiipien peracikan yang memenuhi standar USP ditandai dengan "NF" mengikuti nama eksiipien (misalnya Simple Syrup, NF). Karena USP bukan badan pengatur, maka tidak berlaku standarnya. USP-NF diakui dalam Undang-Undang Makanan, Obat-obatan, dan Kosmetik (FD&C) sebagai pejabat ringkasan, yang menghubungkan standar USP dengan ketentuan pemalsuan dan misbranding. Namun, standar peracikan sebagian besar ditegakkan oleh Dewan Farmasi negara bagian. Beberapa negara memasukkan standar USP ke dalam peraturan negara mereka dengan referensi, dan yang lainnya mungkin termasuk konten dengan suntingan mereka sendiri menghasilkan peraturan peracikan yang bervariasi di seluruh negara. Meskipun saat ini tidak jelas dan nyatakan secara spesifik apakah standar USP berlaku untuk dan/atau diberlakukan

untuk dokter hewan peracikan dalam praktek mereka, mereka jelas berlaku untuk apotek senyawa itu untuk pasien dokter hewan di semua negara bagian.(Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

1.3.3 Penggunaan Obat Yang Sesuai

Misi DEA adalah “untuk menegakkan undang-undang dan peraturan zat kimia obat yang dikendalikan di Amerika Serikat Menyatakan diatur oleh sistem peradilan pidana dan perdata Amerika Serikat, atau pihak berwenang lainnya yurisdiksi, organisasi tersebut dan anggota utama organisasi, yang terlibat dalam mengadakan, memproduksi, atau mendistribusikan zat-zat yang diinginkan yang muncul atau dimaksudkan untuk diharamkan lalu lintas di Amerika Serikat; dan untuk merekomendasikan dan mendukung program non-penegakan yang ditujukan mengurangi ketersediaan zat-zat yang dikendalikan secara ilegal di pasar domestik dan internasional”. Berdasarkan misi ini, DEA berkepentingan dengan peracikan yang melibatkan pengendalian zat, tetapi mereka tidak terlibat dalam peracikan zat yang tidak terkontrol. Praktis, Kepatuhan DEA sehubungan dengan peracikan melibatkan mengikuti semua zat yang dikendalikan peraturan saat menyiapkan obat majemuk menggunakan zat yang sesuai (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

1.4 Penghantaran Obat Hewan

Pelayanan kesehatan hewan sejak kali pertama dimulai mengalami berbagai tantangan khususnya akibat diversitas spesies hewan. Diversitas spesies hewan yang beragam menimbulkan banyaknya perbedaan anatomi dan fisiologi hewan yang berpengaruh pada jenis terapi yang diberikan dan rute pemberian. Rute pemberian obat pada hewan yang berbeda antara spesies perlu dipahami oleh setiap dokter hewan dalam aplikasi terapeutik veteriner. Salah satu contohnya yaitu rute pemberian obat pada hewan yang berukuran besar. Selain itu, modifikasi bentuk sediaan obat juga menjadi hal penting dalam praktek kedokteran hewan. Menurut Rathbone *and* Martinez (2002) mengungkapkan bahwa modifikasi model bentuk sediaan obat dan rute pemberian obat dalam terapeutik veteriner diperlukan untuk meningkatkan

efektivitas, fleksibilitas, keterserapan, dan efisiensi pemberian obat (Prakoso. Yos Adi, 2023).

1.5 Pengedaran Obat Hewan

Pendistribusian obat yang dilakukan dalam rangka mengimplementasikan terapeutik farmasi veteriner. Distribusi obat oleh dokter hewan dalam terapeutik veteriner umumnya diterapkan dengan 2 cara yaitu resep dan tindakan. Pengedaran obat hewan oleh dokter hewan dengan kertas resep dan atau ketika melakukakn intervensi pengobatan secara langsung dalam praktik klinik harus memperhataikan secara detail mengenai dosis, kombinasi, interaksi, kontraindikasi, bentuk sediaan obat, maupun rute pemberian (Prakoso. Yos Adi, 2023).

Dewan Pengawasan Farmasi bertanggung jawab untuk mengawasi praktik farmasi di dalam negara, yang meliputi peracikan dilakukan oleh mereka yang berlisensi di bawah BOP seperti apoteker dan teknisi farmasi. Dewan farmasi juga membutuhkan out-of-negara untuk apotek yang memiliki izin di setiap negara bagian tujuan pengiriman mereka. Hal ini memungkinkan dewan farmasi untuk menahan diri dari negara apotek dengan standar yang sama dengan yang berlokasi di negara bagian. Ini menjadi signifikan dengan diperparah obat-obatan karena negara bagian mungkin memiliki persyaratan yang sangat berbeda untuk apotek peracikan berkaitan dengan perizinan dan inspeksi. Bergantung pada cara negara diatur, apotek dewan mungkin memiliki pengawasan terhadap semua pengeluaran obat terlepas dari profesinya. Oleh karena itu, di beberapa negara bagian, dewan apotek memiliki pengawasan terkait pengobatan kegiatan profesional yang dokter hewan terlibat di mana akan mencakup peracikan (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

Jumlah pengawasan dan data yang tersedia dari setiap negara bagian sangat bervariasi. Salah satu contoh negara program adalah BOP Missouri. Pada tahun 2003, Missouri BOP memulai program yang menguji sampel produk gabungan setiap tahun dari beberapa jenis obat dan bentuk sediaan yang berbeda. Pada tahun 2020, board menguji 57 senyawa untuk potensi dan, jika ada, sterilitas dan

endotoksin. Dosis bentuk yang diuji meliputi kapsul, larutan IV, larutan inhalasi, injeksi, suspensi oral, tablet, krim/salep topikal, dan larutan topikal. Dari 57 senyawa yang diuji, 11 (19,3%) senyawa yang mewakili 10 bahan aktif berbeda memiliki hasil yang tidak memuaskan karena potensinya berada di luar kisaran yang diizinkan $\pm 10\%$ atau dinyatakan USP (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023)

Dewan veteriner negara bagian bertanggung jawab untuk mengawasi praktik kedokteran hewan di dalamnya negara bagian mereka. Karena dokter hewan diizinkan secara hukum untuk meracik obat untuk pasien mereka, dewan dokter hewan akan mengawasi ini. Namun, tidak semua negara bagian memiliki undang-undang peracikan tertulis tindakan praktik dokter hewan mereka, yang dapat menjadikan ini area abu-abu. American Association of Veterinary State Boards menyediakan informasi kontak dan situs web untuk setiap dewan dokter hewan negara bagian di <https://www.aavsb.org/public-resources/> (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

1.6 Bentuk Sediaan

Dengan berbagai macam spesies dan variasi ukuran dalam banyak spesies ini, tidak praktis untuk mengharapkan bahwa Food and Drug Administration (FDA) disetujui, produk akan tersedia pada bentuk sediaan yang tepat untuk setiap pasien. Banyak produk yang disetujui mungkin hanya tersedia seperti tablet atau kapsul, yang sulit diberikan pada musang dan burung. Mungkin juga ada yang spesifik preferensi hewan dan pengasuh mengenai bentuk sediaan mana (dan rute pemberian) paling mudah untuk digunakan. Selain kemudahan pemberian, bentuk sediaan juga dapat digunakan untuk kemudahan dosis. Misalnya, jika Anda memiliki hewan yang membutuhkan obat yang kemungkinan akan dititiasi dari waktu ke waktu, cairan bisa menjadi besar karena memungkinkan dengan mudah menyesuaikan volume yang diberikan kapan kebutuhan dosis diubah versus bentuk sediaan padat di mana kemampuan Anda lebih terbatas melakukan penyesuaian dosis kecil. Misalnya, mampu menyesuaikan dosis dengan andal sebesar 25% berdasarkan pemantauan obat terapeutik kemungkinan akan lebih

mudah untuk mencapai kepatuhan jika Anda dapat mengarahkan klien untuk mengelola volume cairan yang berbeda dibandingkan dengan meresepkan kekuatan tablet baru (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

Bentuk sediaan terkait erat dengan rute pemberian. Untuk setiap rute administrasi (oral, transdermal, topikal, subkutan, dll), ada beberapa bentuk sediaan yang bisa dipekerjakan. Saat menentukan bentuk sediaan mana yang akan digunakan, langkah pertama adalah menentukan apa rute administrasi yang ideal. Rute pemberian juga dapat digunakan untuk mengurangi kejadian dari efek samping. Satu studi menemukan bahwa methimazole transdermal memiliki 20% lebih rendah kejadian efek samping gastrointestinal dibandingkan dengan pemberian oral . Jika nontradisional rute administrasi, seperti transdermal, yang diinginkan, adalah ide yang baik untuk menentukan pilihan kedua jika rute tidak memungkinkan dengan obat atau spesies tertentu (Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Lauren R. Eichstadt Forsythe, PharmD, D. (2023) *Drug Compounding for Veterinary Professionals*. Canada.
- Moats, W. A. and Medina, M. B. (1995) *ACS SYMPOSIUM*.
- Mochamad, L. (2019) *BAGIAN KHUSUS ILMU FARMASI VETERINER*. 1st edn. Surabaya: Airlangga University Press.
- Onbasli, D. *et al.* (2019) 'Veterinary Drugs Found in Pharmacies in Turkey', 7(3), pp. 1–11. doi: 10.18535/ijssrm/v7i3.vs01.
- Prakoso. Yos Adi, dkk (2023) *Terapeutik Veteriner*. Yogyakarta.

BAB 2

BENTUK SEDIAAN OBAT

Oleh Tika Afriani

2.1 Pendahuluan

Bentuk sediaan obat adalah formulasi obat siap pakai yang mengandung bahan aktif. Selain menjamin keamanan dan kenyamanan pemberian obat, ada alasan lain mengapa obat-obatan dibuat dalam bentuk sediaan farmasi untuk mencapai jumlah yang tepat, yaitu (Syukri, 2018):

1. Untuk menjaga agar obat tidak rusak oleh udara atau kelembaban.
2. Untuk melindungi obat dari asam lambung.
3. Untuk menyamarkan rasa dan bau yang tidak enak.
4. Untuk kemudahan penggunaan.
5. Untuk membuat formulasi obat cair yang tidak larut dalam pembawa seperti suspensi.
6. Untuk membuat formulasi obat cair yang larut dalam pembawa.
7. Untuk membuat obat dalam bentuk sediaan lepas lambat.
8. Untuk membuat obat topikal dengan aksi optimal seperti krim, salep mata, telinga, dan hidung.
9. Untuk membuat obat dapat langsung masuk ke dalam darah/jaringan tubuh seperti injeksi.
10. Untuk membuat obat lebih optimal dihantarkan melalui inhalasi.

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam mendesain bentuk sediaan obat, yaitu (Tungadi, 2017):

- 1) Kondisi penyakit; memberi obat dengan efek lokal/sistemik, yang memiliki kinerja cepat, perlahan atau lambat.
- 2) Kondisi pasien; diberikan dengan atau tanpa pengawasan dari profesional medis.
- 3) Lokasi absorpsi obat; di saluran cerna, di lambung atau di tempat lainnya.
- 4) Usia pasien; Orang dewasa biasanya lebih menyukai bentuk tablet atau kapsul yang lebih nyaman, sementara anak-anak dan lansia lebih menyukai bentuk cair.

Ada tiga kategori utama bentuk sediaan farmakologis: padat, semi padat, dan cair.

2.2 Bentuk Sediaan Obat Padat

Terdapat beberapa bentuk sediaan obat (Ansel, 2008):

2.2.1 Serbuk

Serbuk merupakan campuran kering dan homogen dari dua atau lebih obat yang ditujukan untuk pemakaian dalam atau luar (Tungadi, 2017).

Kelebihan Serbuk adalah (Soetopo *et al.*, 2004; Tungadi, 2017)

1. Bergantung pada kondisi pasien, dokter memiliki lebih banyak kelonggaran dalam menentukan dosis yang optimal.
2. Bentuk serbuk lebih stabil dibanding bentuk suspensi/larutan.
3. Mudah terdispersi dan terlarut dibanding sediaan padat lainnya.
4. Dapat digunakan oleh semua usia yang mengalami kesulitan menelan.
5. Serbuk merupakan alternatif pengganti tablet/kapsul dengan volume besar.
6. Dosis lebih tepat, lebih stabil daripada bentuk cair.
7. Sebagai bahan campuran dalam pembuatan obat.

Kekurangan Serbuk adalah (Soetopo *et al.*, 2004; Tungadi, 2017)

1. Tidak dapat menutupi bau dan rasa yang tidak enak seperti pahit, sepat, dan lengket di lidah.
2. Kurang baik untuk bahan yang higroskopis/mudah terurai karena dapat menjadi lembab/basah pada saat penyimpanan.

Persyaratan Sediaan Serbuk yang Baik adalah (Soetopo *et al.*, 2004; Tungadi, 2017)

- 1) Homogen
- 2) Kering
- 3) Halus, dan
- 4) Seragam bobot

Pembagian Sediaan Serbuk

Ada dua jenis serbuk yaitu (Soetopo *et al.*, 2004; Tungadi, 2017)

a. *Pulveres* (Serbuk terbagi)

Pulveres adalah serbuk yang dibagi menjadi berat yang kurang lebih sama dan dikemas dalam kertas perkamen atau pengemas lain yang sesuai. Eksipien netral seperti *Saccharum Lactis* atau *Saccharum album* sering ditambahkan ke dalam campuran agar serbuk terbagi dengan tepat.

b. *Pulvis* (Serbuk tidak terbagi)

Pulvis adalah serbuk yang tidak dibagi dalam jumlah yang banyak. Serbuk ini dikelompokkan dalam berbagai kategori:

- Serbuk tabur

Merupakan serbuk ringan yang ditujukan untuk pemakaian luar dan biasanya disediakan dalam wadah dengan bagian atas berlubang halus. Untuk mencegah terjadinya iritasi, bedak tabur harus diayak dengan ayakan 100 mesh.

- Serbuk gigi
Merupakan serbuk sangat halus untuk perawatan gigi berlubang, digunakan untuk mengatasi peradangan. Biasanya menggunakan carmin sebagai pewarna.
- Serbuk *effervescent*
Merupakan campuran kering yang mengandung obat dan berbentuk granul atau serbuk kasar hingga sangat kasar. Agar bubuk ini melepaskan gas CO₂, ia harus dilarutkan dalam air dingin atau hangat.

2.2.2 Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan obat padat yang dibuat dengan kempa atau cetak langsung yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa ekscipien (Anonim, 1995).

Bolus adalah pil berukuran besar yang digunakan untuk obat hewan besar. Tablet biasanya berbentuk seperti cakram pipih/gepeng, bundar, segitiga, lonjong, empat persegi, dan sebagainya. Tujuan dari desain ini adalah untuk mencegah, menghentikan, atau setidaknya mempersulit pemalsuan tablet, dan untuk membedakan satu tablet dari tablet yang lain (Murtini and Elisa, 2018).

a. Ukuran dan Bobot Tablet

Berdasarkan tujuan penggunaan dan metode pembuatannya, tablet mempunyai ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan, dan disintegrasi yang berbeda. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalannya, sebagaimana ditentukan oleh FI III dan Formularium Nasional. Menurut Voight (1995), bobot tablet umumnya berkisar antara 0,1-1 gram dengan garis tengah berkisar antara 15-17 mm.

Keuntungan dan Kekurangan Bentuk Sediaan Tablet

Ada banyak manfaat pemberian obat dalam bentuk tablet, antara lain (Tungadi, 2017; Syukri, 2018; Murtini and Elisa, 2018):

1. Praktis dan efisien; lebih mudah dikemas, dibawa dan disimpan.
2. Tidak memerlukan keahlian khusus dalam penggunaannya.

3. Dosis dapat disesuaikan karena merupakan sistem satuan dosis.
4. Waktu pelepasan dan efek obat yang diinginkan dapat diatur.
5. Tablet lebih cocok untuk pembuatan dalam skala besar.
6. Rasa dan bau yang tidak enak dapat ditutupi, misalnya dengan penambahan salut gula.
7. Lebih stabil secara kimia, mekanik dan mikrobiologi dibanding sediaan lain.
8. Tersedia dalam berbagai dosis dan konsentrasi.
9. Dapat diformulasi dengan satu atau lebih zat aktif.

Kekurangan bentuk sediaan tablet (Tungadi, 2017; Syukri, 2018; Murtini and Elisa, 2018):

1. Tablet sulit dibuat dari bahan aktif yang cair atau higroskopis.
2. Efek terapi lebih lambat dibandingkan sediaan laurutan karena waktu hancur yang lebih lama.
3. Tidak boleh diberikan kepada pasien yang tidak sadar dan sulit menelan.
4. Tidak dapat diberikan langsung pada bayi.
5. Konsentrasi obat yang diinginkan dalam plasma sulit tercapai.

Persyaratan Sediaan Tablet (Tungadi, 2017; Syukri, 2018)

1. Memiliki ketahanan mekanis selama proses pembuatan, pengemasan dan penggunaan.
2. Bebas dari cacat seperti retak, rempal pada sisinya, warna pucat, dan kontaminasi dari bahan atau kotoran lainnya.
3. Dapat memastikan stabilitas fisik dan kimia dari bahan aktif yang dikandungnya.
4. Dapat melepaskan bahan aktif secara efektif untuk mencapai efek yang diinginkan.
5. Memenuhi persyaratan resmi sesuai Farmakope Indonesia.

b. Jenis Tablet

Berbagai bentuk dan ukuran sediaan tablet yang diberikan secara oral (Syukri, 2018):

1. Tablet kempa
2. Tablet berlapis (*multi layer*)
3. Tablet kunyah
4. Tablet yang larut segera
5. Tablet aksi berulang
6. Tablet *extended release* dan *enteric tablet*
7. Tablet salut gula dan coklat

Bentuk tablet yang diberikan melalui rute lainnya, yaitu (Syukri, 2018):

1. Tablet yang digunakan di mulut. Contohnya tablet bukal, tablet sublingual, *troches* dan *lozenges*.
2. Tablet yang digunakan melalui cara yang berbeda. Contohnya tablet untuk implantasi, tablet vagina, dll.
3. Tablet yang telah diubah menjadi bentuk cair. Contohnya tablet *effervescent*, tablet hipodermik, dan tablet triturat.

2.2.3 Kapsul

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri atas bahan aktif berupa serbuk atau pellet terbungkus dalam cangkang keras atau lunak yang larut, yang tersedia dalam berbagai ukuran dan bentuk (Tungadi, 2017).

Cangkang kapsul terbuat dari gelatin, amilum, dan bahan lain yang sesuai, dapat berupa cangkang kapsul keras atau lunak. Perbedaan kapsul cangkang keras dan cangkang lunak (*soft*) adalah :

Tabel 2.1 Perbedaan Kapsul Cangkang Keras dan Cangkang Lunak

Kapsul Keras	Kapsul Lunak
Terdiri atas tubuh dan tutup	Terdiri atas satu kesatuan
Cangkang tidak plastis	Cangkang platis
Berupa cangkang kosong	Cangkang sudah terisi
Biasanya terdiri atas komponen padat dan cair	Biasanya terdiri atas komponen cair bisa juga padat
digunakan secara oral	Bisa oral, rektal, vaginal atau topikal
Bentuknya terbatas	Bentuknya beragam

Sumber: (Tungadi, 2017; Murtini and Elisa, 2018)

Cangkang kapsul keras perlu disimpan di tempat yang bebas kelembapan atau kekeringan tinggi. Kapsul akan menjadi lembek dan lengket jika terkena kelembapan tinggi. Sebaliknya, kapsul yang disimpan di lingkungan yang sangat kering akan kehilangan kadar airnya, sehingga menjadi rapuh dan mudah pecah (Murtini and Elisa, 2018). Oleh sebab itu, kapsul perlu disimpan:

- Pada ruangan dengan kelembapan dan aliran udara yang ideal.
- Dalam botol kaca tertutup dengan silika.
- Dalam botol plastik tertutup berisi pengering.
- Dalam kemasan *blister* atau *strip* aluminium foil.

Volume kapsul ditunjukkan oleh ukurannya. Ukuran kapsul untuk manusia dinyatakan dengan nomor kode, mulai dari ukuran terbesar hingga terkecil yaitu, 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 dan ukuran 10, 11, 12 untuk hewan.

Keuntungan dan Kekurangan Kapsul (Soetopo *et al.*, 2004; Tungadi, 2017; Syukri, 2018)

Keuntungan Kapsul:

- Desainnya menarik dan nyaman untuk dibawa.

2. Cangkangnya tidak berasa, sehingga dapat menutupi aroma dan rasa obat yang tidak enak.
3. Cepat hancur dan larut di saluran cerna setelah ditelan.
4. Dokter memiliki kebebasan untuk merekomendasikan rencana pengobatan yang menggabungkan beberapa obat dan dosis.
5. Bioavailabilitas obat yang tidak larut dengan baik dalam air dapat ditingkatkan.

Kekurangan Bentuk Sediaan Kapsul:

1. Membutuhkan peralatan khusus dalam pembuatannya.
2. Tidak bisa diformulasi untuk bahan yang higroskopis dan mudah menguap.
3. Tidak bisa dibagi-bagi.
4. Tidak bisa diberikan langsung untuk balita.

2.2.4 Supositoria

Supositoria adalah sediaan padat dengan efek lokal atau sistemik yang melunak, melarut, dan mencair pada suhu tubuh (37°C), digunakan pada lubang/celah tubuh seperti rektum, vagina, dan uretra (Ansel, 2008 ; Murtini and Elisa, 2018).

Menurut FI III, Supositoria merupakan sediaan padat yang diberikan secara rektal yang melunak, meleleh, atau larut pada suhu tubuh dan biasanya berbentuk torpedo.

Keuntungan dan Kekurangan Bentuk Sediaan Supositoria (Tungadi, 2017)

Keuntungan Supositoria:

1. Sebagai pilihan lain jika rute oral tidak memungkinkan. Pada bayi, pasien lemah, muntah-muntah, dan pasien dengan masalah pencernaan misalnya.
2. Kerja obat lebih cepat, karena zat diserap langsung ke dalam pembuluh darah oleh selaput lendir.
3. Dapat menghindari iritasi lambung.
4. *First past effect* di hati dapat dihindari.
5. Dapat menghindari kerusakan obat pada saluran cerna.

6. Mudah diterapkan untuk pengobatan pada uretra, vagina, dan dubur. Seperti pada wasir, infeksi, dan kondisi serupa.

Kekurangan Supositoria:

1. Tidak nyaman untuk digunakan, dan tidak terlalu praktis.
2. Tidak cocok untuk obat yang menurunkan pH rektal.
3. Supositoria dengan basis *oleum cacao* tidak dapat disimpan pada suhu ruang.
4. Area penyerapan lebih sedikit, dan hanya dapat dicapai melalui difusi pasif.

Jenis-jenis Supositoria berdasarkan lokasi penggunaan :

1) Supositoria Rektal

Berbentuk silinder, dan tajam di kedua ujungnya, peluru, torpedo, dan berjari-jari kecil berukuran ± 32 mm (1,5 inci).

2) Supositoria Vaginal (Ovula)

Berbentuk seperti bola lonjong atau kerucut, umumnya mempunyai bobot 5 gram jika basisnya *oleum cacao*. Dimasukkan ke dalam vagina dengan bantuan alat.

3) Supositoria Uretra

Berbentuk seperti pensil. Digunakan dengan memasukkan ke dalam saluran kencing pria atau wanita. Memiliki ukuran berbeda-beda tergantung jenis kelamin pasien.

2.2.5 Pilulae

Menurut FI Ed. III, pil merupakan massa bulat yang terdiri atas satu atau lebih bahan obat dengan berat 50-300 mg setiap pil (atau 1-5 g).

Pil adalah bentuk sediaan padat bulat dan kecil yang mengandung bahan obat dan ditujukan untuk pemakaian secara

oral. Saat ini, kapsul dan tablet digunakan sebagai pengganti pil (Ansel, 2008).

Keuntungan Sediaan Pil

1. Rasa dan bau yang tidak enak dapat disamarkan.
2. Memberikan obat dengan dosis tertentu.

2.2.6 Implan atau Pelet

Sediaan obat berupa massa padat steril berukuran kecil yang mengandung bahan obat dengan kemurnian tinggi dengan atau tanpa penambahan eksipien, dibuat secara kempa atau cetak. Dirancang untuk ditanam di dalam tubuh (biasanya subkutan) dengan tujuan untuk mencapai pemberian obat yang terkontrol dan berkelanjutan dalam jangka waktu yang lama (Tungadi, 2017; Murtini and Elisa, 2018).

2.3 Bentuk Sediaan Obat Setengah Padat

2.3.1 Unguentum (Salep)

Salep adalah sediaan semi solid yang digunakan secara topikal pada kulit atau selaput lendir (Anonim, 1995).

Persyaratan Salep (Anonim, 1979):

- a. Salep tidak boleh berbau tengik.
- b. Konsentrasi obat keras atau narkotika yang terkandung di dalam salep adalah 10%, kecuali ditentukan lain.
- c. Vaseline putih digunakan sebagai dasar salep, kecuali ditentukan lain. Dasar salep dibagi menjadi empat kategori, sesuai dengan sifat obat yang dikandungnya dan tujuan penggunaannya, yaitu:
 - 1) Basis Salep Hidrokarbon atau basis salep berlemak. Terutama digunakan sebagai emolien, sulit dihilangkan, tidak mengering, dan tidak mudah berubah seiring waktu. Misalnya: vaseline, cera, atau kombinasi keduanya.
 - 2) Basis Salep Serap. Basis ini juga digunakan sebagai emolien. Misalnya: adeps lanae, ungeuntum simplex.
 - 3) Basis Salep yang dapat dicuci air. Basis ini berupa emulsi minyak dalam air, yaitu Salep hidrofilik (krim). Basis ini dapat dengan mudah dihilangkan

dengan air atau handuk sehingga lebih disukai untuk digunakan sebagai bahan dasar kosmetik. Misalnya: vanishing cream, salep pengemulsi B.P., lilin pengemulsi.

- 4) Basis salep tanpa lemak atau basis larut air. Basis ini dapat dengan mudah dicuci dengan air. Misalnya: parafin, lanolin anhidrat, dan lilin.
- d. Saat diaplikasikan pada panel kaca atau media bening lainnya, terlihat homogen.
- e. Harus tertulis "Obat luar".

Pengelompokan Salep

Berdasarkan konsistensinya, salep dikelompokkan menjadi:

- a. Unguenta: salep seperti mentega yang tetap padat pada temperatur ruang tetapi dapat digunakan tanpa menggunakan tenaga.
 - b. Krim: salep berbahan dasar air yang mudah diserap oleh kulit dan dapat dibilas dengan air.
 - c. Pasta: salep yang mengandung 50% padatan. Merupakan salep yang kental karena berfungsi sebagai penutup atau pelindung kulit.
 - d. Cerata: salep berlemak dengan kandungan lilin yang tinggi sehingga menghasilkan konsistensi yang lebih keras.
 - e. Gel: merupakan salep yang lebih encer, kebanyakan digunakan sebagai pelicin pada membran mukosa. Komposisi khasnya adalah campuran minyak dan lemak dengan titik lebur rendah.
- 1) Berdasarkan efek terapinya, salep dibagi menjadi :
 - a. Salep Epidermic (Salep Penutup). Berefek lokal karena bahan obat tidak diserap dan digunakan secara topikal untuk mencegah kerusakan kulit. Antiseptik dan astringen terkadang digunakan untuk meredakan rangsangan. Hidrokarbon adalah basis salep terbaik.

- b. Salep Endodermic. Salep yang bahan obatnya hanya diserap sebagian oleh kulit. Lokal iritan dapat ditambahkan untuk melunakkan kulit atau selaput lendir. Minyak lemak adalah basis yang sangat baik.
 - c. Salep Diadermic (Salep Serap). Salep yang bahan obatnya diserap seluruhnya. Misalnya salep yang mengandung senyawa mercury, iodide, atau Belladonna. Adeps lanae dan oleum cacao adalah basis yang baik.
- 2) Berdasarkan basis yang digunakan, salep dikelompokkan menjadi :
- a. Salep hidrofobik. Salep dengan basis berlemak, misalnya: campuran dari lemak-lemak, minyak lemak, dan lilin yang tidak tercuci dengan air.
 - b. Salep hidrofilik. Salep yang banyak mengikat air, biasanya tipe minyak di dalam air atau basis hidrofobik tetapi dengan konsistensi lebih lunak, atau tipe air dalam minyak yaitu kombinasi sterol dan petrolatum.

2.3.2 Pasta

Menurut FI. IV, Pasta merupakan formulasi semi padat yang dibuat untuk pengobatan topikal yang mengandung satu atau lebih zat terapeutik. Mirip dengan salep, pasta juga digunakan untuk pemakaian luar (pada kulit). Bedanya, pasta lebih kaku karena terdiri dari 20-50% komponen bahan obat padat yang terdispersi dalam basis lemak.

Macam-macam Pasta

- 1) Pasta berlemak
Salep yang mengandung lebih dari 50% bahan padatan (serbuk), sehingga salep ini lebih padat, kaku, keras dan tidak mencair pada suhu tubuh. Basis yang digunakan antara lain vaselin dan parafin cair.
- 2) Pasta kering
Merupakan pasta yang tidak mengandung lemak, dan biasanya memiliki kandungan bahan padat sekitar 60%.

3) Pasta pendingin

Dikenal sebagai Salep Tiga Dara, yaitu campuran dari minyak lemak dan cairan berbahan dasar air.

2.3.3 Krim

Menurut FI IV, krim adalah sediaan semi padat berbentuk emulsi yang terdiri atas satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam basis yang sesuai (kandungan air tidak kurang dari 60%). Zat pengemulsi yang biasa ditambahkan sabun, metil paraben, dll. Ada dua jenis krim; krim M/A dan A/M. Krim tipe M/A yang larut dalam air memiliki aplikasi yang luas di industri kecantikan.

2.4 Bentuk Sediaan Obat Cair

2.4.1 Solutio

Menurut FI Ed. IV, Solutio adalah sediaan cairan oral atau topikal yang terdiri dari satu atau lebih komponen obat terlarut.

Keuntungan dan kekurangan Solutio (Murtini, 2016; Tungadi, 2017)

Keuntungan:

1. Terdiri atas campuran yang seragam.
2. Dosis dapat disesuaikan selama produksi.
3. Tidak seperti kapsul dan pil, cairan dapat diencerkan sebelum pemberian.
4. Efek obat lebih cepat karena penyerapannya lebih cepat daripada formulasi padat.
5. Sediaan yang menarik bagi anak-anak karena bisa dibuat dengan penambahan pemanis, pewarna, dan pengaroma.

Kekurangan:

1. Tidak semua bahan aktif obat cocok untuk dibuat dalam bentuk cairan.
2. Komponen aktif obat tidak stabil dalam larutan berair.
3. Karena obat berbentuk cair, maka bau dan rasanya tidak dapat ditutupi.

4. Bentuk sediaan larutan kurang praktis untuk dibawa-bawa.

Berdasarkan tujuan penggunaan dan cara pemberiannya, sediaan cair internal dikelompokkan menjadi:

- 1) Sediaan cair yang diberikan dan dikonsumsi secara oral.
Contoh: potio, sirup, eliksir, potio *effervescent*, dan *guttae*.
- 2) Sediaan cair yang diberikan melalui mulut tanpa ditelan.
Contoh: obat kumur (seperti *collutorium* dan gargarisma), salep (seperti *litus oris*) dan obat tetes (seperti *guttae oris*).

2.4.2 Suspensi

Menurut FI Ed. IV, Suspensi adalah larutan cair dengan partikel padat tidak larut yang tersebar dalam fase cair. Biasanya ditambah bahan pengental (*suspending agent*).

Macam-macam Suspensi (Murtini, 2016)

1. Suspensi oral adalah larutan cair yang ditujukan untuk pemberian oral dan mengandung partikel padat yang tersebar dalam cairan pembawa dengan aroma yang sesuai.
2. Suspensi topikal adalah larutan cair yang ditujukan untuk aplikasi topikal pada kulit dan mengandung partikel padat yang tersebar dalam cairan pembawa.
3. Suspensi oftalmik adalah larutan cair steril yang ditujukan untuk penggunaan pada mata dan mengandung partikel-partikel yang tersebar dalam cairan pembawa.
4. Suspensi tetes telinga adalah larutan cair yang dimaksudkan untuk dipakai pada telinga bagian luar dan mengandung partikel-partikel halus.
5. Suspensi untuk injeksi adalah sediaan berupa suspensi serbuk dalam media cair yang sesuai dan tidak diberikan secara intravena atau kedalam saluran spinal.
6. Suspensi untuk injeksi terkontinyu adalah sediaan padat kering dengan pembawa yang sesuai.

Keuntungan dan Kekurangan Sediaan Suspensi (Murtini, 2016)

Keuntungan Suspensi

- a. Merupakan formulasi yang stabil secara kimiawi yang dapat digunakan dalam terapi cairan.
- b. Pasien dengan kebutuhan khusus cenderung lebih menyukai bentuk cair daripada bentuk padat.
- c. Dosis yang lebih besar dapat diberikan dengan lebih mudah dalam bentuk suspensi.
- d. Suspensi dapat menutupi rasa pahit, mudah diberikan, dan cocok untuk digunakan pada anak-anak.

Kekurangan sediaan suspensi

- a. Bentuk sediaan suspensi kurang stabil.
- b. Pembentukan *caking* menyebabkan berkurangnya homogenitas sediaan.
- c. Karena konsistensi alirannya yang kental, sediaan sulit untuk dituang.
- d. Ketepatan dosis lebih kurang dibanding sediaan larutan.
- e. Selama penyimpanan sistem dispersi dapat mengalami perubahan seperti *caking*, *flokulasi-deflokulasi*, terutama jika terjadi perubahan temperatur.
- f. Memerlukan pengocokan sebelum digunakan agar dosisnya tepat.

2.4.3 Mixtura

Mixtura berasal dari kata "*mixture*" yang artinya campuran. *Mixture* mempunyai arti yang luas, yaitu campuran antara padatan dengan padatan, padatan larut dengan cairan, padatan yang tidak larut dengan cairan, dan cairan dengan cairan. Mixtura dalam bentuk sediaan obat cair diartikan sebagai campuran komponen bahan cair yang saling larut yang digunakan untuk obat dalam dan obat luar (Lazuardi, 2020).

2.4.4 Mixtura agitanda

Mixtura agitanda merupakan campuran bahan cair dan bahan padat yang tidak larut sehingga membentuk endapan. Oleh sebab itu, pada kemasan obat harus tertera kalimat "**Kocok Dahulu**". Agitanda berasal dari bahasa Latin **Agitare**, artinya "kocok". Mixtura agitanda hanya digunakan untuk obat luar (Lazuardi, 2020).

2.4.5 Saturatio

Saturasio adalah obat minum yang jenuh dengan gas CO₂ yang dihasilkan dari penggabungan asam dengan basa, dan gas yang dihasilkan ditahan di dalam wadah (Murtini, 2016).

Pengerjaan (Murtini, 2016).

- a. Bagian basa dilarutkan dalam 2/3 bagian air yang tersedia. Misalnya NaHCO₃ digerus tuang dan masukkan ke dalam botol.
- b. Bagian asam dilarutkan dalam 1/3 bagian air yang tersedia.
- c. Sebanyak 2/3 bagian asam dimasukkan ke dalam botol yang sudah berisi bagian basa dan gas yang terbentuk dibuang seluruhnya.
- d. Tuangkan sisa bagian asam dengan hati-hati melalui dinding botol, segera tutup botol dengan sumbat berderaq (champagne knop) sehingga gas yang terbentuk tertahan di dalam botol.

2.4.6 Injeksi

Injeksi adalah bentuk sediaan steril yang digunakan secara parenteral, yaitu digunakan di bawah atau menembus kulit atau selaput lendir (Lazuardi, 2020).

Macam-macam bentuk sediaan injeksi :

1. Larutan, merupakan larutan obat dalam air atau pembawa yang cocok kemudian disterilkan.
2. Zat padat steril, membutuhkan penambahan pembawa yang sesuai dan steril sebelum disuntikkan.
3. Suspensi steril, merupakan zat padat yang tersuspensi dalam pembawa yang sesuai dan steril.

2.4.7 Sirup

Sirup adalah larutan oral yang terdiri atas sukrosa atau gula lain dalam konsentrasi tinggi yaitu 64 - 66%, kecuali dinyatakan lain. Pada larutan oral ini juga dapat ditambahkan senyawa poliol seperti sorbitol dan gliserin, dengan tujuan untuk menghambat penghabluran dan mengubah kelarutan, rasa dan sifat zat pembawa. Senyawa antimikroba juga dapat ditambahkan untuk mencegah pertumbuhan bakteri, jamur, dan ragi. Untuk penderita diabetes lebih sering digunakan larutan oral bebas gula dengan tambahan pemanis buatan seperti sorbitol atau aspartam dan pengental seperti gom selulosa (Murtini, 2016).

Jenis-jenis sirup (Murtini, 2016)

1. Sirupus simpleks, terdiri atas 65% gula dalam larutan nipagin 0,25% b/v.
2. Sirup obat, digunakan untuk pengobatan, terdiri atas satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan.
3. Sirup pewangi, dimaksudkan untuk menutupi rasa dan bau obat yang tidak enak.

2.4.8 Emulsi

Berdasarkan Farmakope Indonesia Ed. IV, emulsi merupakan sistem dispersi dimana salah satu fase terdispersi di dalam cairan lain sebagai tetesan kecil yang dapat distabilkan dengan emulgator atau surfaktan. Emulsi dikelompokkan menjadi dua yaitu emulsi minyak dalam air atau *oil in water* (O/W) atau emulsi air dalam minyak atau *water in oil* (W/O).

2.4.9 Guttae

Merupakan sediaan cair berupa larutan, emulsi, atau suspensi kecuali dinyatakan lain, ditujukan untuk obat dalam. *Guttae* diteteskan menggunakan penetes yang menghasilkan tetesan yang setara dengan penetes baku yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia (47,5-52,5 mg air suling pada suhu 20°C). Obat dapat diteteskan langsung ke dalam mulut atau ke dalam makanan dan minuman (Murtini, 2016).

2.4.10 Aerosol

Merupakan sediaan yang terdiri atas satu atau lebih bahan aktif dalam wadah kemas tekan. Obat ini dapat digunakan secara topikal pada kulit, disemprotkan ke dalam hidung (aerosol nasal) atau disemprotkan ke dalam mulut (aerosol lingual), atau dihisap secara oral (inhalasi) (Lazuardi, 2020).

Keuntungan (Lazuardi, 2020)

1. Mudah digunakan dan membutuhkan sedikit kontak dengan tangan.
2. Wadah tertutup kedap sehingga resiko kontaminasi berkurang.
3. Kemungkinan terjadinya iritasi karena pemakaian topikal dapat berkurang.
4. Dosis dapat ditentukan.
5. Bentuk semprotan dapat disesuaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim (1979) *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim (1995) *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel, H.C. (2008) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. IV. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Lazuardi, M. (2020) *Bagian Khusus Ilmu Farmasi Veteriner*. Airlangga University Press.
- Murtini, G. (2016) *Farmasetika Dasar, Kemenkes RI*. Available at: file:///E:/Murtini Gloria.pdf.
- Murtini, G. and Elisa, Y. (2018) *Gloria-Buku Ajar Teknologi Farmasi-PPSDM*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Soetopo, S. et al. (2004) *Ilmu Resep Teori*. I, Kepala Pusat Pendidikan Tenaga Kesehatan. I. Jakarta.
- Syukri, Y. (2018) *Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Tungadi, R. (2017) *Teknologi Sediaan Solida, Yogyakarta: Pustaka Belajar*.
- Yamlean, Y., V, P. (2020) *Buku Ajar Farmasetika, Penerbit Lakeisha*. Lakeisha. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=yGb5DwAAQBAJ>.

BAB 3

FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN VETERINER CAIR

Oleh Arif Wijayanto

3.1 Sediaan Veteriner Cair

Larutan didefinisikan sebagai campuran homogen antara dua atau lebih zat yang terdispersi baik sebagai molekul, atom maupun ion yang komposisinya dapat bervariasi. Larutan dapat berupa gas, cairan, maupun padatan. Larutan encer adalah larutan yang mengandung sebagian kecil solute relatif terhadap jumlah pelarut, sedangkan larutan pekat adalah larutan yang mengandung sebagian besar solute. Solute adalah zat terlarut sedangkan solvent (pelarut) adalah medium dalam dimana solute terlarut (Tungadi, 2020). Farmasi veteriner merupakan suatu usaha pelayanan kesehatan termasuk usaha pengembangan dan evaluasi sediaan obat yang digunakan baik secara *in vitro* maupun secara *in vivo* sehingga dapat digunakan sebagai obat dengan aman dan membantu pemilihan obat maupun bentuk sediaanannya baik untuk perawatan, pencegahan, pemeliharaan maupun pengobatan untuk penyakit pada hewan. Sediaan farmasi untuk hewan yang diformulasikan harus tetap memenuhi standar farmasetika sediaan cair seperti yang dipersyaratkan dalam Farmakope Indonesia, yaitu meliputi pengujian terhadap organoleptik, pH, stabilitas, rute pemberian yang menentukan distribusi dan mula kerja obat dalam tubuh. Pengujian ini sangat penting dilakukan guna menghasilkan suatu sediaan farmasi untuk hewan yang memiliki stabilitas fisika maupun kimia yang baik sehingga aman dikonsumsi oleh hewan dan mampu memberikan efek farmakologi seperti yang diharapkan (Ansel, 2011).

Sediaan cair di bidang farmasi lazim disebut sediaan likuid atau larutan yang mempunyai wujud cair yang dapat mengandung satu atau lebih zat aktif terlarut, terdispersi maupun tercampur stabil dalam pelarut sesuai dan akhirnya membentuk suatu larutan homogeny. Sediaan farmasi cair lebih diminati karena penggunaanya yang mudah, praktis dan memungkinkan adanya modifikasi maupun penyesuaian variasi dosis yang lebih akurat pada saat dikonsumsi dengan menggunakan sendok takar. Oleh karena itu, Larutan merupakan sediaan cair yang mengandung bahan kimia sebagai zat aktif terlarut, kecuali dinyatakan lain untuk larutan (*solution*) steril yang digunakan sebagai obat luar harus memenuhi persyaratan yang tertera *injection* (Tungadi, 2017). Larutan dapat terdiri dari campuran homogen antara dua atau lebih yang terdispersi baik sebagai molekul, atom maupun ion yang komposisinya dapat bervariasi dengan bentuk dapat berupa gas, cairan maupun padatan (Banker, 2002). Larutan berdasarkan sifatnya dapat diklasifikasikan menjadi:

1. Larutan encer, larutan yang mengandung sejumlah kecil zat aktif sebagai zat terlarut dalam sejumlah zat pelarut sehingga membentuk suatu larutan.
2. Larutan pekat, larutan yang mengandung sejumlah besar zat aktif sebagai zat terlarut dalam sejumlah zat pelarut sehingga membentuk suatu larutan.
3. Larutan belum jenuh, larutan dimana pelarut yang digunakan masih dapat untuk melarutkan zat terlarut dan belum terbentuk endapan.
4. Larutan tepat jenuh, larutan dimana pelarut yang digunakan dapat melarutkan sejumlah zat terlarut dan bila ditambahkan zat terlarut kembali akan terbentuk endapan pada suhu kamar.
5. Larutan lewat jenuh, larutan dimana pelarut yang digunakan sudah tidak dapat melarutkan sejumlah zat terlarut dan bila ditambahkan zat terlarut kembali akan terbentuk endapan pada suhu kamar.

Kelarutan suatu zat dalam bagian pelarut tertentu yang diukur pada suhu 20°C dan bila tidak dinyatakan lain maka 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian zat cair larut dalam bagian, sebagai berikut:

Tabel 3.1. Istilah dan jenis kelarutan

Istilah Kelarutan	Jumlah bagian pelarut untuk melarutkan 1 bagian zat terlarut
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1.000
Sangat sukar larut	1.000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

(Farmakope Indonesia edisi IV)

3.2. Mekanisme Kelarutan

a. Solvasi - Hidrasi

Garam ionik yang dilarutkan dalam pelarut seperti air, maka proses kelarutannya akan menjadi kation dan anion dari garam tersebut dengan mengikuti orientasi molekul pelarut di sekitar ion, peristiwa ini disebut solvasi pelarut air yang bersifat polar dimana dipole-dipole larutan akan ditarik dan ditahan oleh ion dari pelarut yang harus memiliki kemampuan untuk menjaga agar ion-ion bermuatan yang tersolvasi tetap terpisah dengan energi kecil.

b. Cairan Polar

Air yang bersifat polar menunjukkan aksi pelarut dengan memutuskan ikatan kovalen dalam zat terlarut dan terjadi

ionisasi zat terlarut. Ion-ion yang dihasilkan dari reaksi pendahuluan dengan pemutusan ikatan kovalen akan dipertahankan dalam larutan dengan mekanisme yang sama dengan garam-garam ionik. Pelarut polar lainnya dapat berfungsi sebagai pelarut, jika pelarut dan zat terlarut menyatu dengan ikatan hidrogen. Contohnya pada penggunaan pelarut golongan alkohol yang mempunyai berat molekul (BM) rendah dalam pelarut air yang dihubungkan dengan kemampuan dari molekul alkohol merupakan bagian dari asosiasi kompleks air alkohol.

c. Pembentukan Kompleks Asosiasi

Pembentukan kompleks asosiasi ikatan hidrogen yang terdapat pada zat terlarut dan pelarut seperti pada molekul eter, aldehid dan keton yang (tidak sama dengan alkohol) tidak berdisosiasi karena kehadiran atom hidrogen yang mampu membentuk ikatan hidrogen yang khas. Meskipun demikian, substansi polaritas dapat terjadi karena adanya atom C yang bersifat elektronegatif sehingga dapat berdisosiasi dengan air melalui pembentukan ikatan hidrogen aseton yang larut dalam pelarut air karena terjadi disosiasi.

d. Cairan Nonpolar

Pelarut nonpolar mempunyai mekanisme yang berbeda karena mereka tidak dapat membentuk dipol dengan adanya tarikan antara ion dari garam ionik sehingga akan memecah ikatan kovalen dan menghasilkan senyawa ionik yang pada akhirnya membentuk kompleks disosiasi dengan zat terlarut. Oleh karena itu, cairan senyawa **nonpolar tidak dapat melarutkan zat terlarut yang bersifat polar. Cairan non polar ini** hanya mampu melarutkan zat terlarut yang mempunyai nonpolar dengan ikatan yang lemah (Ansel, 2011).

3.3. Faktor Yang Mempengaruhi Kelarutan

a. Sifat polaritas bahan terlarut dan pelarut

Sifat kelarutan zat terlarut dan pelarut sangat dipengaruhi *like dissolves like*, dimana molekul-molekul dengan distribusi muatan yang sama akan dapat dengan mudah untuk larut, misalnya molekul bersifat polar akan larut dalam pelarut yang bersifat polar, sebaliknya molekul bersifat non polar akan larut dalam pelarut bersifat non polar. Akan tetapi, konsep polaritas ini dapat dianggap kurang tepat jika diterapkan pada zat yang kelarutannya rendah karena akan terbentuk misel atau agregat dan hidrat padat. Campuran berdasarkan polaritas seringkali digunakan dalam untuk memperoleh sistem larutan yang mengandung zat terlarut berlebih dalam kelarutannya menggunakan air murni (Ansel 2013). Hal ini, juga digunakan pada sistem kosolven seperti etanol atau propilenglikol yang dapat bercampur baik dengan air dan dapat sebagai pelarut terbaik untuk zat terlarut yang tidak dapat larut pada pelarut air.

b. *Co-solvency*

Co-solvency merupakan penggunaan pelarut campuran yang dimaksudkan untuk membantu melarutkan zat tertentu sehingga lebih mudah larut yang pada akhirnya terjadi kenaikan kelarutan akibat adanya modifikasi pelarut, misalnya Phenobarbitalum yang tidak larut dalam air, akan tetapi dapat mudah larut dalam campuran air-gliserin (Tungadi, 2020).

c. Temperatur

Temperatur atau suhu merupakan faktor kritis dalam menentukan kelarutan suatu obat dan dalam meningkatkan kelarutannya, dimana pada umumnya bahan kimia akan menyerap panas bila dilarutkan dan dikatakan mempunyai panas negatif, yang menyebabkan meningkatnya kelarutan dengan intervensi penambahan temperature. Temperatur Kelarutannya bertambah dengan kenaikan temperature (*eksoterm*). Sebaliknya zat yang jika dinaikkan suhunya

justru akan menyebabkan penurunan kelarutan (*endoterm*), contohnya : CaSO_4 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaHPO_3 , (Ca hipofosfit), Ca-gliserofosfat, minyak atsiri.

d. *Salting Out-Salting In*

Salting out merupakan peristiwa adanya zat terlarut tertentu yang mempunyai kelarutan lebih besar dibandingkan zat utamanya, sehingga menyebabkan penurunan kelarutan zat utama. Contohnya pada kelarutan minyak atsiri dalam air akan turun jika ke dalam larutan tersebut ditambahkan larutan NaCl jenuh, karena kelarutan NaCl lebih besar dibandingkan kelarutan minyak atsiri dalam air sehingga minyak atsiri akan memisah. Reaksi antara papaverin HCL dengan *Solutio Charcot* akan menghasilkan endapan basa Papaverin yang mempunyai efek terapi sebagai anti spasmodika. Sebaliknya, *salting in* merupakan peristiwa adanya zat terlarut tertentu yang mempunyai kelarutan lebih kecil dibandingkan kelarutan zat utamanya sehingga menyebabkan kenaikan kelarutan zat utamanya. Contohnya Nikotinamidum menyebabkan riboflavin (vit B2) larut dalam air, karena terjadi penggaraman.

e. Pembentukan kompleks.

Pembentukan senyawa kompleks dapat terjadi karena adanya interaksi antara zat tidak larut dan zat yang larut sehingga membentuk suatu senyawa kompleks yang larut. Contohnya pada zat terlarut kofein yang tidak larut dalam pelarut air, tetapi jika ditambahkan larutan Natrii Benzoat maka akan terbentuk kompleks dan mudah larut. Pada peristiwa pembentukan senyawa kompleks akan dihasilkan suatu kelarutan dimana zat terlarut dalam cairan utama dapat ditingkatkan ataupun dikurangi dengan penambahan zat terlarut ketiga yang membentuk kompleks intermolekuler dengan zat terlarut. Contohnya pada Iodium

(I₂) yang larut dalam larutan KI atau NaCl jenuh dengan membentuk senyawa kompleks KI₃.

f. Ukuran partikel.

Kecepatan larut dari suatu zat terlarut sangat dipengaruhi besar kecilnya ukuran partikel zat terlarut tersebut, dimana semakin halus partikel zat terlarut maka luas permukaan zat terlarut yang kontak dengan zat pelarut semakin luas sehingga zat larut makin cepat.

g. pH

Apabila pH suatu larutan dari bahan obat bersifat asam lemah atau garam dari beberapa bahan obat yang dihasilkan pada bagian molekul asam yang tidak terionisasi dalam larutan akan meningkat. Kelarutan asam dan basa meningkat seiring tingkat ionisasi yang meningkat. Oleh karena itu, pengendapan dapat terjadi, karena kelarutan molekul yang tidak terionisasi lebih sedikit daripada bentuk yang terionisasi. Pengendapan yang terjadi tersebut merupakan salah satu dari tipe inkompabilitas kimia yang mungkin ditemui dalam formulasi obat bentuk cair (Niazi, 2004).

3.4. Keuntungan dan Kerugian Sediaan Cair Veteriner

Penggunaan sediaan cair veteriner mempunyai keuntungan dan kerugian baik dari sisi formulasi, saat penggunaannya dan mula kerja obatnya untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan.

a. Keuntungan Larutan™

1. Bagian terlarut dan pelarut setara untuk pengobatan akurat karena larutan bersifat homogen dimana zat terlarut diharapkan dapat terdistribusi atau terdispersi secara merata di seluruh bagian zat pelarut sehingga homogenitasnya lebih terjamin.
2. Sediaan veteriner cair dapat diberikan dengan mudah dan praktis menggunakan takaran yang sesuai dengan

- dosis yang dikehendaki dan dosis penggunaan sediaan cair lebih seragam dibandingkan dengan sediaan padat
3. Sediaan cair memungkinkan beraksi cepat karena obat tidak membutuhkan waktu untuk melarut lebih dahulu setelah pemberian sehingga mula kerjanya lebih cepat dimana absorpsi obat pada sediaan cair lebih cepat dibandingkan dengan sediaan oral lainnya, dengan urutan kecepatan absorpsinya dimulai dari larutan, emulsi kemudian suspensi.
 4. Tekstur warna yang jernih dan menarik pada sediaan cair dapat menghasilkan penampilan yang menarik dan membantu pada saat penggunaan terutama pada veteriner cair (Tungadi, 2020).

b. Kerugian Larutan™

1. Rasa pada sediaan cair lebih bervariasi mengikuti selera sehingga memberikan kenyamanan, tetapi pada sediaan veteriner cair tidak menjadi suatu hal yang kendala utama baik secara formulasi maupun pada saat penggunaannya.
2. Jumlah penggunaan pelarut yang cair maupun kental akan memberikan bentuk pengobatan kurang praktis bila dibawa untuk dipindah tempatkan atau digunakan pada tempat yang berbeda jika dibandingkan sediaan veteriner kering atau pekat seperti serbuk atau tablet secara per oral.™
3. Penggunaan pelarut pada sediaan veteriner cair terutama air akan memungkinkan peningkatan kerusakan karena reaksi kimia dalam sediaan tersebut
4. Penggunaan yang tidak higienis pada sediaan cair veteriner akan sangat menimbulkan masalah seperti adanya pertumbuhan sekaligus sebagai media perkembangbiakan mikroorganisme yang merugikan (Tungadi, 2020).

3.5. Preformulasi

Dalam pembuatan suatu bahan obat hingga menjadi suatu sediaan farmasi akhir, perlu dilakukan suatu studi preformulasi yang tepat untuk menghindari kesalahan, pembengkakan biaya dan mendapatkan suatu produk sediaan farmasi yang dalam hal ini, sediaan cair veteriner (Tungadi, 2020). Dalam pembuatannya, jarang sekali ditemukan dalam bentuk tunggal bahan aktif utuh maupun kombinasi bahan aktif tetapi seringkali dikombinasikan dengan bahan tambahan sesuai dengan desain produk akhir yang dikehendaki (Niazi, 2004). Studi preformulasi sediaan cair veteriner merupakan tahap awal yang harus dilakukan dalam pengembangan suatu bentuk sediaan cair veteriner yang rasional dari suatu zat aktif yang akan digunakan. Preformulasi dapat dilaksanakan meliputi orientasi sifat fisika kimia suatu bahan aktif dan semua komponen bahan penyusun yang digunakan untuk menunjang pembentukan suatu produk akhir sediaan cair veteriner dengan sasaran mendapatkan suatu formula terpilih dengan komposisi yang optimal. Studi preformulasi dapat dilakukan dalam skala kecil terlebih dahulu secara terperinci sebelum dikembangkan menjadi produksi skala besar, oleh karena itu juga dilakukan uji coba pembuatan bentuk sediaan yang kemudian dilakukan evaluasi kesesuaian dengan tujuan dari pembuatan bentuk sediaan cair yang dikehendaki .

3.6. Sediaan Cair Veteriner

Sediaan cair veteriner mempunyai beragam variasi bentuk sediaan cair, sesuai dengan tujuan dan lokasi penggunaannya.

1. Per oral

Bentuk sediaan cair veteriner per oral dimaksudkan untuk penggunaan dengan cara diminumkan melalui mulut dimana pada sediaan ini dapat mengandung satu atau lebih zat berkhasiat dengan atau tanpa bahan pengaroma, pemanis atau pewarna yang larut dalam air maupun penggunaan campuran cosolvent- air.

2. Larutan Topikal

Pada bentuk larutan topikal ini, pada umumnya mengandung air tetapi dapat juga mengandung pelarut lain seperti Etanol maupun Gliserin. Untuk penggunaan topikal pada kulit seperti pada larutan lidokain oral topikal untuk penggunaan pada permukaan mukosa mulut sehingga dapat mengurangi rasa sakit dan memberikan rasa nyaman pada saat penggunaannya bersama dengan obat yang lainnya maupun adanya tindakan medis pada veteriner.

3. Larutan Optalmik

Pada penggunaan sediaan ini dikhususkan pada organ mata sehingga mengganggu tumbuh kembang dari veteriner. Sediaan cair ini, berupa larutan steril, bebas partikel asin, merupakan sediaan yang dibuat dan dikemas sedemikian rupa sehingga sesuai digunakan pada mata dan memberikan rasa nyaman.

4. Larutan Otic

Larutan yang mengandung air atau gliserin atau pelarut lain maupun campuran dari pelarut dimana sediaan cair ini, digunakan untuk bagian dalam telinga maupun luar telinga.

5. Larutan Irigasi

Larutan irigasi merupakan larutan steril yang digunakan untuk mencuci atau membersihkan luka terbuka atau rongga-rongga tubuh, tujuan pemakaiannya secara dapat secara topikal, tetapi tidak boleh digunakan secara parenteral.

6. Larutan Parenteral

Larutan parenteral merupakan sediaan obat steril yang ditujukan untuk pemberian secara suntikan atau implantasi melalui jaringan kulit atau lapisan luar yang lain, dapat diberikan langsung ke dalam cairan tubuh maupun organ. Persyaratan larutan parenteral dapat berupa larutan jernih, suspensi maupun emulsi tetapi harus steril, bebas mikroorganisme, bebas pirogen, bebas partikel, isotonis,

isohidris dan persyaratan lainnya yang disyaratkan dalam Farmakope Indonesia.

7. Liniment

Liniment merupakan sediaan campuran dari berbagai macam bahan dalam minyak, larutan alkohol dari sabun atau emulsi

3.7. Formulasi

Bahan obat dan bahan tambahan termasuk pelarutnya sebagai bahan pembawa yang digunakan untuk menghasilkan suatu produk sediaan cair veteriner harus mampu menghasilkan suatu produk jadi yang aman, stabil, berkhasiat, menarik dan mudah digunakan saat diberikan kepada hewan. Oleh karena itu, penentuan bahan obat menjadi suatu bentuk sediaan tertentu tidak hanya mempertimbangkan factor khasiatnya secara farmakologi tetapi juga mempertimbangkan pengaruh formulasi yang dapat merubah efek dari bahan obat yang digunakan, diantaranya bentuk fisik dari bahan obat yang mempunyai bentuk bermacam-macam seperti amorf atau kristal, derajat kekentalan cairan, derajat kehalusan dari bahan obat, kelarutan. Faktor lain yang mempengaruhi formulasi yaitu sifat kimiawi dari bahan obat seperti bentuk ester, garam, garam kompleks serta pengaruh lainnya seperti pemilihan metode pembuatannya, pengaruh terhadap suhu dan kelembaban pada saat formulasi (Ansel 2013).

3.8. Bahan Tambahan

Bahan tambahan atau yang sering disebut eksipien dalam suatu formulasi sediaan obat baik sediaan cair, setengah padat maupun sediaan padat adalah senyawa inert yang digunakan dalam suatu formulasi untuk memudahkan ataupun membantu dalam proses farmasetika maupun pada saat pemberian atau penggunaan bentuk sediaan tersebut, seperti pada sediaan cair diperlukan kemampuan untuk menuang secara baik sehingga perlu dilakukan uji viskositas sehingga diperoleh produk yang mudah digunakan dengan dosis yang seragam, palatabilitas untuk memperoleh suatu produk yang menarik (organoleptik) sekaligus dapat digunakan untuk mengukur tingkat kesukaan yang ditunjukkan oleh hewan atau ternak untuk

mengonsumsi yang diberikan dalam suatu waktu serta melindungi formulasi dari masalah yang terkait stabilitas fisik dan kimia dan meningkatkan kelarutan zat aktif yang bersifat terapeutik. Secara umum sediaan cair terdiri dari air ataupun air aromatik sebagai pembawa yang mengandung satu atau lebih zat aktif, antioksidan, pewarna, pengaroma, pengawet. Bahan tambahan dominan yang digunakan dalam sediaan cair adalah pelarut dimana air yang paling sering digunakan karena mempunyai sifat yang inert, murah dan rendah toksisitas. Apabila diperlukan penggunaan suatu kombinasi pelarut atau kosolven seperti kombinasi diantara pelarut air, gliserin, propilenglikol sering digunakan sebagai pengganti gliserin, polietilenglikol dengan berat molekul yang rendah seperti PEG 200 dan PEG 400, alkohol yang sering dipergunakan adalah etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) yang mempunyai tingkat toksisitas rendah dibandingkan alkohol jenis lainnya. Penggunaan pelarut atau kombinasi pelarut untuk meningkatkan kelarutan zat terlarutnya sehingga dapat meningkat efek terapeutik yang diinginkan maka yang menjadi perhatian utama adalah tingkat keamanan dan stabilitas dari penggunaan pelarut-pelarut kombinasi tersebut dengan memperhatikan batasan yang telah ditetapkan di Farmakope Indonesia maupun pustaka standart yang telah ditetapkan. Pemakaian zat tambahan untuk tujuan meningkatkan viskositas atau kekentalan tidak harus digunakan sepanjang sediaan tersebut dapat digunakan sesuai dengan tujuan formulasinya tetapi jika dipergunakan zat tambahan untuk meningkatkan viskositas dari suatu larutan maka dapat digunakan polimer non-ionik, turunan selulosa, seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, dan hidroksi propil selulosa (Ansel, 2013). Formulasi sediaan cair yang tidak membutuhkan penambahan spesifik bahan penambah viskositas, misalnya. sirup, karena sudah mempunyai viskositas yang tinggi. Penggunaan emulgator dapat dimungkinkan jika sediaan tersebut terdiri dari dua fase cair air dan minyak yang tidak saling campur dimana sediaan cair ini seringkali disebut emulsi. Sediaan cair emulsi mempunyai dua tipe, yaitu O/W dan W/O tergantung dari pelarut utama yang digunakan sebagai pembawa. Pensuspensi juga dapat digunakan jika zat yang terlarut tidak dapat larut atau tidak

mempunyai daya melarut ke dalam cairan pembawanya atau pelarut. Pada sediaan cair veteriner, jika tidak dinyatakan lain maka pelarut yang digunakan adalah air. Pemakaian bahan alam golongan Gom seperti *Acacia pulvis*, *Chondrus*, *Tragacanth*, *Algin* dapat digunakan sebagai emulgator sekaligus pensuspensi dengan konsentrasi yang berbeda. Begitu pula bahan derivat selulosa seperti CMC dan polimer organik seperti Carbophol 934 dapat dipergunakan sebagai emulgator sekaligus pensuspensi dengan konsentrasi yang berbeda pula (Banker, 2002).

Pemakaian pengawet atau preservative dengan maksud untuk mengontrol mikroba dari suatu formulasi. Pada umumnya pengawet yang digunakan disamping stabil secara kimia dan fisik selama umur simpan produk juga harus memiliki toksisitas rendah memiliki spektrum luas antimikroba baik pada bakteri Gram-positif dan Gram-negatif dan jamur. Berbagai bahan pengawet tersedia untuk digunakan di dalam larutan farmasi untuk penggunaan oral, yaitu asam benzoat dan garam konsentrasi 0,1%-0,3%, asam sorbat dan garamnya 0,05%-0,2%, senyawa alkil ester asam parahydroxybenzoic 0,001%-0,2%. Kombinasi metil dan propyl parahydroxybenzoates dapat digunakan untuk meningkatkan spektrum antimikroba (Tungadi, 2017). Dalam beberapa formulasi cairan, penggunaan pengawet asam, misalnya asam benzoat, asam sorbat, mungkin bermasalah dimana sifat antimikrobanya dalam bentuk terikat pengawet; tingkat ionisasi menjadi fungsi dari pH formulasi. Aktivitas dari bentuk asam dalam hal ini adalah kemampuan formula ini untuk berdifusi pada membran luar dari mikroorganisme dan akhirnya ke sitoplasma. Kondisi netral dalam sitoplasma memungkinkan pengawet untuk berdisosiasi, yang mengarah ke pengasaman sitoplasma dan penghambatan pertumbuhan.

Penggunaan Buffer dalam larutan farmasi dimaksudkan untuk mengontrol dan mempertahankan pH produk yang diformulasikan dengan demikian akan menghasilkan kinerja fisikokimia produk yang optimal. Biasanya buffer pH juga dilakukan untuk menjaga kelarutan dan stabilitas bahan terapeutik di suatu produk yang diformulasikan. Kelarutan sejumlah besar obat saat ini tersedia tergantung pH dan kelarutan zat terapeutik dalam formulasi dapat

disesuaikan adanya perubahan kecil dari pH. Untuk meningkatkan stabilitas produk di mana bahan kimia dari stabilitas zat aktif juga tergantung pada pH maka konsentrasi dan kapasitas penyangga dari garam penyangga digunakan dalam perumusan larutan oral yang dipilih harus memberikan kontrol pH yang cukup pada suatu formulasi. Pada sediaan cair veteriner parenteral, adanya buffer pH untuk memastikan bahwa tidak ada iritasi atau kerusakan akibat injeksi saat penggunaan. Contoh garam penyangga yang digunakan dalam larutan farmasi, yaitu asam asetat dan natrium asetat 1%-2%, asam sitrat dan natrium sitrat 1%-5%, natrium fosfat dan disodium fosfat 0,8%-2%. Sistem buffer digunakan dalam formulasi tidak boleh mempengaruhi kelarutan zat aktif terapi, misalnya kelarutan obat dapat dipengaruhi dengan adanya garam fosfat. Dalam beberapa formulasi cairan, penggunaan pengawet asam, misalnya asam benzoat, asam sorbat, dapat menimbulkan masalah dimana sifat antimikrobanya dalam bentuk terikat pengawet sehingga tingkat ionisasi mempengaruhi pH formulasi. Aktivitas bentuk asam yang terjadi membuat kemampuan formula ini untuk berdifusi pada membran luar dari mikroorganisme dan akhirnya ke sitoplasma. Kondisi netral dalam sitoplasma memungkinkan pengawet untuk berdisosiasi, yang mengarah ke pengasaman sitoplasma dan penghambatan pertumbuhan.

Penggunaan antioksidan dalam sediaan cair veteriner dimaksudkan untuk meningkatkan stabilitas zat aktif terapeutik yang sensitif terhadap degradasi kimia oleh oksidasi. Pada umumnya antioksidan mempunyai molekul pada sistem redoks yang menunjukkan potensial oksidatif lebih tinggi daripada bahan terapeutik sehingga dapat menghambat dekomposisi obat yang diinduksi radikal bebas.. Antioksidan yang larut dalam air dan tidak larut dalam air tersedia secara komersial, pilihannya dibuat sesuai dengan sifat formulasi. Contoh antioksidan yang biasa digunakan untuk formulasi berair meliputi natrium sulfit, natrium metabisulfit, natrium formaldehid sulfoksilat dan asam askorbat. Contoh antioksidan yang dapat digunakan dalam larutan berbasis minyak meliputi: butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA) dan propyl gallate (Ansel 2011). Antioksidan

juga dapat digunakan bersama agen pengkelat, seperti ethylenediamine tetraacetic acid, asam sitrat, yang bertindak membentuk kompleks dengan ion logam berat yang merupakan ion yang terlibat dalam proses degradasi oksidatif dari bahan terapeutik. Eksiipien lainnya yang dapat digunakan adalah pewarna dan pengaroma yang digunakan untuk meningkatkan daya tarik pada saat penggunaannya secara organoleptik yang meliputi warna, bau, rasa, bentuk atau tekstur.

3.9. Evaluasi dan Pengujian Sediaan Cair Veteriner

Evaluasi dan pengujian sediaan cair veteriner dilakukan untuk memastikan bahwa produk yang telah diformulasikan dan diproduksi senantiasa mempunyai spesifikasi yang telah ditetapkan seperti keamanan, efikasi yang diinginkan, bentuk sediaan yang telah didesain, batasan konsentrasi yang direkomendasikan oleh pustaka yang telah diakui dan ditetapkan secara akademik maupun oleh regulator. Evaluasi dan pengujian sediaan cair veteriner yang dilakukan dapat meliputi:

1. Uji kekeruhan dan endapan

Sediaan cair veteriner yang dihasil tetap stabil dimana jika sediaan tersebut merupakan sediaan larutan jernih tidak terjadi endapan yang menyebabkan kekeruhan secara organoleptik tetapi jika sediaan cair tersebut berbentuk suspensi maka tidak mudah mengendap dan jika terjadi endapan akan mudah didispersikan kembali dengan pengocokan sekaligus pada pengujian ini, dapat dilakukan pengujian tipe suspensi flokulasi atau deflokulasi. Sediaan cair yang berbentuk emulsi tidak mudah terjadi pemisahan dua fase cairan tetapi bila terjadi dapat dengan mudah bercampur kembali dengan dilakukan pengocokan pada sediaan tersebut. Untuk sediaan yang berbentuk emulsi dapat dilakukan pengujian tipe emulsi termasuk emulsi minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o).

2. Uji Viskositas

Uji Viskositas digunakan untuk menentukan ketahanan suatu cairan terhadap aliran dengan menggunakan Viskometri. Pengukuran viskositas larutan encer memberikan gambaran teknik yang sederhana dan paling banyak digunakan, disamping itu juga dapat digunakan untuk menetapkan bobot molekul dari larutan yang terbentuk. Viskositas diukur dengan cara menetapkan lamanya aliran sejumlah volume larutan melalui kapiler yang panjangnya tetap. Waktu alir dalam detik dicatat sebagai waktu untuk miniskus lewat antara dua tanda batas pada viskometer (Steven 2001). Teknik ini dapat ini, juga dapat digunakan untuk menentukan massa molekul nisbi polimer dengan cara membandingkan viskositas larutan polimer terhadap viskositas pelarut dengan cara membandingkan waktu alir pelarut dan larutan polimer pada berbagai kepekatan atau konsentrasi. Viskometer memiliki keunggulan, yaitu untuk mencapai berbagai konsentrasi, larutan polimer dapat diencerkan dalam viskometer dengan menambahkan sejumlah terukur pelarut. Pengukuran dilakukan dengan viskometer dalam penangas air bersuhu tetap untuk mencegah naik turunnya viskositas akibat perubahan suhu (Steven 2001).

3. Uji pH

Uji pH suatu larutan digunakan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan dari jgsuatu larutan yang terbentuk, dimana pH larutan yang terbentuk dapat mempengaruhi stabilitas sediaan cair dan efek terapeitik dari zat aktif dalam larutan tersebut. Penggunaan pH meter dengan cara elektroda pH meter dimasukkan ke dalam sampel larutan, yang kemudian elektroda akan mendeteksi sampel larutan dan mengubah sinyal dari elektroda pH menjadi sinyal listrik dan outputannya akan dikuatkan oleh rangkaian penguat berupa tegangan analog yang akan dikonversikan oleh Arduino UNO dimana data analog akan

diubah menjadi data digital sehingga hasilnya akan ditampilkan pada LCD pH meter. Selain itu, terdapat pH meter sederhana yang sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari berupa pH meter stick yang secara pembacaannya lebih mudah dengan mencocokkan perubahan warna pada stik dengan indikator warna yang terdapat pada kemasan pH meter stick sehingga penggunaannya lebih murah dan mudah dibandingkan pH meter lainnya.

4. Uji Penetapan Kadar dan uji stabilitas

Uji penetapan kadar suatu sediaan digunakan untuk mengetahui konsentrasi suatu sediaan cair, padat maupun setengah padat dan memastikan konsentrasi sediaan yang terbentuk sesuai dengan rancangan pada saat preformulasi dan formulasi sediaan tersebut. Penetapan kadar juga dapat digunakan untuk uji stabilitas pada waktu dan jangka periode waktu tertentu pada saat *post* produksi, penyimpanan, distribusi maupun pada saat penggunaannya. Penetapan kadar dapat dilakukan dengan berbagai metode dan instrument pengujian seperti Kromatografi Lapis Tipis (KLT), Kromatografi Gas (GC), Spektrofotometri *uv-vis*, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang disesuaikan dengan kebutuhan, sifat fisikakimia zat atau bahan yang terkandung dalam sediaan tersebut contohnya kadar zat aktif maupun zat tambahan lainnya yang diuji dalam periode waktu tertentu.

5. Uji Mikrobiologi

Pengujian mikrobiologi dilakukan untuk sediaan steril maupun non steril yang bertujuan mengetahui adanya kandungan cemaran mikroorganisme pada suatu sediaan cair yang dihasilkan baik secara kualitatif maupun kuantitatif konsentrasi mikroorganismenya. Pada uji mikrobiologi juga dapat dilakukan uji batas mikroorganisme, uji efektifitas pengawet dan uji sterilitas sekaligus, terutama untuk bentuk sediaan cair steril seperti parenteral. Pada uji batas mikroorganisme dapat dilakukan

uji enumerasi mikroba dan uji mikroorganisme spesifik. Pengujian Enumerasi dapat menggunakan metode penyaringan membrane, metode Angka Lempeng total maupun metode angka paling mungkin (APM) yang digunakan pada produk dengan tingkat kontaminasi rendah. Pemilihan metode pengujian dapat didasarkan jenis produk yang diuji, persyaratan yang ditentukan dan ukuran sampel yang memadai untuk memperkirakan kesesuaian secara spesifik dari produk yang diujikan. Media dan inkubasi pengujian total mikroba dapat menggunakan media Tryptic soy agar (*Soybean-Casein Digest Agar*) yang diinkubasi pada suhu 30-35° selama ≤ 3 hari, sedangkan pengujian total kapang dan khamir dapat menggunakan media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) yang diinkubasi pada suhu 20-25° , selama ≤ 5 hari. Pada uji mikroorganisme spesifik dilakukan untuk mengetahui adanya mikroorganisme tertentu seperti *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bakteri empedu gram negatif (*Bile tolerant gram negatif*), Khamir *Candida albicans*, *Clostridia*.

6. Uji Bebas Partikel

Pengujian bebas partikel dan bebas pirogen dilakukan pada sediaan steril seperti parenteral cair veteriner dengan tujuan mengetahui bahwa produk cair veteriner yang dihasilkan bebas dari sejumlah kontaminan pirogen yang tidak diinginkan, sampel diambil dari tiap batch hasil produksi yang merupakan subjek untuk uji resmi terhadap pirogen yang dapat dilakukan dengan test biologi menggunakan kelinci sebagai hewan uji yang sangat sensitif terhadap pirogen. Pirogen dapat masuk ke dalam sediaan melalui mikroorganisme hidup atau mati dimana sumber potensial terbesar dari berbagai kontaminasi adalah air yang digunakan dalam proses maupun sebagai pelarut. Walaupun telah dilakukan proses destilasi yang tepat untuk menyediakan air bebas pirogen, maka kondisi penyimpanan harus dicegah agar tidak dapat dimasuki oleh

mikroorganisme dan pertumbuhannya. Bahan-bahan pirogen melekat kuat pada gelas dan permukaan lain dimana residu larutan dalam peralatan yang digunakan, sering menjadi media kultur yang baik bagi bakteri dengan kontaminasi pirogenik. Walaupun peralatan yang sudah dicuci dibiarkan basah dan dibiarkan diudara dapat mengandung nutrisi yang nyata untuk pertumbuhan mikroorganisme karena pengeringan tidak menghancurkan pirogen, pirogen dapat tinggal dalam peralatan dalam jangka panjang. Pencucian akan mengurangi kontaminasi dan pemanasan kering akan mencegah kontaminasi peralatan yang cocok untuk digunakan. Bahan terlarut dapat menjadi sumber pirogen. Bahan terlarut dapat mengkristal atau mengendap dari larutan berair yang mengandung kontaminasi pirogenik. Pada proses ini, pirogen dapat dihalangi melalui lapisan partikel seperti bahan terlarut dapat dimurnikan dengan rekristalisasi dan pencucian pengendapan atau cara lain untuk penghilangan pirogen.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel Howard C, PhD, Allen Loyid V, Jr, PhD, Popovich G Nicholas, 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drugs Delivery Systems, tenth edition*, page: 27-66; 331-376.
- Ansel Howard C, PhD Allen Loyid V, Jr, PhD, 2014, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drugs Delivery Systems, tenth edition*, page: 34-39; 76-92; 102-137; 396-478.
- Dirjen POM, (1995), Farmakope Indonesia Edisi IV, Departemen kesehatan RI: Jakarta.
- Banker S. Gilbert, Rhodes T. Christopher, *Modern Pharmaceutics, Fourth edition, Revised and Expanded*, Marcel Dekker Inc., New York-Bassel, 2002.
- Niazi K. Safaraz, *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Liquid Products, 3th volumes*, 2004.
- Tungadi R., 2017, Teknologi Sediaan Steril, Jakarta, hal 20-24; 45-47; 57-73.
- Tungadi R., 2020, Teknologi Nano Sediaan Liquid dan Semisolida, Jakarta, hal 9-38; 40-81; 88-106.

BAB 4

EKSIPIEN SEDIAAN CAIR

Oleh Nurbaiti

4.1 Pengertian Eksipien

Eksipien merupakan bahan yang digunakan dalam membuat formulasi sediaan farmasi, untuk membantu dan menjaga stabilitas, keamanan, dan meningkatkan fungsi suatu sediaan (Dave *et al.*, 2015). Eksipien adalah bahan tidak aktif yang digunakan sebagai media untuk membantu suatu sediaan obat, dimana eksipien dapat berfungsi untuk meningkatkan atau memodifikasi kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas zat aktif (Sabalingam and Jayasuriya, 2019). Eksipien bersifat inert dan tidak memiliki efek farmakologis, yang berguna dalam mengubah fungsi obat dan bentuk sediaan (Himanshu, Sameeksha and Kumar, 2022).

Bahan-bahan eksipien bisa berasal dari hewan, tumbuhan, mineral dan sintetik. Berikut sumber bahan-bahan eksipien (Sabalingam and Jayasuriya, 2019) :

- Hewan (laktosa, gelatin, asam stearat, lanoline, lilin lebah)
- Tumbuhan (pati, gula, selulosa, arginat)
- Mineral (talkum, kalsium fosfat, silikon dioksida)
- Sintetik (povidon, polisorbate, polietilen glikol)
- Bahan laut (agar, alginat, karragenan, fucoidan, chitosan)

Fungsi eksipien farmasi dalam sediaan (Patel, Barker dan Elshaer, 2020):

- meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan bahan aktif obat
- meningkatkan stabilitas bahan aktif obat dalam sediaan
- mempertahankan osmolaritas dan pH dalam formulasi sediaan cair
- mencegah disosiasi dan agregasi

Klasifikasi Eksipien Farmasi berdasarkan kimia (Kumar and Dureja, 2013) :

- air, alkohol, eter, ester, asam karboksilat
- Gliserida dan lilin
- Karbohidrat
- Hidrokarbon dan derivat halogen
- Polimer (alami dan sintetik)
- Mineral
- Protein
- Pengawet, pemanis

Eksipien farmasi terbagi menjadi beberapa kelompok (Agoes, 2013):

1. Lipid, penggunaan lipid dalam sediaan farmasi memiliki tujuan yaitu :
 - a. Peningkatan pengolahan atau menjadikan sediaan farmasi memiliki stabilitas yang lebih baik
 - b. Peningkatan absorpsi obat dari formulasi
 - c. Obat memiliki sasaran yang lebih efektif pada organ target
 - d. Sebagai sistem penghantaran obat dalam formulasi
2. Surfaktan, senyawa yang terdiri bagian polar dan non polar. Surfaktan terbagi menjadi beberapa golongan yaitu :
 - a. Surfaktan anionik



- b. Surfaktan nonionik



- c. Surfaktan kationik



d. Surfaktan *zwitter ionic*



3. Polimer, polimer dapat bersumber dari alam, sintetis, atau semi sintetis.

4.2 Eksipien Sediaan Cair

Eksipien yang digunakan dalam sediaan farmasi digunakan sesuai dengan bentuk sediaanannya. Berikut eksipien yang digunakan dalam sediaan cair (Tiwari, Mitkare and Bhangale, 2014) :

a. Larutan dan suspensi

Pada sediaan larutan, untuk meningkatkan kelarutan air maka ditambahkan eksipien dalam larutan seperti : alkohol, propilen glikol, gliserin, dimetil sulfoxida dan penggunaan minyak nabati. Jika penggunaan zat tambahan tidak berpengaruh terhadap kelarutan, maka dibuat sediaan suspensi untuk mengatasi kelarutan obat.

b. *Tubing Product*

Penggunaan obat oral melalui selang perut, pada pemberian obat melalui selang tersebut, dibutuhkan zat tambahan berupa agen pembasah untuk memudahkan obat dialiri dalam selang. Contoh agen pembasah yang digunakan adalah tween 80, spans, lesitin (Chaudhari and Patil, 2012 dan Tiwari, Mitkare and Bhangale, 2014).

c. *Drenching Product*

Penggunaan obat pada hewan dengan cara menuangkan cairan obat ke tenggorokan. Pemberian cairan menggunakan alat suntik yang berisi cairan pengental atau *thickening agent* seperti metil selulosa, mikrokristalin selulosa (Chaudhari and Patil, 2012 dan Tiwari, Mitkare and Bhangale, 2014).

Eksipien dalam sediaan farmasi ada beberapa kategori, berikut daftar eksipien dan kegunaannya dalam sediaan (Soni *et al.*, 2018 dan Fahmy and MARTinez, 2018) :

Tabel 4.1. Eksipien dalam sediaan farmasi

Eksipien	Digunakan	Contoh
Peningkat kelarutan	Peningkat kelarutan obat pada sediaan oral dan injeksi	PEG 300, 400, labrasol, as. oleat
<i>Flavoring agents</i>	penyiapan pada larutan	minyak almond, mentol, peppermint oil
Pemanis	Sediaan oral, dan padat	sukrosa, sakarin, dan sorbitol
<i>Vehicles</i>	Sediaan oral, semisolidl dan tanley	kalsium fosfat, Laktosa, Sukrosa, Glukosa, Manitol, Kalsium karbonat, Air, Polihidrat alkohol, Minyak mineral, Bahan dasar nabati
sorben	sediaan tablet, liquids, dan kapsul	polietilen, nilon, serbuk gergaji
Pengawet	sediaan oral, formula untuk sediaan pada mata, benzalknium klorida	Metil, propil paraben, asam benzoat
Agen pengemulsi	cairan bisafik, dan kosmetik.	sodium lauril sulfat (SLS), tragakan, span, dan tween
Agen Pensuspensi	cairan bifasik	xathan gum, karagenan, akasia gum, guar gum
Antioksidan	sediaan cair	BHT, BHA, asam askorbat
Surfaktan	sediaan cair, dan injeksi	SLS, cetrimide,

<i>Bulking agent</i>	meningkatkan massa produk terliofilisasi, sehingga memberikan struktur pada formulasi	manitol, laktosa, dan sukrosa
<i>Buffering agent</i>	menjaga stabilitas pH	asetat, asam sulfat, natrium karbonat
agen tonisitas	sediaan injeksi	KBr, NaCl, asam borat, gliserol, propilen glikol, manitol, dextrosa
Agen pengkelat	sediaan cair, untuk meningkatkan efektifitas antimikroba	Dinatrium EDTA, natrium kalsium
Agen Pembasah	Membuat dispersi partikel padat yang homogen dalam media cair dan menurunkan tegangan antarmuka dan sudut kontak untuk partikel padat dan cair.	Natrium sulfonat, natrium lauril sulfat, lesitin, poloxamer

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. (2013) *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Edisi Revi. Penerbit ITB.
- Chaudhari, S.P. and Patil, P.S. (2012) 'Pharmaceutical Excipients : A review', *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1(1), pp. 21–34.
- Dave, V.S. *et al.* (2015) 'Drug-Excipient Compatibility Studies in Formulation Development : Current Trends and Techniques', *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 1–2015, pp. 9–15.
- Fahmy, R.M. and Martinez, M.N. (2018) 'Principles of Pharmaceutics and Veterinary Dosage Forms', *Veterian KeyFastest Veterinary Medicine Insight Engine*. Available at: <https://veteriankey.com/principles-of-pharmaceutics-and-veterinary-dosage-forms/>.
- Himanshu, Sameeksha and Kumar, M. (2022) 'A Comprehensive Review on Pharmaceutical Liquid Dosage Form', *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 6(4), pp. 12–24. Available at: <https://doi.org/10.31080/asps.2022.06.0867>.
- Kumar, D. and Dureja, H. (2013) 'PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS : GLOBAL REGULATORY', 24(4), pp. 215–221.
- Patel, R., Barker, J. and Elshaer, A. (2020) 'Pharmaceutical excipients and drug metabolism: A mini-review', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21218224>.
- Sabalingam, S. and Jayasuriya, W.J.A.B.N. (2019) 'Pharmaceutical Excipients of Marine and Animal origin : A Review', *Biological and Chemical Research*, 6(12), pp. 184–196. Available at:

<https://doi.org/BCR2019090201>.

Soni, V. *et al.* (2018) *Documentation Protocol in Product Development Including Clinical Records, Dosage Form Design Parameters*. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00012-9>.

Tiwari, S., Mitkare, S. and Bhangale, P. (2014) 'Veterinary dosage forms: Review', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 6(1), pp. 20–29.

BAB 5

FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN VETERINER PADAT

Oleh Aditya Trias Pradana

5.1 Pendahuluan

Sediaan veteriner padat merupakan produk formulasi solid yang secara spesifik ditujukan pada hewan. Sediaan veteriner padat, sama halnya seperti bentuk sediaan obat yang lain, harus aman, stabil dan menunjukkan efektivitas saat diadministrasikan pada hewan (Mengesha, 2021). Sediaan obat veteriner padat ditujukan untuk mendiagnosa, menyembuhkan, mencegah, dan mengobati penyakit pada hewan (Tiwari, Mitkare and Bhangale, 2014; Dzanis, 2018; Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022; Luan *et al.*, 2023). Pengawasan terkait keamanan obat veteriner menjadi perhatian khusus Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), Kementerian Pertanian melalui Deputy Bidang Pengawasan Pangan Olahan dan Direktur Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan (Badan POM RI, 2020). Hal tersebut selaras dengan pengawasan obat hewan di Amerika Serikat yang bukan hanya menjadi tanggung jawab *US Food Drug and Administration* (FDA). Pengelolaan obat hewan di negara ini juga melibatkan kerjasama dengan *Center for Veterinary Medicine* (CVM), *Center for Food Safety and Applied Nutrition* (CFSAN), *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), dan *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH) (Dzanis, 2018). Hal ini karena aspek keamanan obat veteriner padat tidak hanya terkait hewan, namun juga melibatkan manusia (yang mengkonsumsi daging olahan hewan) dan lingkungan (terkait hasil metabolisme dan degradasinya) (Davidson, 2017; Marazuela, 2017; Dzanis, 2018;

Mengesha, 2021; Plaza, Wiemeyer and Lambertucci, 2022; Luo *et al.*, 2023)

Beberapa aspek terkait hubungan sediaan veteriner padat dengan tubuh juga penting untuk diperhatikan, meliputi jenis dan besar hewan, rute pemberian obat, serta faktor - faktor fisiologis tubuh (Turner *et al.*, 2011). Ketiga hal tersebut akan menentukan profil farmakodinamik, biofarmasi dan farmakokinetika obat-tubuh, hingga keberhasilan tercapainya aktifitas farmakologi (Inskeep and Darrington, 2000; Lindsey, 2000; Turner *et al.*, 2011). Aspek-aspek penting tersebut juga menjadi dasar dalam pengembangan sediaan obat veteriner padat, misalnya terkait penentuan bentuk sediaan, dosis, dan mekanisme pelepasan bahan aktif dari sediaan (Rathbone, Cardinal and Ogle, 2000; Rathbone *et al.*, 2000; Turner *et al.*, 2011; Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022).

5.2 Macam Bentuk Sediaan Obat Veteriner Padat

Berbagai bentuk sediaan padat tersedia dalam terapi veteriner, baik sebagai sediaan konvensional maupun sistem penghantaran obat *advance*. Perbedaan tersebut antara lain menyesuaikan jenis hewan, dosis, tujuan terapi, target organ dan rute pemberian obat. Bentuk sediaan obat hewan padat yang umum digunakan antara lain serbuk, granul, tablet, kapsul, maupun implan (Dzanis, 2018; Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022). Berbagai bentuk sediaan obat veteriner padat yang beredar beserta contoh bahan aktif, rute pemberian dan tujuan terapinya terangkum dalam Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Berbagai bentuk sediaan obat veteriner padat yang beredar

Bentuk sediaan	Contoh bahan aktif	Rute pemberian	Tujuan terapi
Serbuk	Piperazine sitrat, Mineral-multivitamin	Per oral, campuran makanan	Anthelmintic, vitamin
Serbuk kering rekonstitusi	Ampicilin, Amoxicillin trihidrat,	Per oral	Antibakteri, anti kolera

	Enrofloxacin		
Serbuk injeksi kering	Streptomycin	Injeksi intramuscular	Antibakteri
Serbuk tabur	Talk, Zinc oxide	Topikal pada kulit	Menyerap lembab
Granul	Sulfamethazine	Per oral	Antibakteri
Tablet	Aminopentamide sulfate	Per oral	Antispasmodik
Tablet efervesen	Sodium thiosulfate	Per oral	Penetral klorin
Tablet bersalut	Megestrol asetat	Per oral	Terapi anoreksia
Tablet kunyah	Enrofloxacin, Monokalsium fosfat	Per oral	Antibakteri, suplemen
Kaplet	Sulfametoxazol-trimetoprim, Levamisole HCl	Per oral	Antibakteri, anthelmintic
Kapsul	Tetrasiklin-eritromisin, Multivitamin, Piperazine sitrat	Per oral	Antibakteri, vitamin, anthelmintic
Implan	Estradiol valerate	Implan subdermal	Induksi ovulasi

Sumber:(Ceva, 2023; PT Medion Farma Jaya, 2023; United States Pharmacopoeia Convention, 2023)

5.2.1 Serbuk

Sediaan serbuk merupakan campuran kering bahan aktif dengan satu atau lebih eksipien halus, yang dapat diadministrasikan secara oral atau ditaburkan pada kulit (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Serbuk yang diberikan oral dalam praktek veteriner umumnya merupakan suplemen dan multivitamin. Dalam

administrasinya sebagai suplemen, serbuk akan ditambahkan sebagai *pre-mixture* pada makanan atau dilarutkan dalam air minum hewan (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022). Sementara obat hewan serbuk lain yang diberikan secara per oral antara lain berupa sirup kering dan suspensi kering. Kedua alternatif sediaan tersebut diformulasi untuk mempertahankan stabilitas kimia bahan aktif yang mudah terhidrolisis seperti antibiotik (Hu *et al.*, 2013; Douafer *et al.*, 2021).

Sediaan serbuk juga digunakan pada rute administrasi yang lain. Streptomycin merupakan contoh antibiotik yang didistribusikan sebagai injeksi kering. Sediaan ini ditujukan untuk mempertahankan stabilitas bahan aktif selama penyimpanan, direkonstitusi saat akan digunakan, dan diadministrasikan secara injeksi intramuskular (Hu *et al.*, 2013). Sementara untuk pemakaian luar, serbuk tabur merupakan alternatif bentuk sediaan yang bisa digunakan penyerap kelembaban dan mencegah pertumbuhan bakteri pada kulit (Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022).

5.2.2 Granul

Granul pada sediaan veteriner padat tersusun dari gabungan serbuk menjadi massa yang lebih besar. Tujuan diformulasinya granul antara lain dapat meningkatkan densitas, sifat alir dan keseragaman kandungan obat. Selain itu, granul juga dapat dimanfaatkan untuk mengkombinasikan beberapa bahan baku dengan ukuran partikel yang berbeda, sehingga dapat menghindari terjadinya segregasi campuran massa dalam penyimpanan atau saat melakukan pengaturan dosis (An *et al.*, 2023; Peeters *et al.*, 2023). Dalam terapi veteriner, bentuk sediaan ini dikonsumsi tanpa perlu dilakukan rekonstitusi, dengan direkonstitusi, atau diformulasi lebih lanjut menjadi kapsul atau tablet (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

5.2.3 Kapsul

Kapsul merupakan bentuk sediaan padat yang tersusun dari bahan aktif obat dalam cangkang. Cangkang tersebut pada umumnya terbuat dari gelatin (kolagen hewan) atau pati, dan terbagi menjadi dua jenis, yaitu cangkang keras dan cangkang lunak. Perbedaan kedua jenis cangkang kapsul tersebut bergantung pada

ketebalannya dan penggunaan *plastisizer* pada pembuatan cangkang lunak. Sehingga cangkang lunak lebih sesuai untuk diisi menggunakan bahan semisolid hingga likuid, sementara cangkang keras digunakan untuk bahan padat. Ukuran cangkang kapsul keras bervariasi mulai dari nomer 5 (untuk cangkang paling kecil) hingga 000 (untuk cangkang paling besar). (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Variasi ukuran cangkang tersebut memungkinkan sediaan kapsul digunakan sebagai penghantaran sediaan obat hewan. Kucing dan anjing sebagai hewan peliharaan, hingga hewan ternak dapat mendapatkan terapi dalam bentuk sediaan kapsul. Dosis obat pada hewan dengan besar tubuh yang berbeda dapat disesuaikan dengan ukuran cangkang kapsul yang digunakan. Bahan obat dan eksipien dapat diisikan pada cangkang kapsul sebagai serbuk, granul, pelet, atau bahkan pelet bersalut untuk mendapatkan efek pelepasan terkendali. Pada bidang veteriner, kapsul digunakan dalam terapi antibakteri, antiinflamasi hingga penghantaran multivitamin (Dzanis, 2018; Kementerian Kesehatan RI, 2020; Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022).

5.2.4 Tablet dan Kaplet

Tablet tersusun dari satu atau lebih bahan aktif dan eksipien yang dibuat dengan cara dikempa atau dicetak. Kebanyakan tablet dibuat dengan mengempa massa serbuk atau granul pada suatu cetakan baja sebagai *punch* dan *die*. Bentuk dan ukuran tablet mengikuti bentuk cetakan baja penetak tersebut. Tablet yang berbentuk seperti kapsul disebut sebagai kaplet. Saat produksi, tablet dibuat dengan atau tanpa pengisi, dan umumnya menggunakan eksipien lain seperti disintegran, lubrikan maupun glidan. (Dzanis, 2018; Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Beberapa pengembangan bentuk sediaan tablet untuk hewan juga dilakukan, antara lain berupa tablet kunyah, tablet efervesen, hingga tablet dengan pelepasan bahan aktif terkendali (Reeves, Roesch and Raghnaill, 2022). Tablet efervesen dibuat dengan mengompresi bahan aktif, campuran komponen asam dan natrium bikarbonat, serta eksipien yang lain. Kombinasi asam sitrat atau

tartrat dengan natrium bikarbonat akan membentuk karbondioksida jika kontak dengan pelarut. Pada terapi veteriner, sediaan efervesen digunakan dengan melarutkan atau mendispersikannya pada minuman sebagai pengikat klorin atau multivitamin (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Ceva, 2023).

Tablet kunyah ditujukan untuk dikunyah pada rongga mulut dan mudah ditelan. Manitol, sukrosa atau gula lain digunakan sebagai bahan pengikat dan pengisi pada proses kompresinya untuk menghilangkan rasa pahit. Pada sediaan veteriner, antibiotik enrofloxacin dan beberapa multivitamin diformulasi dalam bentuk sediaan tablet kunyah (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Ceva, 2023). Sedangkan tablet dengan pelepasan lambat atau terkendali diformulasi untuk memperpanjang durasi efektifitas obat pada hewan. Tablet ini dapat diproduksi dengan membentuk tablet salut dan melepaskan obat perlahan setelah diadministrasikan (Kementerian Kesehatan RI, 2020; United States Pharmacopoeia Convention, 2023). Tablet konvensional dan kunyah seringkali diformulasi untuk hewan peliharaan seperti kucing dan anjing, sedangkan tablet dengan pelepasan terkendali umumnya diadministrasikan pada hewan ternak seperti kambing atau domba (Reeves, Roesch and Raghnail, 2022; PT Medion Farma Jaya, 2023).

5.2.5 Implan

Implan merupakan sediaan steril padat berukuran kecil yang ditujukan untuk ditanam di dalam tubuh. Implan umumnya diadministrasikan secara subkutan (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Reeves, Roesch and Raghnail, 2022). Sediaan padat ini diformulasikan tanpa bahan aktif maupun dengan bahan aktif dan melepaskannya secara bertahap pada waktu yang panjang. Implan tanpa bahan aktif antara lain digunakan sebagai alat bantu ortopedi dan dental pada hewan peliharaan seperti anjing dan kucing hingga hewan besar (Veterinary Orthopedic Implants, 2023). Sedangkan implan dengan bahan aktif biasanya berisi hormon (estradiol dan testoteron) untuk menginduksi proses ovulasi pada hewan ternak. Sistem penghantaran dengan implan dikendalikan oleh matriks polimer *non-degradable* yang dikompresi dalam bentuk tablet

(Reeves, Roesch and Raghaill, 2022; United States Pharmacopoeia Convention, 2023).

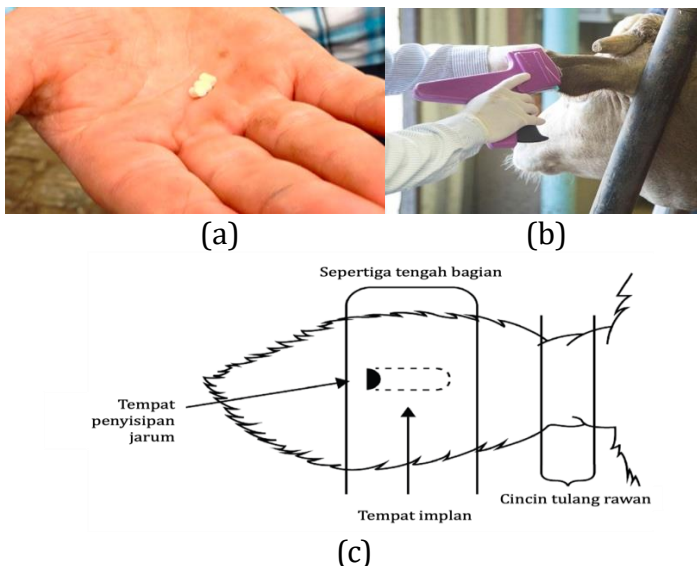
5.3 Rute Pemberian

Mayoritas rute pemberian obat veteriner padat adalah melalui rute per oral. Obat diadministrasikan dalam bentuk tablet, kapsul, kaplet, tablet salut, atau direkonstitusi bersama makanan dan minuman (Dzanis, 2018; Reeves, Roesch and Raghaill, 2022). Beberapa administrasi per oral juga memerlukan alat bantu seperti *powder drench gun* seperti pada Gambar 5.1 untuk penghantaran sediaan serbuk (Tiwari, Mitkare and Bhangale, 2014).



Gambar 5.1 *Powder drench gun* untuk administrasi serbuk
(Sumber : www.homesteadfarmsupplies.co.uk)

Untuk penghantaran topikal pada kulit, sediaan veteriner padat diberikan dalam bentuk serbuk tabur atau patch. Sementara untuk mendapatkan pelepasan bahan obat dalam waktu lama, obat veteriner padat dapat dihantarkan dengan implan. Seperti yang terlihat pada Gambar 5.2, implan dalam bentuk pelet akan ditanam secara subkutan dengan bantuan injektor, dan menghasilkan pelepasan terkendali sebagai terapi hormon atau peningkat berat badan (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Reeves, Roesch and Raghaill, 2022). Bahan aktif hormon seperti progesteron dapat juga diberikan dalam bentuk ovula. Bentuk sediaan padat ini dihantarkan secara intravaginal menggunakan bantuan aplikator (Rathbone *et al.*, 2000).



Gambar 5.2 Rute administrasi implan pada hewan ternak; (a) Pelet obat dalam implan, (b) Proses pemberian implan, (c) Ilustrasi pemasangan implan subkutan

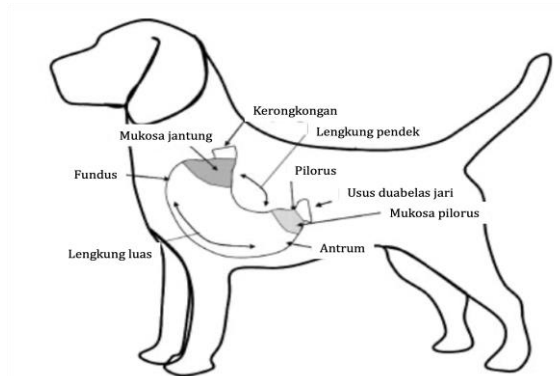
(Sumber : www.agrib Beef.com; www.agupdate.com; www.extension.okstate.edu)

5.4 Tantangan Dalam Formulasi Obat Veteriner Padat

Faktor-faktor penting terkait hewan dan obat perlu diperhatikan dalam pengembangan sediaan veteriner padat. Beberapa faktor tersebut antara lain terkait fisiologi hewan, peristiwa biofarmasi dan farmakokinetik dalam tubuh hewan, serta karakteristik fisikokimia obat. Hal tersebut akan mempengaruhi kebutuhan dosis obat, bentuk sediaan dan sistem penghantaran yang diformulasi, rute pemberian dan cara administrasi obat, serta aktifitas farmakologis yang dihasilkan (Inskeep and Darrington, 2000; Martinez and Papich, 2009; Turner *et al.*, 2011). Bahkan faktor ekonomi, sosial, dan perkembangan teknologi juga bisa menjadi pertimbangan dalam proses produksi dan formulasi obat veteriner. Ketiganya akan menentukan keputusan bisnis, kekuatan market dan rencana pengembangan obat veteriner (Riviere, 2007).

5.4.1 Anatomi, Fisiologis dan Perbedaan Fisik Hewan

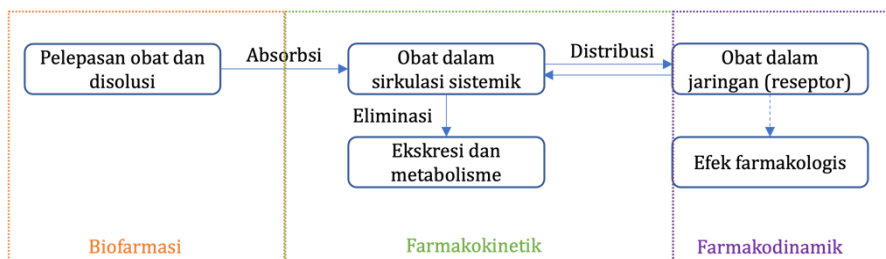
Anatomi antar spesies, sebagai pasien terapi obat veteriner padat berbeda signifikan. Hewan dengan bulu tebal tidak dapat menerima terapi topikal seperti bedak tabur dengan optimal, atau terapinya justru mengganggu fungsi bulunya sebagai pengatur suhu tubuh. Selain itu, ukuran hewan juga akan menentukan kesesuaian dosis. Dosis implan untuk hewan ternak besar seperti sapi tidak akan sesuai jika diadministrasikan pada hewan kecil seperti ayam atau kucing. Susunan tubuh hewan yang cenderung horizontal juga menghambat efek gravitasi dalam fasilitasi penghantaran obat tablet per oral mencapai lambung, dibandingkan hewan dengan susunan tubuh vertikal (terutama jika dimensi sediaan obat cukup besar). Anjing dan kucing yang mengkonsumsi tablet atau kapsul perlu untuk dibantu dengan sedikit makanan atau air minum. Hal ini untuk mencegah rusaknya bahan aktif karena tertahan pada mukosa esofagus/kerongkongan sebelum mencapai lambung untuk disintegrasi dan disolusi, seperti terlihat pada Gambar 5.3 (Davidson, 2017). Selain itu, terdapat variasi pada waktu pengosongan lambung atau kecepatan pergerakan motilitas lambung yang juga dapat dipengaruhi oleh faktor makanan atau perubahan fisiologis lain, seperti penyakit (Martinez and Papich, 2009). Anomali genetik juga terdapat pada beberapa jenis anjing, seperti Collies, Longhaired Whippets, Australian Shepherds, Shetland Sheepdogs, Old English Sheepdogs, Border Collies, Silken Windhounds, dan German Shepherd Dogs. Kelainan genetik tersebut menyebabkan beberapa obat seperti ivermectin dan loperamide dapat menembus sawar otak dan menyebabkan toksisitas sistem syaraf pusat (Davidson, 2017).



Gambar 5.3 Ilustrasi anatomi lambung anjing
(Sumber : Martinez and Papich, 2009)

5.4.2 Biofarmasi, Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Parameter biofarmasi mencakup proses lepasnya bahan aktif dari sediaan sebelum mencapai plasma darah, seperti disintegrasi dan disolusi pada tablet. Sedangkan parameter farmakokinetik terkait dengan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Kedua parameter tersebut akan menentukan jumlah obat, kecepatan dan durasi aktifitas farmakologis yang dihasilkan. Rute pemberian, volume atau dosis, modifikasi pelepasan obat, frekuensi pemberian dan durasi terapi obat juga akan mempengaruhi peristiwa biofarmasi-farmakokinetik dan bioavailabilitas obat dalam darah. Sedangkan farmakodinamik melihat hubungan antara konsentrasi bahan aktif pada reseptor dan respon farmakologis yang dihasilkan (termasuk peristiwa biokimia yang terjadi) (Turner *et al.*, 2011; Shargel and Yu, 2016). Proses obat dalam tubuh hingga memberikan respon farmakologi terlihat pada Gambar 5.4.



Gambar 5.4 Siklus obat veteriner padat dalam tubuh
(Sumber : Shargel and Yu, 2016)

Perbedaan spesies hewan menggambarkan perbedaan metabolisme dan respon toksikologi yang berbeda. Variasi yang besar terdapat pada laju filtrasi glomerulus, enzim metabolisme obat hepar, protein transporter, dan pompa *efflux* hewan. Seperti contohnya anjing yang hanya memiliki sedikit enzim asetilasi obat, sehingga perlu dipertimbangkan dalam formulasinya. Selain itu, absorpsi xylitol (umumnya digunakan sebagai pemanis serbuk atau tablet kunyah) yang besar pada anjing akan menyebabkan pelepasan insulin hingga menyebabkan hipoglikemi berat, bahkan dapat menyebabkan nekrosis hati pada kasus kronis. Penggunaan eksipien seperti pengawet, perasa, atau pewarna pada sediaan obat untuk kucing perlu dievaluasi. Kucing memiliki kemampuan yang rendah untuk transformasi melalui konjugasi dengan glukoronida. Derivat asam benzoat sebagai eksipien atau pewarna azo perlu dieliminasi dengan konjugasi glukoronida, sehingga lebih baik diganti pewarna serbuk alami seperti cyanocobalamin. Asetaminofen juga dapat menghasilkan metabolit toksik karena tidak dapat dieliminasi melalui jalur konjugasi dengan glukoronida (Davidson, 2017).

5.4.3 Fisikokimia Obat dan Permasalahan Formulasi

Beberapa produk komersial kemungkinan tidak sesuai untuk seluruh jenis hewan. Seperti misalnya produk tablet kunyah untuk hewan besar tidak sesuai untuk kucing atau hewan peliharaan lain. Permasalahan rasa seperti jeruk atau bubble gum, juga tidak dapat diterima oleh kucing (Davidson, 2017). Pemilihan jenis perasa saat

manufaktur dipilih seperti pada Tabel 5.2, atau *compounding individual* dapat menjadi pilihan bergantung variasi jenis pasien sediaan obat hewan.

Tabel 5.2 Contoh perasa dalam formula yang disukai oleh beberapa jenis hewan

Hewan	Rekomendasi perasa dalam formula
Anjing	Daging, ayam, keju, gula tetes, selai kacang, hati, raspberi/frambos, stroberi
Kucing	Tuna, ayam, daging, keju, selai kacang, hati, butterscotch
Burung	Anggur, jeruk mandarin, tutti-frutti, gula tetes, pina colada
Kuda	Apel, karamel krim, licorice, ceri
Kelinci	Pisang
Musang	Bubble gum, gula tetes
Gerbil	Jeruk mandarin, tutti frutti

Sumber: (Tiwari, Mitkare and Bhangale, 2014)

Formulasi sediaan obat veteriner padat tentunya juga memperhatikan karakteristik fisikokimia seperti pH, kelarutan, berat molekul, koefisien partisi, stabilitas, polimorfisme, dan homogenitas saat dicampurkan. Sediaan yang diadministrasikan dalam tubuh seperti implan juga harus mempertimbangkan aspek sterilitas (Inskeep and Darrington, 2000; Turner *et al.*, 2011). Sifat fisikokimia bahan aktif tidak boleh mengganggu produksi dari hewan seperti susu dan telur, serta tidak boleh tereliminasi pada produk tersebut. Pelabelan produk obat hewan juga harus jelas mencakup nama produk (termasuk merk dagang), tujuan terapi (termasuk spesies dan kelas), jaminan hasil analisis, komposisi obat, cara penggunaan, informasi distributor dan pernyataan kuantitas obat (Dzanis, 2018).

5.5 Evaluasi Obat Veteriner Padat

Pengujian sediaan veteriner padat sesuai dengan Farmakope Indonesia VI. Evaluasi tersebut antara lain sifat alir (untuk serbuk dan granul), dimensi, penetapan kadar, keseragaman kandungan, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur dan uji disolusi. Persyaratan setiap pengujian dan kriteria keberterimaannya mengikuti monografi masing-masing produk. Namun beberapa penandaan khusus untuk obat hewan pada monografi perlu diperhatikan. Seperti contohnya pada tablet dietilkarbamazin sitrat dengan penandaan untuk hewan yang tidak memerlukan uji disolusi, namun tetap harus hancur tidak lebih dari 30 menit pada pengujian disintegrasi (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Informasi terbaru terkait pengujian dan persyaratan, penambahan serta penghapusan produk obat veteriner padat dari monografi juga dapat diperoleh dari USP-NF/PF (United States Pharmacopoeia Convention, 2023). Sementara regulasi terkait produk obat hewan padat juga dapat diperoleh berdasarkan aturan terbaru yang berlaku di Eropa, seperti penerapan prinsip riset dan pengembangan, *quality by design* saat manufaktur, batas residu maksimum, hingga marketing dan *pharmacovigilance* (European Medicines Agency, 2023).

5.6 Pengembangan bentuk sediaan veteriner

Pengembangan bentuk sediaan veteriner padat dilakukan untuk meningkatkan performa sediaan konvensional. Pengembangan sistem penghantaran obat hewan tersebut antara lain dengan modifikasi pelepasan sediaan obat konvensional, mengendalikan pelepasan obat dari implan/lensa, dan inovasi bentuk sediaan. Modifikasi tersebut dapat memperpanjang pelepasan obat, mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma, menurunkan kebutuhan dosis, meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengendalikan akumulasi obat pada target organ. Pengembangan sediaan obat veteriner padat tersebut dapat menurunkan stress dan biaya perawatan pada hewan ternak, serta meningkatkan kenyamanan pasien dan pemilik hewan pendamping karena mudahnya pemberian obat (Martinez, Lindquist and Modric, 2010; Carvalho *et al.*, 2021).

Mikropartikel dan nanopartikel berbasis polimer digunakan untuk pengembangan bentuk sediaan obat padat dalam matrix, enkapsulat atau reservoir. Chlorhexidine dan amoxicillin merupakan contoh antimikroba yang dikembangkan dengan nanopartikel berbasis polimer (Underwood and van Eps, 2012; Carvalho *et al.*, 2020). Mekanisme pelepasan bahan aktif pada sistem ini dikendalikan berdasarkan *influx* pelarut pada sistem, difusi, degradasi polimer dan stimulus tertentu seperti pH atau enzim (Carvalho *et al.*, 2021). Pada beberapa kasus seperti kanker, terapi nanopartikel dapat dibuat dengan penargetan aktif menggunakan marker, sehingga pengobatan menjadi lebih spesifik pada target organ yang dituju (Lin, Rodriguez and Li, 2015). Selain untuk tujuan terapi, nanopartikel dan mikropartikel juga dapat dimanfaatkan untuk tujuan diagnostik dan deteksi penyakit serius (Hassan *et al.*, 2020).

Bentuk pengembangan yang lain adalah implan, lensa atau insert pada mata. Pengembangan sediaan ini digunakan untuk terapi inflamasi, glaukoma, ulcer pada kornea dan infeksi keratoconjunctivitis. Deksametason adalah bahan aktif yang berhasil dihindarkan menggunakan sediaan insert biodegradable berbasis gelatin pada mata kelinci. Sediaan ini terus dikembangkan dengan polimer yang lain seperti polyvinyl alkohol, hidroksi propil metil selulosa dan poloxamer (Baeyens *et al.*, 2000).

Pada terapi secara topikal, pengembangan sediaan padat dilakukan untuk tujuan terapi lokal maupun sistemik. Tag/gantungan telinga merupakan contoh pengembangan sediaan padat topikal untuk hewan ternak besar seperti sapi. Diazinon, abamectin dan fenthion merupakan contoh insektisida yang dihindarkan menggunakan tag telinga untuk tujuan terapi lokal (tidak terakumulasi dalam darah). Sementara patch transdermal merupakan pengembangan sediaan topikal padat untuk tujuan sistemik. Bahan aktif akan disebarkan pada lapisan patch dan dikendalikan pelepasannya secara terkendali oleh membran. Permethrin, fenvalerate dan eprinomectin merupakan bahan aktif yang digunakan pada sediaan patch untuk hewan ternak besar. Sedangkan indoxacarb, imidacloprid dan fipronil merupakan contoh bahan aktif yang dihindarkan dengan patch transdermal untuk

hewan pendamping/peliharaan (Lavy *et al.*, 2022). Beberapa terapi khusus seperti antikonvulsan dikembangkan pula menggunakan teknologi *3D-printing*. Teknologi ini akan menghasilkan produk semisolid hingga solid, seperti minitabiet. Terapi ini bersifat individual, sehingga sesuai dengan keadaan masing-masing pasien (bukan untuk diproduksi massal). Bahan aktif seperti Gabapentin dikembangkan untuk mencegah kejang pada pasien dengan epilepsi pada hewan peliharaan (Sjöholm *et al.*, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- An, S. *et al.* 2023. Moisture sorption, thermal, and caking characteristics of L-lysine-carbonate granules. *Food Bioscience*, 53. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102845>.
- Badan POM RI. 2020. Perkuat Pengawasan Obat, Obat Hewan dan Pangan, Badan POM Kerja Sama dengan Kementerian Pertanian. Available at: <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/17787/Perkuat-Pengawasan-Obat--Obat-Hewan-dan-Pangan--Badan-POM-Kerja-Sama-dengan-Kementerian-Pertanian.html> (Accessed: 22 June 2023).
- Baeyens, V. *et al.* 2000. *Design and development of controlled release veterinary drug delivery systems to the eye*.
- Carvalho, S.G. *et al.* 2020. Advances and challenges in nanocarriers and nanomedicines for veterinary application. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119214>.
- Carvalho, S.G. *et al.* 2021. Polymeric-based drug delivery systems for veterinary use: State of the art. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120756>.
- Ceva. 2023. *Daftar produk*. Available at: <https://www.ceva.co.id/Produk/Daftar-Produk/CEVAMUNE> (Accessed: 25 June 2023).
- Davidson, G. 2017. Veterinary compounding: Regulation, challenges, and resources. *Pharmaceutics*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9010005>.
- Douafer, H. *et al.* 2021. Feasibility of an inhaled antibiotic/adjuvant dry powder combination using an experimental design

- approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 599. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120414>.
- Dzanis, D.A. 2018. Veterinary products. in *An Overview of FDA Regulated Products: From Drugs and Cosmetics to Food and Tobacco*. Elsevier, pp. 181–198. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811155-0.00008-9>.
- European Medicines Agency. 2023. *Veterinary medicines: Regulatory information*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-medicines-regulatory-information> (Accessed: 24 June 2023).
- Hassan, A.A. *et al.* 2020. Nanomaterials and nanocomposite applications in veterinary medicine. in *Multifunctional Hybrid Nanomaterials for Sustainable Agri-food and Ecosystems*. Elsevier, pp. 583–638. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821354-4.00024-8>.
- Hu, H. *et al.* 2013. Effectiveness of education programs about oral antibiotic suspensions in pediatric outpatient services', *Pediatrics and Neonatology*. 54(1), pp. 34–42. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.002>.
- Inskeep, P.B. and Darrington, R.T. 2000. Utilization of biopharmaceutical and pharmacokinetic principles in the development of veterinary controlled release drug delivery systems.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*.
- Lavy, E. *et al.* 2022. Aspects in controlled drug delivery for topical applications in veterinary medicine. *Veterinary and Animal Science*, 15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100235>.

- Lin, T. yin, Rodriguez, C.O. and Li, Y. 2015. Nanomedicine in veterinary oncology. *Veterinary Journal*. Bailliere Tindall Ltd, pp. 189–197. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.02.015>.
- Lindsey, G.D. 2000. *USA regulatory aspects pertaining to controlled release veterinary drug delivery systems*.
- Luan, Y. *et al.* 2023. Toxicologic, transcriptomic, and metabolomic insights into the effect of a mixture of 26 veterinary antimicrobials on rat liver. *Chemosphere*, 315. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.137752>.
- Luo, Y.S. *et al.* 2023. Integrating high-throughput exposure assessment and in vitro screening data to prioritize endocrine-active potential and dietary risks of pesticides and veterinary drug residues in animal products. *Food and Chemical Toxicology*, 173. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113639>.
- Marazuela, M.D. 2017. Determination of veterinary drug residues in foods by liquid chromatography-mass spectrometry: Basic and cutting-edge applications. in *Liquid Chromatography: Applications: Second Edition*. Elsevier Inc., pp. 539–570. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805392-8.00018-9>.
- Martinez, M.N., Lindquist, D. and Modric, S. 2010. Terminology challenges: Defining modified release dosage forms in veterinary medicine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. John Wiley and Sons Inc., pp. 3281–3290. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.22095>.
- Martinez, M.N. and Papich, M.G. 2009. Factors influencing the gastric residence of dosage forms in dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(3), pp. 844–860. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.21499>.

- Mengesha, A. 2021. A Review on Veterinary Drug Management, Handling, Utilization and Its Resistance Side Effects. *Austin Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry*, 8(2), p. 1079. Available at: www.austinpublishinggroup.com.
- Peeters, M. *et al.* 2023. Evaluation of the influence of material properties and process parameters on granule porosity in twin-screw wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 641, p. 123010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123010>.
- Plaza, P.I., Wiemeyer, G.M. and Lambertucci, S.A. 2022. Veterinary pharmaceuticals as a threat to endangered taxa: Mitigation action for vulture conservation. *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152884>.
- PT Medion Farma Jaya. 2023. *Produk*. Available at: <https://www.medionfarma.co.id/unggas/> (Accessed: 25 June 2023).
- Rathbone, M.J. *et al.* 2000. *Design and development of controlled release intravaginal veterinary drug delivery systems*.
- Rathbone, M.J. *et al.* 2000. *In vitro drug release testing of controlled release veterinary drug products*. in. Elsevier Science.
- Rathbone, M.J., Cardinal, J.R. and Ogle, C.R. 2000. *Mechanisms of drug release from veterinary drug delivery systems*. in. Elsevier Science.
- Reeves, P.T., Roesch, C. and Raghnaill, M.N. 2022. How Drugs are Given in Animals. *MSD Veterinary Manual*. Available at: <https://www.msdvetmanual.com/special-pet-topics/drugs-and-vaccines/how-drugs-are-given-in-animals> (Accessed: 22 June 2023).

- Riviere, J.E. 2007. The future of veterinary therapeutics: A glimpse towards 2030. *Veterinary Journal*, pp. 462–471. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.06.022>.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C. 2016. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics Seventh Edition. in L. Shargel and A.B.C. Yu (eds) *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics Seventh Edition: Introduction to Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Maryland: McGraw-Hill Education, pp. 1–25.
- Sjöholm, E. *et al.* 2022. Semi-solid extrusion 3D printing of tailored ChewTs for veterinary use - A focus on spectrophotometric quantification of gabapentin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 174. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106190>.
- Tiwari, S., Mitkare, S. and Bhangale, P. 2014. VETERINARY DOSAGE FORMS: REVIEW. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 6(1), pp. 20–29. Available at: <http://www.southernstates.com/catalog/p-5911-calf->.
- Turner, P. V *et al.* 2011. Administration of Substances to Laboratory Animals: Routes of Administration and Factors to Consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(5), pp. 600–613.
- Underwood, C. and van Eps, A.W. 2012. Nanomedicine and veterinary science: The reality and the practicality. *Veterinary Journal*, pp. 12–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.01.002>.
- United States Pharmacopoeia Convention. 2023. *USP-NF/PF*. Available at: https://online.uspnf.com/uspnf/search?facets=%5B%5B%22productId_l%22%2C%5B%221%22%2C%222%22%5D%5D%5D&query=veterinary (Accessed: 25 June 2023).

Veterinary Orthopedic Implants. 2023. *Our Products*. Available at: <https://vetimplants.com/our-products/> (Accessed: 28 June 2023).

BAB 6

OBAT FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN VETERINER SEMI PADAT

Oleh Nasri

6.1 Pendahuluan

Obat adalah bahan atau kombinasi bahan yang digunakan dalam pengobatan medis untuk mendiagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, atau menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit, luka, atau kelainan jasmani dan rohani pada manusia atau hewan (Depkes, 1995). Obat juga digunakan untuk memperindah tubuh atau bagian tubuh manusia. Bentuk sediaan obat adalah jenis formulasi obat yang dimaksudkan untuk dapat mencapai tempat kerjanya di dalam tubuh. Ini dapat dicapai melalui berbagai rute yang berbeda. Metode dosis obat tertentu diperlukan untuk mencapai hasil ini. Konsentrasi obat di tempat kerja berhubungan dengan kemampuan obat untuk menghasilkan efek toksik atau terapeutik. Aspek pengaruh obat ini disebut sebagai efek farmakologis obat. Pemilihan bentuk sediaan tertentu untuk pengobatan merupakan salah satu aspek yang akan berperan dalam menentukan berhasil atau tidaknya suatu pengobatan. Ketika mengacu pada sediaan obat, frasa "bentuk sediaan obat semi-padat" digunakan untuk merujuk pada sediaan yang konsistensinya dapat berkisar dari cair hingga kental hingga semi padat hingga padat. Obat topikal adalah obat yang biasanya dioleskan pada kulit atau mukosa, selain untuk terapi, kosmetik, pelindung kulit, dan sebagai pembawa zat obat. Dalam kebanyakan kasus, obat topikal adalah obat yang dioleskan ke kulit atau mukosa (Lazuardi, 2020).

Sediaan yang digunakan untuk merawat hewan, meringankan gejala, atau memodifikasi proses kimiawi di dalam tubuh hewan disebut sebagai obat hewan. Bahan untuk sediaan ini dapat berasal dari sumber alami, sumber biologis, sumber farmasi, atau sumber

sintetik. Selama proses pembuatan, kegiatan pengolahan dilakukan dengan menggabungkan bahan baku dan mengubahnya menjadi sediaan obat hewan. Kegiatan ini berlangsung selama proses manufaktur. Proses ini melibatkan penggabungan bahan mentah dan memodifikasi bentuk aslinya dengan cara tertentu. Setelah fase ini selesai, obat yang sudah jadi didistribusikan ke para profesional seperti dokter hewan dan inseminator agar dapat diakses oleh masyarakat umum. Proses perolehan obat-obatan ditangani oleh berbagai organisasi yang berbeda, antara lain koperasi, badan usaha daerah dan swasta, dan badan usaha milik negara. Semuanya telah selesai. Ini dilakukan untuk meningkatkan peluang hewan untuk memiliki keturunan dan memastikan kelangsungan hidup spesies tersebut (Indonesia, 2009).

Ada tiga jenis sediaan yang dapat digunakan untuk obat hewan topikal: sediaan padat (seperti serbuk kering), sediaan semi padat (seperti krim, salep, dan pasta), dan sediaan cair (seperti larutan, suspensi, dan emulsi). Pengiriman sediaan topikal melalui kulit menggunakan sistem yang mampu menembus penghalang yang memisahkan kulit dari aliran darah dikenal sebagai pengiriman transdermal. Salah satu contoh sediaan yang dapat dioleskan pada kulit hewan adalah fentanyl. Melalui penggunaan sistem pengiriman transdermal, fentanil agonis opioid sintetik diberikan kepada hewan peliharaan seperti anjing, kucing, dan kuda. Metode pemberian ini juga digunakan dalam praktik medis manusia (Ferguson, 1961).

6.2 Pasta

Jika suatu sediaan memiliki kandungan bubuk padat lebih dari lima puluh persen, diklasifikasikan sebagai pasta. Pasta biasanya digunakan sebagai penutup atau pelindung karena konsistensinya yang kental, tidak fleksibel, dan tidak dapat meleleh pada suhu tubuh (Depkes, 1995). Pasta adalah sediaan setengah padat yang dimaksudkan untuk dioleskan, dan mengandung satu atau lebih bahan farmasi aktif. Di sisi lain, pasta seperti albendazole, yang bekerja dengan baik sebagai obat cacing pada ternak dan dapat dikonsumsi secara oral, juga dapat digunakan dalam proses pembuatan obat hewan. Zat itu sendiri atau campurannya dapat

diberikan kepada hewan sebagai bagian dari makanan rutin ternak (Anief, 2007).

6.3 Linimentum

Kata "liniment" berasal dari kata Latin "linere", yang dapat diterjemahkan sebagai "menggosok". Linimentum juga dikenal sebagai obat gosok, dapat berbentuk cairan atau sediaan kental. Pelumasan dan pengiriman obat adalah dua fungsi utama yang dilayani oleh penerapannya pada selaput lender (Depkes, 1995). Dalam kebanyakan kasus, ini adalah kombinasi lemak yang memiliki titik leleh rendah dan mengandung air. Mengandung analgesik serta zat yang memiliki sifat rubefacient, yang melemaskan otot atau menghangatkan; jenis obat ini dioleskan. Linimentum analgesik dan linimentum pelepas otot keduanya dioleskan ke kulit dengan kain flanel atau bahan lain yang sesuai. Linimentum penghangat dioleskan ke kulit sambil dipijat ke kulit. Linimentum adalah sediaan cair yang dioleskan ke kulit untuk mengobati berbagai kondisi. Sediaan Linimentum dapat berupa larutan zat berkhasiat dalam minyak/lemak atau dalam bentuk emulsi hasil proses saponifikasi dan banyak mengandung air sehingga pada saat dioleskan pada kulit, itu memberikan perasaan dingin. Bentuk sediaan Linimentum juga dapat berupa suspensi atau larutan dalam minyak atau alkohol tergantung bahan aktifnya (Gunawan, 2019).

6.4 Krim

Krim adalah sediaan berbentuk setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat yang telah dilarutkan atau didispersikan dalam bahan dasar yang sesuai (Depkes, 1995). Hal ini menjadikan krim sebagai bentuk sediaan yang termasuk dalam kategori bentuk sediaan semi-padat. Krim merupakan emulsi yang memiliki konsistensi kental dan ditujukan untuk dioleskan pada kulit yang terpapar lingkungan. Setidaknya enam puluh persen air harus ada dalam krim. Dalam kebanyakan kasus, sediaan krim untuk hewan digunakan untuk mengobati luka atau menghilangkan organisme seperti parasit atau mikroba yang ada pada kulit hewan. Sediaan ini biasanya dirancang dalam bentuk krim (Anief, 2007).

6.5 Emplastrum atau Plester

Plester adalah sediaan obat yang konsistensinya berkisar dari setengah padat hingga padat dan juga dapat disebut dengan nama sebelumnya, emplastrum (Gresswell, 1885). Kemudian dioleskan ke kulit, dimana penggunaannya sebagai obat luar sangat lengket di kulit. Konsistensinya dapat berkisar dari semi-padat hingga padat, tergantung pada seberapa banyak tekanan yang diberikan. Setelah menyebarkan obat secara merata pada kain elastis persegi yang sangat kecil, kemudian ditempatkan langsung di atas daerah kulit penderita yang sakit. Saat dioleskan ke kulit atau pakaian, tidak memiliki daya rekat yang kuat; Namun, ia melekat dengan baik pada kulit dengan sendirinya. Komponen yang digunakan dalam pembuatan plester dasar adalah sebagai berikut: getah karet, plester timbal, plester resin, perekat, dan karet India, yang juga disebut sebagai penghapus karet. Emplastrum digunakan dalam pengaturan klinis dengan tujuan mencapai efek berikut: (1) efek analgesik lokal; (2) efek keratolitik; (3) efek antiseptik; (4) efek antimikroba; dan (5) efek antijamur. Ketika plester diterapkan, diketahui dapat mencegah mudahnya infiltrasi kotoran (seperti debu) serta bahan kimia atau kosmetik, dan juga diketahui mudah dihilangkan jika kulit ingin dibasahi tanpa menyebabkan kerusakan pada kulit ataupun jaringan. Bahkan beberapa plester dibuat tahan air dan bahkan anti air (Appelgren, 2010).

Selama ini, perkembangan plester perekat berkembang hingga bisa diwarnai, bergaris-garis, dan sebagainya. Ini adalah langkah maju yang signifikan dari tahap sebelumnya. Plester telah berkembang pesat dalam hal pengembangan produk, dan plester saat ini cukup efektif dalam mendorong bahan aktif dan meningkatkan fungsionalitas plester. Plester juga telah berkembang pesat dalam hal waktu yang dibutuhkan untuk mengering. Bentuk standar profil plester ditandai dengan panjang 19,5 sentimeter dan lebar 12,7 sentimeter. Bentuk ini umumnya dikenal karena prevalensinya di industri. Sementara sisi belakang profil terbuka dan keropos, sisi depan dibuat dari kain. Porositas material dimaksudkan untuk menghentikan pembentukan attachment

rolling sekaligus menjaga kenyamanan dan menghindari gangguan (Gresswell, 1885).

6.6 Salep

Salep adalah sediaan setengah padat yang dimaksudkan untuk dioleskan pada selaput lendir atau kulit. Salep juga bisa digunakan untuk keperluan kosmetik (Depkes, 1995). Berbagai macam kondisi dapat diatasi dengan penerapan salep. Salep tidak boleh berbau anyir, dan kecuali ditentukan lain, persentase kandungan obat yang dapat terdapat dalam salep yang juga mengandung narkotika atau jenis obat keras lainnya adalah 10%. Dalam pemberian obat pada hewan berupa salep, langkah yang dilakukan antara lain mencukur bulu di sekitar area hewan yang perlu dirawat, membersihkan area tersebut, kemudian mengoleskan salep tersebut. Jika Anda hanya mengolesi salep ke area yang sakit, salep tidak akan menembus kulit atau bulu, sehingga pengobatan tidak efektif (Anief, 2007).

Di sisi lain, salep akan mampu meresap ke dalam kulit dan memberikan efek yang diinginkan jika dioleskan ke kulit lalu ditekan ke dalam kulit. Sediaan salep untuk hewan tidak hanya dapat digunakan sebagai obat gatal atau luka yang disebabkan oleh Demodex, tetapi juga dapat digunakan pada kulit itu sendiri. Hal ini memungkinkan fleksibilitas yang lebih besar dalam pilihan pengobatan. Di sisi lain, bisa juga diaplikasikan pada mata untuk mengobati berbagai kondisi. Salah satu produk yang sesuai dengan gambaran tersebut adalah salep mata yang dikenal dengan Terramycin Ophthalmic Ointment, yang dapat digunakan untuk pengobatan infeksi mata pada manusia dan hewan (Ferguson, 1961).

6.7 Sabun atau Sapo

Aplikasi sabun topikal, juga disebut sapo, adalah bentuk sediaan yang terdiri dari komponen padat dan cair dan dioleskan ke kulit. Untuk membuat sabun, juga dikenal sebagai sapo, proses saponifikasi basa dapat digunakan, dan lemak atau asam lemak konsentrasi tinggi dapat digunakan sebagai reaktan. Untuk lebih spesifik, kalium hidroksida (KOH) menghasilkan sabun yang lembut, sedangkan natrium hidroksida (NaOH) menghasilkan sabun yang

keras; basa yang digunakan dalam proses saponifikasi berpengaruh langsung pada konsistensi sabun yang dihasilkan. Secara umum penggunaan sabun ditujukan untuk indikasi dengan khasiat seperti yang tercantum disini: (a) antiseptik, (b) anti jerawat, (c) anti ketombe, (d) anti jamur, dll. terutama dalam bidang kedokteran hewan untuk tujuan melakukan tindakan terapeutik di daerah topikal yang bersifat preventif dan kuratif. Namun, dulu sabun juga digunakan sebagai pelumas tangan sebelum melakukan tes kehamilan dan inseminasi buatan pada situasi yang melibatkan hewan besar. Hal itu dilakukan untuk mencegah penularan infeksi (Lazuardi, 2020).

Untuk mengurangi kemungkinan infeksi, langkah ini diambil. Sudah menjadi rahasia umum bahwa ada dua jenis sabun: yang keras dan yang lunak. Anda harus mengolahnya dengan tangan hingga berbusa, lalu diamkan beberapa saat sebelum dicuci bersih. Ini adalah satu-satunya cara untuk membuatnya bekerja. Salah satu dari banyak keuntungan menggunakan Sapo adalah tidak meninggalkan jejak dan dapat diterapkan dalam berbagai pengaturan terapeutik. Ini hanyalah salah satu dari banyak keuntungannya. Ini memiliki profil fisik yang kecil, tetapi menghasilkan area penggunaan yang luas, dan mudah dibersihkan dalam aplikasi topikal tertentu. Ini adalah keunggulan lain dari produk ini. Ini adalah keuntungan yang tidak unik untuk aplikasi yang diterapkan secara topikal. Ketika seseorang mempertimbangkan kerugian dari memilih bentuk sediaan sapo, seperti fakta bahwa itu tidak dapat diproduksi di apotek atau gudang obat hewan dan tidak dapat diresepkan menggunakan model magistral (dalam bentuk persiapan paten), seseorang menyadari bahwa kekurangan tersebut menyebabkan sediaan sapo tersedia secara umum dengan profil yang sesuai dengan komposisi pembuatnya; akibatnya, variasi untuk tujuan pengobatan menjadi terbatas (Appelgren, 2010).

6.8 Gel

Gel dan jeli adalah jenis sistem semi-padat yang terdiri dari suspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang

diselingi dengan cairan (Depkes, 1995). Gel dapat berwarna bening atau berwarna, sedangkan jeli dapat memiliki berbagai pola dan warna yang berbeda. PLO adalah singkatan dari Pluronic Lecithin Organogel dan merupakan nama jenis gel yang dapat diaplikasikan secara transdermal. Contoh lain dari gel semacam itu disebut PLO. Karena struktur miselnya, PLO lebih mampu menembus kulit hewan, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan efektivitas keseluruhan formulasi. Karena cara pembuatan gel PLO, sebagian besar orang dapat mentolerirnya, dan tidak memiliki efek toksik. Dalam pengobatan berbagai kondisi, termasuk hipertiroidisme dan penyakit jantung, yang keduanya umum terjadi pada anjing dan kucing, gel transdermal sering digunakan. Gel dapat dicerna atau digunakan secara topikal, tetapi gel juga memiliki kemampuan untuk dioleskan secara topikal. Misalnya, Anda dapat memberi anjing Anda vitamin dan mineral tambahan dengan menggunakan Nutriplus Gel. Ini dapat diberikan kepada anjing Anda sendiri atau dicampur dengan makanan yang dimakan hewan (Gresswell, 1885).

6.9 Elektuarium

Di bidang kedokteran hewan, persiapan obat yang dikenal sebagai elektuarium digunakan. Pasta obat ini memiliki rasa yang mirip dengan gula dan digunakan. Obat dapat diberikan dengan cara dioleskan pada bibir, diletakkan di antara gigi, atau dioleskan ke lidah untuk diberikan. Emulsi memiliki tekstur yang sebanding dengan bubur kental atau selai. Untuk mengekstrak khasiat obat dari tanaman yang dikenal sebagai *Remedium cordinale*, tanaman tersebut biasanya digiling menjadi bubuk yang disebut sebagai *pulvis*. Sementara itu, bahan dasar elektarium terdiri dari bubuk asal buah dan sirup kental; Akibatnya, basis elektarium akan berbentuk zat yang kental atau seperti bubur. Pencampuran bahan tanaman bubuk dengan sirup merupakan langkah awal dalam proses pembuatan elektarium. Ini diikuti dengan penambahan bubur. Selama proses pembuatan sirup, sangat disarankan agar Anda menggunakan air suling (*aqua purifikata*). Ada dua jenis elekturium yang ditemukan hingga saat ini: (1) elektuarium lenitivum, dan (2) elekturium yang digunakan untuk pengobatan cacing (Appelgren, 2010).

Berikut beberapa resep yang dapat digunakan dalam pengobatan bibir hewan dengan bahan antiseptik dan antijamur, dengan jadwal pemakaian yang dianjurkan tiga kali sehari: Oleskan (lin atau obat gosok) pada bibir atas dengan cara dioleskan atau menggosoknya (*pro extende supra labrum*). Akar kayu manis ditumbuk untuk membuat bubuk yang disebut *liquiritae*, yang merupakan penambah rasa. Bahan aktif dalam *remedium cardinale* adalah *natrile salicylate* yang memiliki sifat antijamur dan antiseptik. Dibutuhkan sepuluh kali lebih banyak air atau alkohol untuk melarutkan satu gram natrium salisilat dibandingkan dengan satu gram natrium salisilat itu sendiri. Sedangkan *farinae liniet aqua* merupakan unsur minyak air yang jika digabungkan dengan bahan padat lainnya akan menghasilkan pembentukan massa pasta padat. Massa ini kemudian dapat digunakan (Gresswell, 1885).

6.10 Evaluasi Sediaan Semi Padat Secara Umum

Proses evaluasi sediaan semi padat pada hewan dan proses evaluasi sediaan semi padat pada manusia sebagian besar identik. Proses evaluasi dapat dibagi menjadi tiga kategori berbeda: evaluasi fisik, evaluasi kimia, dan evaluasi biologis. Masing-masing sub-langkah ini dijelaskan secara lebih rinci di bawah ini. Kadar dan stabilitas zat aktif merupakan komponen evaluasi kimia, sedangkan adanya cemaran mikroba merupakan komponen evaluasi biologi. Masing-masing komponen ini merupakan bagian dari evaluasi sifat fisik, kimia, dan biologi sediaan. Komponen khusus evaluasi ini sangat penting sehubungan dengan preparat steril serta preparat luka terbuka. Berikut ini adalah beberapa contoh umum dari berbagai jenis evaluasi fisik yang dilakukan: Melakukan Analisis Sifat Organoleptik Pengamatan sifat organoleptik dilakukan untuk mengevaluasi suatu sediaan dengan menggunakan kelima indera manusia untuk sampai pada kesimpulan mengenai kualitasnya secara keseluruhan. Menurut Septiani (2011), dasar pengamatan adalah mencatat setiap perubahan yang terjadi pada kenampakan, warna, atau bau sediaan (Martin dkk, 1993).

6.10.1 Evaluasi Homogenitas

Untuk mengetahui apakah sediaan setengah padat yang dibuat benar-benar homogen atau tidak maka dilakukan pengecekan homogenitas. Evaluasi dilakukan dengan bantuan dua lembar kaca yang berbeda. Setelah pengaplikasian beberapa preparat pada satu bagian slide, bagian slide yang tersisa kemudian direkatkan di atas bagian slide yang telah diberi preparat. Menurut Ditjen POM (1979), suatu sediaan harus memiliki komposisi yang konsisten dan tidak mengandung butiran kasar (Ditjen, 1979).

6.10.2 Evaluasi pH

Agar berhasil menyelesaikan tugas penentuan nilai pH sediaan, pH meter digunakan sebagai instrumen pilihan. Menurut Soeratri (2005), nilai pH untuk sediaan setengah padat yang berada dalam kisaran 4,5 hingga 6,5 dianggap bebas risiko (memenuhi persyaratan pH pada kulit) (Mariane dkk., 2022).

6.10.3 Evaluasi Viskositas

Saat menentukan tingkat kekentalan yang ada dalam suatu sediaan, konsistensi sediaan dievaluasi. Kekentalan yang tepat sangat diperlukan untuk sediaan semi padat karena konsistensi produk berpengaruh pada tingkat kenyamanan yang dialami pengguna saat menggunakannya. Saat menentukan tingkat viskositas suatu zat, viskometer adalah instrumen pilihan. Setelah preparat dimasukkan ke dalam gelas kaca, spindel ditempelkan padanya, dan selanjutnya diturunkan ke dalam sediaan hingga mencapai kedalaman maksimum yang telah ditentukan. Telah diputuskan sebelumnya seberapa sering pengukuran akan dilakukan. Analisis viskositas dilakukan setelah selang waktu tertentu selama penyimpanan pada suhu kamar dan 40°C (Marinda, 2012).

6.10.4 Evaluasi Daya Sebar

Selama pengujian yang dilakukan, kemampuan sediaan untuk dioleskan pada kulit hewan diupayakan agar memenuhi semua persyaratan. Persiapan menempati sekitar 1 gram ruang di celah antara dua gelas akrilik. Pada titik tertinggi, beban seberat sekitar 19

gram ditempatkan diatasnya, dan didiamkan selama satu menit sebelum diukur diameter penyebarannya. Proses ini diulang beberapa kali. Setelah itu ditambahkan beban lain seberat 20 gram, dan pada saat itu diukur diameter sebarannya. Proses ini akan berlanjut hingga beban maksimum mencapai berat yang lebih besar dari 99 gram. Hal selanjutnya yang perlu dilakukan adalah membuat grafik yang menggambarkan hubungan antara beban dengan daerah distribusi atau sebaran sediaan (Voigt, 1995).

6.10.5 Evaluasi Daya Lekat

Proses evaluasi digunakan untuk menentukan lama waktu yang diperlukan agar sediaan dapat melekat pada kulit hewan. Setelah menentukan luas permukaan salah satu benda kaca, sejumlah 0,25 gram sediaan diletakkan di atasnya, dan kemudian benda kaca lain diletakkan di atasnya. Proses ini diulang sampai keseluruhan sediaan telah tercakup. Setelah itu, benda yang terbuat dari kaca diamankan ke alat uji, dan diberi beban seberat satu kilogram selama lima menit. Setelah itu dilepas dengan beban delapan puluh gram, kemudian dibebani lagi dengan beban satu kilogram. Dicatat waktu yang diperlukan antara kedua kaca tersebut dapat terlepas (Anief, 1997).

6.10.6 Evaluasi Stabilitas (*Cycling test*)

Persiapan ditempatkan dalam freezer selama dua puluh empat jam pada suhu 4°C, dan kemudian dipindahkan ke oven yang telah dipanaskan sebelumnya hingga suhu 40°C selama dua puluh empat jam lagi (satu siklus). Setelah percobaan ini selesai selama total 6 siklus, atau selama total 12 hari, pemisahan fase akhirnya diamati (Marinda, 2012).

6.11 Evaluasi Khusus Sediaan Krim

6.11.1 Pengukuran Diameter Globul

Menentukan diameter gumpalan yang ada dalam sediaan krim secara rata-rata. Kami dapat menentukan diameter rata-rata globul dengan memanfaatkan mikroskop optik. Setelah diletakkan pada slide kaca, preparat krim diperiksa di bawah mikroskop dengan

perbesaran sepuluh kali setelah mikroskop diatur pada setting tertinggi. Dimungkinkan untuk menentukan diameter globul berdasarkan gambar yang diamati. Setelah uji *cycling test* selesai, waktu dan suhu dianalisis sehingga pengukuran rata-rata diameter globul dapat dilakukan (Martin dkk., 1993).

6.11.2 Penentuan Ukuran Droplet

Untuk menyelesaikan tugas menentukan ukuran tetesan sediaan krim, digunakan mikroskop. Ini dilakukan dengan melihat droplet di bawah mikroskop. Setelah itu, sediaan diletakkan di atas gelas objek, dan dilakukan analisis keberadaan tetesan fase, serta ukuran dan distribusinya (Ansel, 1989).

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. (1997). *Formulasi obat topikal dengan dasar penyakit kulit*. Gadjah Mada University Press.
- Anief, M. (2007). *Farmasetika Cetakan IV*. Gajah Madah University Press, Yogyakarta. Hal.
- Ansel, H. C. (1989). Pengantar bentuk sediaan farmasi edisi keempat. *UI-Press: Jakarta*, 300.
- Appelgren, L.-E. (2010). MEDICINAE VETERINARIAE. *Historia Medicinae Veterinariae*, 35, 2–35.
- Depkes, R. I. (1995). Farmakope indonesia edisi IV. *Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia*, 45.
- Ditjen, P. O. M. (1979). Farmakope Indonesia Edisi III. *DEPKES RI Jakarta*.
- Ferguson, N. M. (1961). *Physical Pharmacy (Martin, Alfred N.)*. ACS Publications.
- Gresswell, J. B. (1885). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. HK Lewis.
- Gunawan, I. (2019). FORMULASI DAN PEMBUATAN OBAT GOSOK (Linimentum) MINYAK JAHE (Oleum Zingiberis) DAN MINYAK SEREH (Oleum Citronellae). *Jurnal Analis Farmasi*, 4(1).

- Indonesia, P. R. (2009). Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan. *Jakarta (ID): Sekretariat Negara*.
- Lazuardi, M. (2020). *Bagian Khusus Ilmu Farmasi Veteriner Ed 1*. Airlangga University Press.
- Mariane, I., Jumadin, L., Hasan, H., Rahim, A., Fauziah, P. N., Endriyatno, N. C., Astari, C., Nugrahani, R. A. G., Putri, E. T., & Kalalo, M. J. (2022). *Dasar Ilmu Farmasi*. TOHAR MEDIA.
- Marinda, W. S. (2012). Formulasi dan uji stabilitas fisik gel liposom yang mengandung fraksinasi ekstrak metanol kulit manggis (*garcinia mangostana* L.) sebagai antioksidan. *Skripsi, Fakultas MIPA Program Studi Farmasi, Universitas Indonesia: Depok*.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1993). *Buku Farmasi Fisik Edisi Ke-tiga. Jilid 2. Terjemahan*. UI Press, Jakarta.
- Voigt, R. (1995). *Buku pelajaran teknologi farmasi*. UGM PRESS, Yogyakarta.

BAB 7

REGISTRASI SEDIAAN VETERINER

Oleh Vera Estefania Kaban

7.1 Pendahuluan

Pendaftaran adalah pencatatan atau pendaftaran menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (Pendaftaran, KBBI). Menurut dua definisi yang diberikan di atas, sistem registrasi adalah jaringan atau proses yang berinteraksi satu sama lain untuk memungkinkan pencatatan atau registrasi kelarutan produk obat, laju disolusi, stabilitas, dan mixability (Fatmawaty et al., 2015).

Agar konsumen puas dengan pelayanan yang diterima maka pelayanan kesehatan (medis) harus dipertahankan atau ditingkatkan mutunya sesuai dengan standar pelayanan yang berlaku. Pelayanan pada hakekatnya adalah upaya membantu dalam memenuhi kebutuhan orang lain dan dapat mendatangkan kebahagiaan sesuai dengan standar masyarakat. Keamanan penggunaan sediaan obat tidak hanya difokuskan untuk penggunaan pada manusia, akan tetapi juga kepada hewan sebagai makhluk hidup (Sitinjak, 2018).

Sediaan Farmasi Veteriner adalah bagian khusus ilmu farmasi yang mempelajari bentuk sediaan farmasi yang digunakan khusus kepada hewan. Sesuai dengan Peraturan Pemerintahan No. 3 Tahun 2017 Tentang Otoritas Veteriner khususnya penjaminan ketersediaan dan mutu obat hewan dan alat –alat kesehatan yang digunakan oleh hewan maka semua sediaan untuk hewan tersebut harus sudah teregistrasi akan menjamin mutu dan kualitas penggunaan dari sediaan veteriner (O'Driscoll et al., 2014).

Berdasarkan Peraturan Menteri Nomor 16 Tahun 2021 tentang Kajian Lapang dan Pengawasan Obat Hewan, obat hewan adalah sediaan yang digunakan untuk mengobati hewan, memperbaiki kerusakan pada hewan, mengobati gejala yang timbul pada hewan

dan mampu memodifikasi proses kimia dalam tubuh hewan yang meliputi biologic, farmakoseutika, premiks dan sediaan obat hewan alami.

Penyediaan obat hewan harus memiliki izin resmi dalam memproduksi obat hewan yang dikatakan dengan penyediaan obat hewan adalah serangkaian kegiatan yang ditujukan untuk pemenuhan kebutuhan hewan melalui produksi dalam negeri ataupun luar negeri. Setiap pemasok kebutuhan hewan baik pangan dan obat – obatan semuanya harus memenuhi persyaratan uji dan izin edar yang diaturkan dalam Peraturan Pemerintahan. Saat ini pemenuhan syarat izin dilakukan secara online melalui sistem OSS (*Online Single Submission*) yang merupakan sistem elektronik terintegrasi yang dikelola dan diselenggarakan oleh Lembaga OSS untuk penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko. Setiap instansi yang menyediakan atau memproduksi obat hewan harus memiliki nomor pendaftaran sediaan farmasi yang digunakan khusus bagi hewan merupakan keterangan yang berisi mengenai gabungan antara huruf dan angka yang menerangkan identitas Obat Hewan, yang berfungsi sebagai tanda keabsahan dan legalitas Obat Hewan yang dapat diedarkan dan dipasarkan serta sudah dapat digunakan (Hardee & Baggot, 2021).

Organisasi Dunia untuk Kesehatan Hewan (OIE), melalui Sekretariatnya untuk Registrasi Kit Diagnostik (OIE SRDK), mengelola 'Daftar diagnostic kit yang disertifikasi oleh OIE sebagai yang divalidasi sesuai dengan tujuan pendataan sediaan veteriner. Sistem pendaftaran didasarkan pada standar yang diterima secara internasional yang telah didukung oleh Anggota OIE, dan diterbitkan dalam Manual Diagnostik OIE Tes dan Vaksin untuk Hewan Darat dan Manual Diagnostik OIE Tes untuk Hewan Akuatik. Daftar OIE dimaksudkan untuk menyediakan kit potensial pengguna dan pejabat pengatur dengan sumber informasi yang komprehensif tentang Kit yang terdaftar OIE, termasuk ringkasan karakteristik kinerjanya dan kebugaran keseluruhan untuk tujuan yang dimaksudkan (Gifford et al., 2021).

7.2 Tahapan Registrasi Sediaan Veteriner

Tahapan registrasi sediaan veteriner dibagi dalam 2 kategori besar yaitu tahapan apabila produk yang dihasilkan berasal dari dalam negeri dan produk veteriner yang berasal dari luar negeri.

7.2.1 Persyaratan Bahan Baku

Adapun persyaratan bahan baku yang harus dipenuhi untuk pengiriman bahan baku baik kedalam maupun keluar negeri harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

1. Apabila bahan baku untuk formulasi sediaan veteriner berasal dari luar negeri (diimport ke Indonesia) maka bahan baku tersebut harus memiliki *Invoice/Purchase* dan *CoA (Certificate of Analysis)*.
2. Apabila bahan baku untuk formulasi sediaan veteriner negara asal berbeda dengan negara tempat produksi maka bahan baku tersebut harus memiliki *Invoice/Purchase* dan *CoA (Certificate of Analysis)*.
3. Negara dengan industri yang memproduksi sediaan veteriner harus memiliki Nomor Pendaftaran Obat Hewan, Lembar Data Keselamatan Bahan (*Material Safety Data Sheet/MDDS*).
4. Untuk bahan baku dengan kandungan khusus seperti adanya probiotik, enzim dan gabungan enzim, kandungan asam amino dan bahan baku sediaan biologic harus melampirkan *Certificate of NonGMO* yang disahkan oleh negara asal bahan baku dengan melampirkan sertifikat *Veterinary Health Certificate (VHC)* yang diterbitkan oleh otoritas negara yang berwenang. Sumber : (Lazuardi, 2020).

7.2.2 Persyaratan Produk Obat Jadi

Adapun yang menjadi persyaratan dari produk jadi obat hewan adalah :

1. Produk jadi obat hewan yang ingin masuk kedalam suatu instansi perusahaan yang ingin diedarkan atau dipasarkan

kepada masyarakat harus memiliki *Invoice/proforma invoice/purchase invoice* Sertifikat analisis (*Certificate of Analysis/CoA*), surat keterangan asal (*Certificate of Origin/CoC*)

2. Surat keputusan harus diajukan kepada pemilik nomor registrasi obat hewan Veterinary Health Certificate (VHC) yang dikeluarkan oleh pejabat yang berwenang di negara asal sebelum barang obat jadi dapat diimpor jika negara asal pengimpor berbeda dengan negara pembuat.
3. Untuk produk jadi Sediaan Biological, enzim probiotik dan asam amino harus memiliki sertifikat GMO.

Sumber : (Lazuardi, 2020)

7.3 Tata Cara dan Sistem Mekanisme Registrasi

Tahapa awal untuk melakukan pendaftaran sediaan veteriner adalah penetapan dan penyerahan Nomor Pendaftaran Obat Hewan adalah :

1. Langkah dimana kode registrasi ditentukan. Sebelum Direktur Kesehatan Hewan menerbitkan Keputusan Direktur Peternakan tentang Penerbitan Nomor Registrasi, pemohon harus menyelesaikan tahap ini, yaitu dengan memberikan hardcopy sertifikat dari MMPMSOH kepada Direktorat Kesehatan Hewan..
2. Obat hewan yang sudah memenuhi persyaratan teknis penilaian pendaftaran selanjutnya memasukkan tahapan aktivasi penilaian sediaan veteriner.

Tata cara dan sistem mekanisme untuk mengaktivasi dan registrasi permohonan untuk sediaan veteriner adalah sebagai berikut :

1. Melakukan aktivasi (Registrasi) secara online Permohonan yang telah memiliki izin usaha obat hewan yang dibuktikan dengan melampirkan nomor pendaftaran izin produksi obat hewan.
2. Melakukan pengajuan Permohonan Izin Pemasukkan dalam pembuatan obat hewan.

Tata cara memperoleh Izin Impor dan Ekspor Obat Hewan:

Untuk memenuhi komitmen kepada Dirjen Peternakan dan Kesehatan Hewan, pemohon yang telah memiliki izin usaha produksi obat hewan/hewan harus mengajukan permohonan melalui Kepala Pusat PVTTP. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan bekerja sama dengan Pusat PVTTP untuk memproses dokumen terkait pemenuhan komitmen. Direktorat Jenderal Kesehatan Hewan dan Peternakan.

3. Selambat-lambatnya 30 (tiga puluh) hari setelah pemohon mengkomunikasikan penyelesaian komitmen pemasukan obat hewan. Selambat-lambatnya 3 (tiga) jam setelah pemohon menyampaikan kelengkapan komitmen yang diperlukan untuk penerbitan obat hewan.
4. Komite Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan melakukan evaluasi kemudian memberikan persetujuan atau penolakan yang akan dilakukan oleh Pusat PVTTP melakukan notifikasi ke sistem.
5. Apabila dilakukan penolakan langkah yang dilakukan adalah perbaikan pemenuhan komitmen.
6. Jika ada kesenjangan dalam pemenuhan data di, perbaikan terhadap pemenuhan komitmen ditolak. Jika pemohon tidak memenuhi kesepakatan mereka, penolakan dilakukan secara permanen. Pemohon dapat mengajukan pembaruan pemenuhan komitmen setelah pemberitahuan penolakan untuk menyelesaikan komitmen untuk diperbaiki. Pemohon dapat mengajukan kembali penyelesaian komitmen jika terjadi penolakan permanen.
7. Setelah pemberitahuan persetujuan, Badan OSS memberikan izin impor dan ekspor obat hewan yang efektif bersama dengan pejabat persetujuan.

Sumber : Peraturan Menteri Pertanian Nomor 40 Tahun 2020.

7.4 Sediaan Veteriner

Registrasi adalah prosedur pendaftaran dan proses evaluasi penggunaan obat untuk mendapatkan izin edar. Proses registrasi

pendaftaran sediaan veteriner ditujukan untuk memudahkan penanganan dan pengendalian sediaan farmasi veteriner. Di Indonesia sendiri yang bertugas mengendalikan sediaan veteriner adalah BBPMSOH atau yang disebut dengan Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikat Obat Hewan (LeBlanc et al., 2021).

Sediaan veteriner termaksud juga sediaan vaksin yang saat ini sangat mulai dikembangkan oleh dunia kedokteran hewan. Vaksin yang akan digunakan oleh hewan sebenarnya juga harus diregistrasi untuk memastikan bahwa sediaan yang akan digunakan untuk hewan.

DAFTAR PUSTAKA

- Fatmawaty, A., Nisa, M., & Rezki, R. (2015). *Teknologi Sediaan Farmasi*. Deepublish.
- Gifford, G., Szabo, M., Hibbard, R., Mateo, D., Colling, A., Gardner, I., & Erlacher Vindel, E. (2021). Validation, certification and registration of veterinary diagnostic test kits by the World Organisation for Animal Health Secretariat for Registration of Diagnostic Kits. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 40(1), 173–188.
- Hardee, G. E., & Baggot, J. D. (2021). *Development and formulation of veterinary dosage forms*. CRC Press.
- Lazuardi, M. (2020). *Bagian Khusus Ilmu Farmasi Veteriner Ed 1*. Airlangga University Press.
- LeBlanc, A. K., Atherton, M., Bentley, R. T., Boudreau, C. E., Burton, J. H., Curran, K. M., Dow, S., Giuffrida, M. A., Kellihan, H. B., & Mason, N. J. (2021). Veterinary cooperative oncology group—Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 311–352.
- O'Driscoll, N. H., Juwah, C., Labovitiadi, O., & Lamb, A. J. (2014). Veterinary pharmacy within the United Kingdom: Review of current practice and education. *Pharmacy Education*, 14.
- Sitinjak, T. T. (2018). *Analisis Pemidanaan Pelaku Tindak Pidana Pengedar Sediaan Farmasi Yang tidak Memiliki Izin Edar (Studi Putusan Nomor: 235/Pid. Sus/2017/PN. Plj)*.

BAB 8

KARAKTERISTIK BSO TERKAIT SIFAT FARMAKOKINETIK

Oleh Iksen, S.Farm., M.Si., Ph.D.

8.1 Pendahuluan

Bentuk sediaan obat umumnya terdiri atas sediaan padat, semipadat dan cair. Fakta bahwa bentuk sediaan obat dapat mempengaruhi bioavailabilitas/farmakokinetik suatu obat dapat sangat dipengaruhi oleh keadaan fisik dan bentuk sediaan obat. Faktor formulasi dapat mengubah secara signifikan onset, intensitas, dan durasi respon pasien, insiden dan intensitas efek samping, serta stabilitas produk. Tujuan dari bab ini adalah untuk menyajikan gambaran tentang faktor-faktor fisik sediaan obat yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas bersama dengan contoh spesifik. Sangat jarang suatu obat dapat diberikan dalam bentuk tunggal tanpa bahan tambahan yang digunakan sebagai terapi. Semua jenis obat yang diberikan biasanya harus dikelola dalam bentuk sediaan farmasi dan produk obat inilah yang diresepkan dan dibagikan kepada pasien.

Produk obat harus memadai dalam aspek stabilitas, bioavailabilitas lengkap, komposisinya seragam, tahan lama, dan pengemasan yang ketat. Semua faktor tersebut merupakan syarat-syarat suatu obat dapat dipasarkan, namun hanya faktor-faktor yang berhubungan dengan bioavailabilitas yang akan dibahas lebih lanjut. Semua jenis bentuk sediaan obat harus memiliki efek secara farmakologis. Pemahaman mekanistik umum tentang dasar bentuk sediaan obat ini sangat penting untuk merancang produk obat yang kuat. Bab ini berfokus pada bentuk sediaan obat yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Se jauh mana bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh bentuk sediaan obat ini akan bervariasi berdasarkan kasus per kasus tergantung pada faktor-faktor seperti

potensi dan dosis obat, jendela terapi, tempat penyerapan, faktor pembatas kecepatan dalam penyerapan obat (misalnya, permeabilitas atau kelarutan terbatas), atau apakah metabolisme obat, penghabisan, kompleksasi, atau degradasi di tempat penyerapan berperan dalam menentukan bioavailabilitasnya. Meskipun demikian, pemahaman bentuk sediaan obat dan dampaknya terhadap pelepasan dan penyerapan obat dapat membantu mengembangkan formulasi yang menunjukkan bioavailabilitas obat yang optimal.

8.2 Definisi Farmakokinetik

Farmakokinetik menjelaskan bagaimana tubuh berinteraksi dan memengaruhi xenobiotik / bahan kimia tertentu setelah pemberian melalui mekanisme penyerapan dan distribusi, seperti serta perubahan metabolisme zat dalam tubuh, dan efek dan rute ekskresi obat dan metabolitnya (Loucks et al., 2015). Setelah obat dilepaskan dari bentuk sediaanannya, obat tersebut diserap ke dalam jaringan sekitar, tubuh, atau keduanya. Empat parameter utama yang umumnya diperiksa oleh bidang ini meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) (Fan dan de Lannoy, 2014). Gambaran distribusi dan eliminasi obat sering disebut disposisi obat. Karakterisasi disposisi obat merupakan prasyarat penting untuk penentuan atau modifikasi rejimen dosis untuk individu dan kelompok pasien (Lüpfert dan Reichel, 2005). Menggunakan pemahaman tentang proses-proses ini memungkinkan para praktisi untuk lebih fleksibilitas dalam meresepkan dan memberikan obat-obatan yang akan memberikan manfaat terbesar dengan risiko terendah dan memungkinkan mereka melakukan penyesuaian seperlunya, mengingat beragam fisiologi dan gaya hidup pasien.

8.2.1 Absorpsi

Absorpsi adalah proses membawa obat dari bentuk sediaan obat, misalnya tablet, kapsul, ke dalam sirkulasi sistemik. Penyerapan mempengaruhi kecepatan dan konsentrasi di mana obat dapat tiba di lokasi efek yang diinginkan, misalnya plasma (Fan

dan de Lannoy, 2014).. Ada banyak kemungkinan metode pemberian obat, termasuk tetapi tidak terbatas pada oral, intravena, intramuskular, intratekal, subkutan, bukal, rektal, vagina, okular (mata), otik (telinga), inhalasi, nebulisasi, dan transdermal. Masing-masing metode tersebut memiliki karakteristik penyerapan, kelebihan, dan kekurangannya sendiri. Proses absorpsi juga sering meliputi pembebasan, atau proses pelepasan obat dari bentuk sediaan obatnya. Ini sangat penting dalam kasus obat oral (Fan dan de Lannoy, 2014). Misalnya, obat oral mungkin dapat tertunda di kerongkongan selama berjam-jam setelah diminum sehingga dapat berakibat pada tertundanya efek obat atau bahkan menyebabkan kerusakan mukosa. Begitu berada di perut, pH rendah mungkin mulai bereaksi secara kimiawi dengan obat-obat ini bahkan sebelum mereka sampai di sirkulasi sistemik (Lin dan Wong, 2017).

8.2.2 Distribusi

Distribusi menggambarkan bagaimana suatu zat tersebar ke seluruh tubuh maupun pengeluaran obat yang tidak termetabolisme saat bergerak melalui darah dan jaringan tubuh (Loucks et al., 2015). Khasiat atau toksisitas suatu obat bergantung pada distribusi di jaringan tertentu dan sebagian menjelaskan kurangnya korelasi antara kadar plasma dan efek yang terlihat (Zhang et al., 2019). Berdasarkan struktur molekulnya, obat memiliki distribusi yang bervariasi di berbagai jenis jaringan seperti lemak, otot, dan otak (Reichel dan Lienau, 2016). Tidak seperti jaringan lain, otak dan testis adalah unik, karena mengandung penghalang membran yang membuat obat secara signifikan kurang rentan terhadap distribusi. Parameter distribusi bervariasi berdasarkan sifat biokimia obat serta fisiologi individu yang meminum obat tersebut. Dalam pengertian yang paling sederhana, distribusi dapat dipengaruhi oleh dua faktor utama: difusi dan konveksi. Faktor-faktor ini dapat dipengaruhi oleh polaritas, ukuran, atau kemampuan pengikatan obat, status cairan pasien (hidrasi dan konsentrasi protein), atau tubuh individu (Zhang et al., 2019). Tujuan distribusi adalah untuk mencapai apa yang dikenal sebagai konsentrasi obat yang efektif, yakni konsentrasi obat pada situs reseptor yang ditargetkannya. Agar suatu obat efektif, obat harus mencapai tujuan kompartemen

yang ditentukan, dapat dijelaskan dengan volume distribusi yang tepat, dan tidak terikat protein (Smith et al, 2015).

8.2.3 Metabolisme

Metabolisme adalah pengolahan obat oleh tubuh menjadi senyawa selanjutnya (Kumar dan Surapaneni, 2001). Metabolisme sering digunakan untuk mengubah obat menjadi zat yang lebih larut dalam air yang akan diekskresikan oleh ginjal atau, dalam kasus pemberian prodrug seperti kodein, metabolisme mungkin diperlukan untuk mengubah obat menjadi metabolit aktif (Ferreira dan Andricopulo, 2019). Strategi metabolisme yang berbeda dapat terjadi di beberapa area di seluruh tubuh, seperti saluran pencernaan, kulit, plasma, ginjal, atau paru-paru, tetapi sebagian besar metabolisme melalui reaksi fase I (CYP450) dan fase II (*UDP-glucuronosyltransferases* atau UGT) di hati (Almazroo, Miah, dan Venkataramanan, 2017). Reaksi fase I umumnya mengubah zat menjadi metabolit polar melalui oksidasi yang memungkinkan terjadinya reaksi konjugasi Fase II merupakan fase yang paling umum dimana proses ini menonaktifkan obat, mengubahnya menjadi metabolit yang lebih hidrofilik, dan membiarkannya diekskresikan dalam urin atau empedu pasien (Almazroo, Miah, dan Venkataramanan, 2017).

8.2.4 Ekskresi

Ekskresi adalah proses dimana obat dikeluarkan dari tubuh. Ginjal merupakan organ yang paling sering melakukan ekskresi, tetapi untuk obat-obatan tertentu dapat melalui paru-paru, kulit, atau saluran cerna. Di ginjal, obat dapat dibersihkan dengan filtrasi pasif di glomerulus atau sekresi di tubulus (Sharifi dan Ghafourian, 2014). Salah satu parameter utama dalam ekskresi adalah clearance. *Clearance* dapat didefinisikan sebagai rasio laju eliminasi obat terhadap konsentrasi obat dalam plasma. Hal ini dipengaruhi oleh obat, aliran darah, dan status organ (biasanya ginjal) pasien (Kaboudi dan Shayanfar, 2022). Dalam organ yang sempurna, di mana darah akan dibersihkan sepenuhnya dari obat-obatan, *clearance* akan dibatasi oleh keseluruhan aliran darah melalui organ.

Pemahaman tentang *clearance* memungkinkan praktisi untuk menghitung tingkat dosis obat yang tepat. Dosis pemeliharaan idealnya menggantikan jumlah obat yang dihilangkan sejak pemberian sebelumnya (Kaboudi dan Shayanfar, 2022).

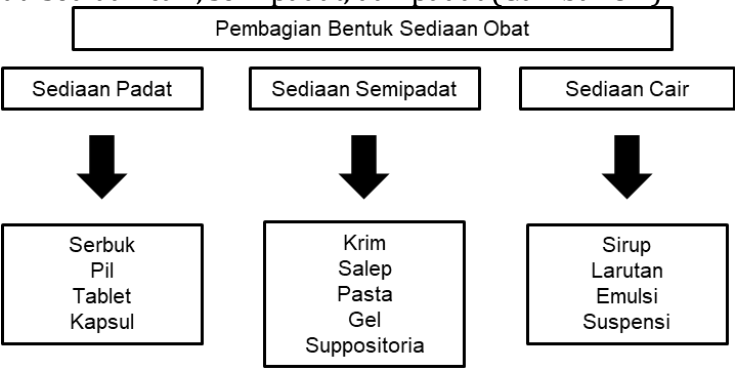
8.3 Bentuk Sediaan Obat

Beragam bentuk sediaan obat telah dikembangkan untuk perawatan dan kesejahteraan hewan. Pengembangan bentuk sediaan mengacu pada prinsip ilmu biofarmasi, yang mengintegrasikan pemahaman tentang formulasi, disolusi, stabilitas, dan pelepasan terkendali (farmasi); absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME; farmakokinetik, atau PK); hubungan konsentrasi-efek dan interaksi obat-reseptor (farmakodinamik, atau PD); dan pengobatan keadaan penyakit (terapi). Biasanya, bentuk sediaan diformulasikan dengan kombinasi bahan aktif dan satu atau lebih eksipien. Bentuk sediaan yang dihasilkan menentukan rute pemberian dan efikasi klinis dan keamanan obat (van der Merwe et al., 2022). Optimalisasi dosis obat juga penting untuk mencapai efikasi dan keamanan klinis. Strategi penghantaran obat untuk formulasi veteriner diperumit oleh keragaman spesies dan breed yang dirawat, rentang ukuran tubuh yang luas, praktik peternakan yang berbeda, variasi musiman, kendala biaya yang terkait dengan nilai hewan yang dirawat, residu yang bertahan dalam makanan dan serat, dan kenyamanan, di antara faktor-faktor lainnya.

Pemberian dosis yang tepat merupakan salah satu parameter yang sangat penting saat memberikan obat (Tyson et al., 2020). Dosis adalah sejumlah obat tertentu yang diminum kapan saja. Istilah dosis dan dosis sering digunakan secara bergantian. Dosis adalah seberapa sering atau cara meminum sejumlah obat (Tyson et al., 2020). Bentuk sediaan obat mendefinisikan bentuk sediaan sebagai mekanisme dimana dosis obat diberikan ke area tubuh yang diperlukan sedemikian rupa sehingga memberikan hasil yang maksimal dan sebaik mungkin serta efek samping yang minimal (Adepu dan Ramakrishna, 2021). Jenis-jenis bentuk sediaan obat secara fisik dapat dibagi menjadi sediaan padat, sediaan semipadat, dan sediaan cair. Secara umum, pemberian berbagai bentuk sediaan

obat dapat melalui berbagai rute. Rute oral sering digunakan untuk memberikan obat kepada hewan baik secara terpisah atau dicampur dengan makanan. Pada anjing dan kucing, tablet, kapsul, larutan, dan suspensi diberikan secara peroral; pasta juga dioleskan ke kaki depan kucing, dari mana mereka dijilat dan dicerna. Pada kuda, larutan dan suspensi diberikan melalui tabung nasogastrik, pasta dioleskan di bagian belakang mulut dengan jarum suntik dosis oral, dan butiran ditambahkan ke ransum untuk ditelan. Pada sapi, babi, dan unggas, rute pemberian oral adalah yang paling banyak digunakan. Formulasi berkisar dari premix dan aditif air minum hingga licks, pasta, drenches, tablet, kapsul, dan bolus.

Bentuk sediaan oral biasanya ditujukan untuk efek sistemik akibat penyerapan obat dari saluran pencernaan. Namun, beberapa suspensi oral (misalnya kaolin) dimaksudkan untuk menghasilkan efek lokal, dan ini tidak diserap (Anadón, 2016). Kerugian dari rute pemberian oral termasuk onset kerja yang relatif lambat, kemungkinan penyerapan yang tidak teratur, penghancuran obat yang labil asam di lambung, dan ketidakcocokan rute ini untuk banyak obat dengan berat molekul tinggi. Bentuk sediaan oral memerlukan formulasi farmasi yang cermat. Bentuk sediaan oral meliputi sediaan cair, semipadat, dan padat (Gambar 8.1).



Gambar 8.1 Skema pembagian bentuk sediaan obat.

Serbuk adalah formulasi di mana bubuk obat dicampur dengan eksipien bubuk lainnya untuk menghasilkan produk akhir untuk pemberian oral. Bubuk memiliki stabilitas kimia yang lebih baik

daripada cairan dan larut lebih cepat daripada tablet atau kapsul karena disintegrasi tidak menjadi masalah. Oleh karena itu, jika penyerapan dibatasi oleh laju disolusi obat, obat diserap lebih cepat. Rasa yang tidak enak dapat lebih terasa pada bubuk dibandingkan dengan bentuk sediaan lain dan dapat menjadi perhatian khusus pada bubuk yang diumpankan, menyebabkan konsumsi bervariasi dari obat tersebut. dosis yang diinginkan. Selain itu, hewan yang sakit sering makan lebih sedikit dan karena itu tidak dapat diobati dengan formulasi bubuk dalam pakan.

Bubuk obat pada prinsipnya digunakan sebagai profilaksis dalam pakan atau diformulasikan sebagai bubuk larut untuk ditambahkan ke air minum atau pengganti susu. Serbuk juga telah diformulasikan dengan zat pengemulsi untuk memudahkan pemberiannya sebagai cairan basah (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Kapsul adalah bentuk sediaan oral yang biasanya terbuat dari gelatin dan diisi dengan bahan aktif dan eksipien. Tersedia dua jenis kapsul yang umum: kapsul gelatin keras untuk formulasi isian padat, dan kapsul gelatin lunak untuk formulasi isian cair atau semipadat. Kapsul gelatin lunak cocok untuk memformulasi obat dengan kelarutan air yang buruk karena memungkinkan pelepasan dan penyerapan obat yang baik oleh saluran pencernaan. Kapsul gelatin seringkali lebih mahal daripada tablet, tetapi memiliki beberapa keuntungan. Misalnya, ukuran partikel jarang diubah selama pembuatan kapsul, dan kapsul menutupi rasa dan bau bahan aktif serta melindungi bahan *photolabile* (bahan yang tidak tahan terhadap cahaya) (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Tablet terdiri dari satu atau lebih bahan aktif dan banyak eksipien. Ini mungkin tablet konvensional yang ditelan utuh, tablet kunyah, atau tablet pelepasan modifikasi (ini biasanya disebut sebagai "bolus pelepasan modifikasi" bila ukuran unitnya besar). Tablet konvensional dan kunyah digunakan untuk memberikan obat pada anjing dan kucing, sedangkan bolus lepas-modifikasi diberikan pada sapi, domba, dan kambing. Stabilitas fisik dan kimia tablet umumnya lebih baik daripada bentuk sediaan cair. Kerugian utama dari tablet adalah onset kerja yang relatif lambat karena harus masuk ke usus dan kemudian hancur dan larut sebelum diserap

melintasi dinding usus, bioavailabilitas obat yang larut dalam air buruk atau obat yang sulit diserap rendah, dan beberapa obat dapat menyebabkan iritasi lokal pada mukosa saluran pencernaan (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Krim adalah emulsi setengah padat yang diformulasikan untuk aplikasi pada kulit atau selaput lendir. Diameter droplet dalam emulsi topikal umumnya berkisar antara 0,1 hingga 100 mcm. Emulsi krim biasanya minyak dalam air, tetapi mungkin juga air dalam minyak. Emulsi minyak dalam air dengan mudah menggosok ke dalam kulit (oleh karena itu istilah krim "menghilang"), dan dihilangkan dengan menjilat dan mencuci. Sebagai perbandingan, emulsi air dalam minyak bersifat emolien dan membersihkan. Emulsi air dalam minyak juga kurang berminyak dan lebih mudah menyebar daripada salep, dan menenangkan kulit yang meradang karena air dalam formulasinya menguap (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Salep adalah sediaan setengah padat berminyak yang mengandung obat terlarut atau terdispersi. Berbagai basis salep digunakan, termasuk hidrokarbon, minyak nabati, silikon, basis penyerapan yang terdiri dari campuran hidrokarbon dan lanolin, basis pengemulsi yang terdiri dari campuran hidrokarbon dan zat pengemulsi, dan basis yang larut dalam air. Basis salep mempengaruhi bioavailabilitas obat topikal melalui dua mekanisme. Pertama, sifat oklusifnya bertanggung jawab untuk menghidrasi stratum korneum, yang meningkatkan aliran obat ke seluruh kulit. Kedua, mereka mempengaruhi disolusi obat dalam salep dan partisi obat dari salep ke dalam kulit. Salep adalah emolien yang efektif karena sifat oklusifnya. Mereka diindikasikan untuk lesi kering kronis dan dikontraindikasikan pada lesi eksudatif (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Pasta adalah semipadat dua komponen dimana obat didispersikan sebagai bubuk dalam basis berair atau berlemak. Pembawa yang mengandung obat dapat berupa air; cairan polihidroksi seperti gliserin, propilen glikol, atau polietilen glikol; minyak sayur; atau minyak mineral. Eksipien formulasi lainnya

termasuk bahan pengental, kosolven, adsorben, humektan, dan pengawet.

Zat pengental dapat berupa bahan alami seperti akasia atau tragakan, atau turunan sintetik atau yang dimodifikasi secara kimia seperti xanthan gum atau hidroksipropil metilselulosa. Tingkat kekompakan, plastisitas, dan kemampuan jarum suntik pasta dikaitkan dengan zat pengental. Mungkin perlu untuk memasukkan *cosolvent* untuk meningkatkan kelarutan obat. Pasta adalah bentuk sediaan yang populer untuk merawat kucing dan kuda dan dapat diberikan dengan mudah dan aman oleh pemiliknya (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Gel adalah larutan encer, semipadat, dan tidak berminyak. Sifat semipadat disebabkan oleh struktur kontinyu yang diberikan polimer ke cairan hidrofilik. Polimer yang digunakan meliputi gom alam seperti tragakan, pektin, dan agar; bahan semisintetik seperti metilselulosa, hidroksimetilselulosa, dan karboksimetilselulosa; dan polimer sintetik. Obat-obatan umumnya dilepaskan dengan baik dari gel, yang mudah dicuci karena pencampuran airnya (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Supositoria adalah suatu bentuk obat yang terkandung dalam sepotong kecil bahan padat, seperti mentega kakao atau gliserin, yang meleleh pada suhu tubuh. Supositoria dimasukkan ke dalam rektum, vagina, atau uretra dan obatnya diserap ke dalam aliran darah. Supositoria terkadang digunakan untuk memberikan obat kepada hewan peliharaan yang muntah, sembelit, atau kesulitan menelan (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Sirup adalah larutan gula pekat atau pengganti gula dengan atau tanpa bahan penyedap dan obat yang larut dalam air. Sukrosa adalah gula yang paling sering digunakan, dan sirup biasanya mengandung 60%–80%. Sirup juga dapat mengandung kosolven, zat pelarut, pengental, atau penstabil. Sirup yang tidak mengandung obat digunakan sebagai kendaraan untuk obat yang larut dalam air. Molase adalah sirup yang biasa digunakan yang membuat obat lebih enak untuk kuda (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Larutan adalah campuran dari dua atau lebih komponen yang membentuk fase tunggal yang homogen hingga ke tingkat molekuler. Solusi menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan

bentuk sediaan lainnya. Dibandingkan dengan bentuk sediaan padat, larutan diserap lebih cepat dan umumnya menyebabkan lebih sedikit iritasi pada mukosa GI. Selain itu, pemisahan fasa pada penyimpanan tidak menjadi perhatian dengan solusi, karena mungkin untuk suspensi dan emulsi.

Kerugian dari solusi termasuk potensi kontaminasi mikroba dan hidrolisis dalam larutan berair dari bahan aktif yang rentan. Selain itu, rasa beberapa obat lebih tidak enak saat dilarutkan. Berbagai aditif digunakan dalam perumusan larutan oral, termasuk buffer, rasa, antioksidan, dan pengawet. Larutan oral menyediakan sarana yang nyaman untuk pemberian obat pada neonatus dan hewan muda (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

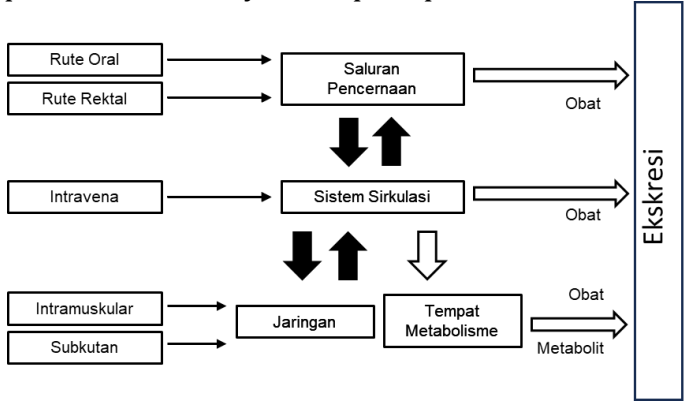
Emulsi adalah suatu sistem yang terdiri dari dua fase cair yang tidak dapat bercampur, salah satunya terdispersi ke fase lainnya dalam bentuk tetesan halus; diameter tetesan umumnya berkisar antara 0,1 hingga 100 mcm. Dua fase emulsi adalah fase terdispersi dan fase kontinyu. Emulsi secara inheren tidak stabil dan distabilkan melalui penggunaan zat pengemulsi, yang mencegah penggabungan tetesan yang terdispersi. Aditif lainnya termasuk buffer, antioksidan, dan pengawet. Emulsi untuk pemberian oral biasanya minyak (bahan aktif) dalam air, dan memfasilitasi pemberian zat berminyak seperti minyak jarak atau parafin cair dalam bentuk yang lebih enak (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

Suspensi adalah dispersi kasar partikel obat yang tidak larut, umumnya dengan diameter > 1 mcm, dalam media cair (biasanya berair). Ukuran partikel merupakan penentu penting dari laju disolusi dan bioavailabilitas obat dalam suspensi. Rasa sebagian besar obat kurang terlihat dalam suspensi daripada dalam larutan karena obat kurang larut dalam suspensi. Suspensi berguna untuk pemberian obat yang tidak larut atau sulit larut atau bila diperlukan adanya bentuk bahan yang terbagi halus dalam saluran GI. Contoh yang terakhir adalah pengobatan kembung berbusa dengan dimetil polisiloksan, yang bergantung pada dispersi silika yang terbagi halus di dalam perut hewan ruminansia. Selain eksipien yang dijelaskan untuk larutan, suspensi termasuk surfaktan dan zat pengental. Surfaktan membasahi partikel padat, sehingga memastikan partikel

menyebar dengan mudah ke seluruh cairan. Zat pengental menurunkan kecepatan partikel mengendap di dasar wadah (Allen, Popovich, dan Ansel, 2011).

8.4 Dampak BSO Terhadap Farmakokinetik Obat

Beragam bentuk sediaan obat telah dikembangkan untuk perawatan dan kesejahteraan hewan. Pengembangan bentuk sediaan juga tergantung pada aspek farmakokinetik terhadap obat yang bersangkutan (Glassman dan Muzykantov, 2019). Ada obat yang sukar larut dalam air, tidak stabil pada pH saluran pencernaan, ukuran molecular yang terlalu besar sehingga sulit diabsorpsi oleh saluran pencernaan sehingga pertimbangan bentuk sediaan obat sangat penting (Glassman dan Muzykantov, 2019). Secara umum, berbagai bentuk sediaan obat paling sering diberikan melalui rute oral dan intravena, walaupun berbagai rute selain oral dan intravena juga digunakan. Rute pengiriman ekstrasvaskular, terutama dosis oral, merupakan cara pemberian obat yang penting dan populer. Gambar 8.2 dapat meringkas berbagai rute pemberian obat serta proses absorpsinya sampai proses penyerapan obat. Tidak seperti pemberian intravena, di mana obat disuntikkan langsung ke sirkulasi umum sehingga mencapai 100% bioavaibilitas pada pasien, model farmakokinetik setelah pemberian obat ekstrasvaskular harus mempertimbangkan penyerapan obat dari tempat pemberian, misalnya usus, paru-paru, dll.



Gambar 8.2 Skema penyerapan obat berbagai rute dan aspek farmakokinetiknya.

Absorpsi obat dari system pencernaan atau tempat ekstrasvaskular lainnya bergantung pada (1) sifat fisikokimia obat dan lingkungan di usus kecil, (2) bentuk sediaan yang digunakan, dan (3) anatomi dan fisiologi. dari situs penyerapan, seperti luas permukaan saluran pencernaan, laju pengosongan lambung, mobilitas saluran pencernaan, dan aliran darah ke situs penyerapan. Pengiriman obat ekstrasvaskular lebih rumit oleh variabel di tempat penyerapan, termasuk kemungkinan degradasi obat dan perbedaan antar dan intrapatient yang signifikan dalam tingkat dan tingkat penyerapan (Lin dan Wong, 2017). Sebagai contoh, ukuran partikel sangat mempengaruhi kecepatan proses penyerapan suatu obat. Obat padat seperti serbuk, pil, kapsul dan tablet memiliki karakteristik penyerapan. Obat dengan ukuran partikel yang lebih kecil seperti serbuk memiliki proses disolusi yang lebih cepat dalam cairan saluran pencernaan, sehingga proses absorpsi berjalan dalam waktu yang lebih singkat sehingga onset dan efikasi obat dapat didapatkan dalam waktu yang lebih cepat (Hurst et al., 2007). Dibandingkan dengan obat padat, obat cair memiliki kelebihan yakni dapat menghindari proses disolusi, ataupun dapat langsung memberikan hasil seperti obat-obat intravena. Adapun obat semipadat, harus melalui proses absorpsi melalui permukaan kulit sebelum disebarkan melalui pembuluh darah (Tian et al., 2021). Walau demikian, kedua bentuk sediaan obat padat dan cair (kecuali injeksi intravena) juga mengalami efek lintas pertama obat yakni suatu fenomena di mana obat dimetabolisme di lokasi tertentu dalam tubuh yang mengakibatkan berkurangnya konsentrasi obat aktif saat mencapai tempat kerjanya atau sirkulasi sistemik (Klotz, 2009).

Banyak obat berinteraksi dengan protein plasma atau jaringan atau dengan makromolekul lain, seperti melanin dan DNA, untuk membentuk kompleks obat-makromolekul. Pembentukan kompleks obat-protein sering dinamakan pengikatan obat-protein. Pengikatan obat-protein dapat berupa proses reversibel atau ireversibel (Yang, Zhang, dan Liang, 2014). Pengikatan obat-protein yang ireversibel biasanya merupakan hasil dari aktivasi kimia obat, yang kemudian

melekat kuat pada protein atau makromolekul melalui ikatan kimia kovalen. Pengikatan obat ireversibel menyebabkan jenis toksisitas obat tertentu yang dapat terjadi dalam jangka waktu lama, seperti dalam kasus karsinogenesis kimia, atau dalam jangka waktu yang relatif singkat, seperti dalam kasus obat yang membentuk zat antara kimia reaktif. Sebagai contoh, hepatotoksitas asetaminofen dosis tinggi disebabkan oleh pembentukan intermediat metabolit reaktif yang berinteraksi dengan protein hati. Sebagian besar obat berikatan atau kompleks dengan protein melalui proses reversibel. Pengikatan obat-protein reversibel menyiratkan bahwa obat mengikat protein dengan ikatan kimia yang lebih lemah, seperti ikatan hidrogen atau gaya *van der Waals* (Yang, Zhang, dan Liang, 2014). Asam amino yang menyusun rantai protein memiliki hidroksil, karboksil, atau situs lain yang tersedia untuk interaksi obat reversibel. Pengikatan obat-protein reversibel merupakan perhatian utama dalam farmakokinetik. Obat yang terikat protein adalah kompleks besar yang tidak dapat dengan mudah melintasi dinding kapiler dan karena itu memiliki distribusi yang terbatas. Selain itu, obat yang terikat protein biasanya tidak aktif secara farmakologis. Sebaliknya, obat bebas atau tidak terikat melintasi membran sel dan aktif secara terapeutik (Yang, Zhang, dan Liang, 2014).

Penurunan dari konsentrasi plasma puncak setelah pemberian obat disebabkan oleh eliminasi atau pembuangan obat oleh tubuh. Penghapusan sebagian besar obat dari tubuh melibatkan proses metabolisme (biotransformasi) dan ekskresi ginjal. Untuk banyak obat, tempat metabolisme utama adalah hati. Namun, jaringan atau organ lain, terutama jaringan yang berhubungan dengan pintu masuk obat ke dalam tubuh, juga dapat terlibat dalam metabolisme obat (Zhang et al., 2019). Situs-situs ini termasuk paru-paru, kulit, sel-sel mukosa gastrointestinal, flora mikrobiologis di bagian distal ileum, dan usus besar. Ginjal juga mungkin terlibat dalam reaksi metabolisme obat tertentu (Zhang et al., 2019). Apakah perubahan eliminasi obat lebih mungkin dipengaruhi oleh penyakit ginjal, penyakit hati, atau interaksi obat-obat dapat diprediksi dengan mengukur fraksi obat yang dieliminasi baik oleh metabolisme atau ekskresi. Obat-obatan yang sangat dimetabolisme (seperti fenitoin,

teofilin, dan lidokain) sering menunjukkan variabilitas intersubjek yang besar dalam waktu paruh eliminasi dan bergantung pada aktivitas intrinsik enzim biotransformasi, yang dapat bervariasi berdasarkan faktor genetik dan lingkungan (Zhang et al., 2019). Variabilitas intersubjek dalam waktu paruh eliminasi lebih sedikit untuk obat yang dieliminasi terutama oleh ekskresi obat ginjal. Ekskresi obat ginjal sangat tergantung pada laju filtrasi glomerulus (GFR) dan aliran darah ke ginjal. Karena GFR relatif konstan di antara individu dengan fungsi ginjal normal, eliminasi obat yang terutama diekskresikan tanpa perubahan di urin juga kurang bervariasi (Sharifi dan Ghafourian, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). 'Controlled drug delivery systems: Current status and future directions', *Molecules*, 26(19), 5905.
- Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). 'Drug metabolism in the liver', *Clinics in Liver Disease*, 21(1), 1–20.
- Anadón A. (2016). 'Perspectives in veterinary pharmacology and toxicology', *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 82.
- Fan, J., & de Lannoy, I. A. (2014). 'Pharmacokinetics', *Biochemical Pharmacology*, 87(1), 93–120.
- Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2019). 'ADMET modeling approaches in drug discovery', *Drug Discovery Today*, 24(5), 1157–1165.
- Glassman, P. M., & Muzykantov, V. R. (2019). 'Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drug delivery systems', *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), 570–580.
- Hurst, S., Loi, C. M., Brodfuehrer, J., & El-Kattan, A. (2007). 'Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans', *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 3(4), 469–489.
- Kaboudi, N., & Shayanfar, A. (2022). 'Predicting the drug clearance pathway with structural descriptors', *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 47(3), 363–369.
- Klotz U. (2009). 'Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly', *Drug Metabolism Reviews*, 41(2), 67–76.

- Kumar, G. N., & Surapaneni, S. (2001). 'Role of drug metabolism in drug discovery and development', *Medicinal Research Reviews*, 21(5), 397–411.
- Lin, L., & Wong, H. (2017). 'Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models', *Pharmaceutics*, 9(4), 41.
- Loucks, J., Yost, S., & Kaplan, B. (2015). 'An introduction to basic pharmacokinetics', *Transplantation*, 99(5), 903–907.
- Lüpfert, C., & Reichel, A. (2005). 'Development and application of physiologically based pharmacokinetic-modeling tools to support drug discovery', *Chemistry & Biodiversity*, 2(11), 1462–1486.
- Allen, L.V., Popovich, N.G., & Ansel, H.C. (2011). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Reichel, A., & Lienau, P. (2016). 'Pharmacokinetics in drug discovery: An exposure-centred approach to optimising and predicting drug efficacy and safety', *Handbook of Experimental Pharmacology*, 232, 235–260.
- Sharifi, M., & Ghafourian, T. (2014). 'Estimation of biliary excretion of foreign compounds using properties of molecular structure', *The AAPS Journal*, 16(1), 65–78.
- Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2015). 'Volume of distribution in drug design', *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(15), 5691–5698.
- Tian, Q., Quan, P., Fang, L., Xu, H., & Liu, C. (2021). 'A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification system on the basis of drug skin

permeation and skin retention', *International Journal of Pharmaceutics*, 608, 121082.

Tyson, R. J., Park, C. C., Powell, J. R., Patterson, J. H., Weiner, D., Watkins, P. B., & Gonzalez, D. (2020). 'Precision dosing priority criteria: Drug, disease, and patient population variables', *Frontiers in pharmacology*, 11, 420.

van der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D., & Hamman, J. (2020). 'The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability', *Pharmaceutics*, 12(5), 393.

Yang, F., Zhang, Y., & Liang, H. (2014). 'Interactive association of drugs binding to human serum albumin', *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 3580–3595.

Zhang, D., Hop, C. E. C. A., Patilea-Vrana, G., Gampa, G., Seneviratne, H. K., Unadkat, J. D., Kenny, J. R., Nagapudi, K., Di, L., Zhou, L., Zak, M., Wright, M. R., Bumpus, N. N., Zang, R., Liu, X., Lai, Y., & Khojasteh, S. C. (2019). 'Drug concentration asymmetry in tissues and plasma for small molecule-related therapeutic modalities', *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 47(10), 1122–1135.

BAB 9

FARMAKODINAMIK SERTA PATOFISIOLOGIS HEWAN

Oleh Ridho Islamie

9.1 Pendahuluan

Secara umum, setelah melalui serangkaian proses farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) yang kompleks, barulah suatu molekul obat akan memberikan efek terhadap tubuh melalui ikatan kimia dengan suatu molekul protein yang disebut dengan reseptor. Aktivitas suatu obat terhadap tubuh yang melibatkan interaksi antara molekul kimia suatu obat dengan molekul protein spesifik (reseptor) dikenal dengan istilah farmakodinamik (Marino dkk., 2023). Interaksi obat dengan reseptor tersebut diharapkan dapat memunculkan efek terapi yang memiliki kemampuan untuk memodifikasi sistem biologis tubuh yang mengalami gangguan atau penyakit (Golan dkk., 2017; Brunton dkk., 2018). Pada dasarnya, farmakodinamik merupakan bagian dari ilmu farmakologi yang secara spesifik mempelajari mekanisme kerja obat. Perlu diketahui bahwa ilmu farmakologi veteriner berkembang secara paralel dengan ilmu farmakologi pada manusia (Reviere dan Papich, 2018). Sehingga obat-obatan yang digunakan pada manusia juga dapat diaplikasikan untuk pengobatan pada hewan kecil maupun besar. Namun beberapa faktor perbedaan anatomi dan fisiologi antar manusia dan hewan atau antar species hewan perlu menjadi pertimbangan dalam penggunaan obat-obatan pada hewan. Pada prinsipnya mekanisme kerja obat dalam tubuh hewan memiliki kemiripan dengan manusia mengingat setiap obat akan bekerja dengan reseptor yang sama seperti pada manusia. Sehingga pada bab ini, mekanisme kerja obat akan dibahas secara umum serta akan dibahas beberapa contoh penggunaan obat pada

penyakit hewan tertentu terutama pada hewan kecil seperti kucing dan anjing.

9.2 Jenis-jenis Target Kerja Obat

Umumnya kerja obat dimediasi oleh interaksinya dengan beberapa makromolekul biologis berupa protein. Dimana protein-protein ini terletak atau terekspresi pada sel inang (host cell) atau sel patogen. Terdapat empat tipe protein yang berperan sebagai target kerja obat, yaitu (1) enzim, (2) protein pembawa (*carrier*), (3) kanal ion dan (4) reseptor (signal transduksi) (Reviere dan Papich, 2018; Katzung dan Vanderch, 2021). Istilah reseptor secara khusus hanya digunakan ketika interaksi dengan protein memicu serangkaian transduksi signal didalam sel target. Tabel 9.1 menunjukkan beberapa target kerja obat beserta contohnya.

9.2.1 Enzim

Enzim merupakan salah satu target kerja obat yang bekerja dengan mempercepat reaksi kimiawi atau katalis pada sistem biologis. Untuk mencapai efek biologisnya, sisi aktif enzim memerlukan ikatan dengan suatu substrat spesifik. Umumnya obat-obat yang bekerja terhadap enzim sebagai target kerja obat berperan sebagai penghambat atau inhibitor enzim dimana substrat tidak dapat berikatan dengan sisi aktif enzim yang telah berikatan dengan molekul obat.

Sifat hambatan obat terhadap aktivitas enzim dapat ditentukan oleh jenis ikatan antara obat dan enzim, dimana ikatan non-kovalen menyebabkan efek inhibisi atau penghambatan dapat kembali (reversibel) atau ikatan kovalen yang menimbulkan efek inhibisi tidak dapat kembali (ireversibel) (Abraham dan Meek, 2023). Berikut ini merupakan contoh obat-obatan yang bekerja terhadap enzim dan digunakan pada hewan kecil: (1) Benazepril hidroklorida. Obat ini merupakan golongan ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) inhibitor yang bekerja dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Obat ini dapat menghasilkan efek vasodilatasi dan menurunkan *aldosterone-induced congestion*. Secara umum benazepril digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongesti.

Beberapa bukti klinis dapat menurunkan perkembangan kardiomiopati pada beberapa anjing. Benazepril juga bermanfaat untuk gagal jantung sebagai antihipertensi pada beberapa kucing. Obat ini wajib dihindari pada hewan kecil yang hamil karena dapat berpotensi malformasi fetal. Dosis pada anjing 0,25-0,5 mg/kg tiap 12-24 jam per oral. Dosis pada kucing 0,5-1 mg/kg/hari per oral (untuk hipertensi sistemik dan penyakit ginjal) (Papich, 2020). (2) Sulfametoksazol dan Trimetoprim. Merupakan antibakteri kombinasi golongan antibiotik sulfonamida dan trimetoprim.

Trimetoprim bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolat reduktase yang selanjutnya menghambat sintesis DNA bakteri. Sementara itu sulfametoksazol tidak menggunakan enzim sebagai target kerja obat, namun penghambat kompetitif sintesis dihidrofolat untuk metabolisme asam folat pada bakteri. Aktivitas kombinasi ini bersifat sinergistik. Rasio kombinasi yang digunakan sama dengan ratio kombinasi pada manusia (1:5, Trimetoprim:Sulfametoksazol). Umumnya kombinasi kedua antibiotik digunakan untuk terapi berbagai jenis infeksi pada kucing, anjing, kuda dan hewan eksotik lainnya. Dosis pada anjing dan kucing 15 mg/kg tiap 12 jam atau 30 mg/kg tiap 12-24 jam per oral (Papich, 2020).

Tabel 9.1 Beberapa target kerja obat yang memperantari mekanisme kerja obat beserta contohnya.

Interaksi Fisik	Interaksi Biologis (Kimia)	
	Reseptor (Transduksi signal)	Non-reseptor
Mannitol. Antasida, bifosfonat	Reseptor tergandeng protein G (muskarinik asetilkolin, histamin, adrenergik)	Enzim (inhibitor ACE, NSAID, Trimetoprim, Methotrexate)
	Reseptor terikat kanal ion (nikotinic asetikolin, serotonin, GABA _A , glutamat	DNA (antikanker, kuinolon)
	Tirosin kinase, serin kinase, guanilil siklase.	Mikrotubul (vinkristin)
	Reseptor inti (transkripsi gen) (glukokortikoid, nitrit oksida, hormon tiroid	<i>Carrier transporter</i> (Omeprazol, furosemid) Kanal ion teraktivasi voltase (lidokain, nifedipin)

Sumber : *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, Edisi 10, 2018

9.2.2 Protein Pembawa (*Carrier*)

Protein pembawa (*carrier*) seringkali dikenal dengan istilah protein transpor membran juga merupakan salah satu target kerja pada banyak jenis obat. Beberapa contoh jenis transporter yang menjadi target kerja obat antara lain simport $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ yang terletak pada nefron *loop* Henle, GAT-1 (GABA transporter) pada sistem saraf pusat, dan transporter aktif Na^+/K^+ ATPase pada sel otot jantung. Sebagai contoh Furosemid, golongan *loop* diuretik, bekerja dengan menghambat simport $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ yang dapat

menurunkan reabsorpsi natrium, kalium dan klorida (Golan dkk., 2017; Brunton dkk., 2018). Furosemid merupakan pilihan utama untuk kondisi yang menyebabkan edema termasuk edema paru, penyakit paru, penyakit jantung dan gangguan vaskular pada hewan kecil (anjing dan kucing) maupun besar seperti kuda. Dosis pada anjing 2-6 mg/kg tiap 8-12 jam melalui rute pemberian per oral, intravena, intramuskular atau subkutan. Dosis pada kucing diawali dengan 1 mg/kg, kemudian dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan, rentang dosis 1-4 mg/kg tiap 8-24 jam melalui rute pemberian per oral, intravena, intramuskular atau subkutan (Papich, 2020).

9.2.3 Kanal Ion

Kanal ion pada tipe target obat disini berfokus hanya pada kanal ion teraktivasi voltase (*voltage-gated channels*) yang berperan dalam menimbulkan respon depolarisasi atau hiperpolarisasi pada sel saraf (Hsu, 2013; Bagal dkk., 2013). Beberapa obat-obatan seperti golongan anestesi lokal secara langsung berinteraksi dengan kanal ion. Sebagai contoh Lidokain hidroklorida, bekerja dengan menghambat konduksi saraf melalui hambatan pada kanal ion natrium. Namun demikian, Lidokain jarang diindikasikan sebagai anestesi lokal melainkan sebagai anti aritmia (kelas I) pada hewan kecil. Hal ini dikarenakan lidokain dapat menurunkan fase 0 depolarisasi tanpa mempengaruhi konduksi pada anjing dan kucing. Dosis untuk antiaritmia pada anjing 2-4 mg/kg intravena atau 6 mg/kg tiap 1,5 jam melalui rute intramuskular dan pada kucing dosis awal 0,1-0,4 mg/kg dan dapat ditingkatkan hingga 0.25-0,75 mg/kg intravena secara perlahan jika tidak menunjukkan respon. Pada hewan besar seperti kuda digunakan untuk manajemen nyeri setelah bedah intestinal atau gastrik (Papich, 2020).

9.2.4 Reseptor (Signal Transduksi)

Sebagian besar obat bekerja pada protein reseptor yang memicu transduksi signal dalam sel target. Beberapa jenis reseptor (transduksi signal) adalah reseptor terganggu protein G (*G protein coupled receptor*/GPCR), reseptor kanal ion teraktivasi ligan (*ligand gated ion channels*), reseptor tirosin kinase, dan reseptor inti

(nuclear receptors) (Sriram dan Insel, 2018). Beberapa golongan obat seperti anti-histamin, anti-emetik, sedatif-hipnotik merupakan dengan target kerja reseptor signal transduksi yang seringkali digunakan pada farmasi veteriner. Sebagai contoh metoklopramid, obat ini bekerja secara sentral menghambat resptor dopamin (D2) pada *chemo-receptor trigger zone* (CRTZ) pada hewan kecil maupun besar. Pada umumnya obat ini diindikasikan sebagai anti emetik pada kucing, anjing dan kuda. Dosis pada anjing dan kucing 0,2-0,5 mg/kg tiap 6-8 jam secara per oral, intravena atau intramuskular (Papich, 2020).

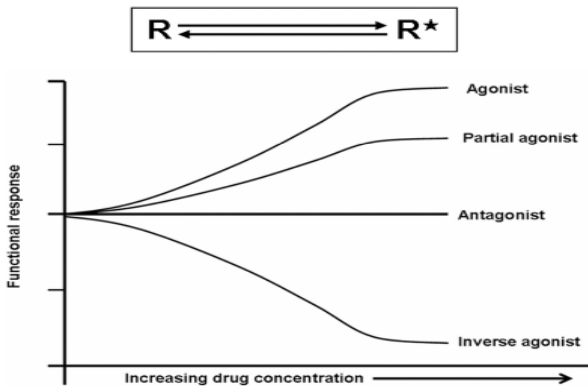
9.3 Reseptor Obat Dan Ligan Sebagai Agonis Dan Antagonis

Suatu reseptor umumnya merupakan sebuah molekul atau sebuah struktur polimerik pada permukaan atau didalam sel yang secara spesifik dapat dikenali dan berikatan dengan senyawa endogen didalam tubuh yang dikenal dengan istilah ligan (Reviere dan Papich, 2018; Katzung dan Vanderah, 2021). Hormon dan beberapa neurotransmitter dapat bertindak sebagai ligan endogen. Sehingga, obat-obatan dapat juga dikatakan sebagai ligan eksogen. Secara umum, aktivitas suatu obat sangat ditentukan oleh dua hal, yaitu afinitas dan aktivitas intrinsik. Afinitas merupakan kemampuan suatu obat untuk dapat berikatan dengan sisi aktif molekul reseptor target. Dimana afinitas ditentukan oleh struktur kimia obat dan modifikasi struktur obat yang minim sangat memungkinkan dapat merubah afinitas suatu obat secara signifikan. Sementara itu, aktivitas intrinsik adalah kemampuan suatu obat untuk dapat menghasilkan respon biologis setelah terjadinya ikatan obat-reseptor.

Molekul obat dapat dikatakan sebagai **agonis** jika memiliki afinitas dan aktivitas instrinsik terhadap suatu reseptor (Kenakin, 2008). Beberapa ligan endogen yang memiliki sifat agonis antara lain epinefrin, asetilkolin, angiotensin, dan prostaglandin. Berdasarkan sisi ikatannya, jika molekul obat dapat berikatan pada sisi reseptor yang sama seperti ikatan dengan ligan endogen, obat ini dapat disebut sebagai agonis primer. Namun, jika obat berikatan dengan sisi lain reseptor yang berbeda pada umumnya dikenal dengan istilah agonis alosterik. Berdasarkan respon yang

ditimbulkan agonis dibagi menjadi tiga kelompok obat: (1) agonis penuh/*full agonist*, (2) agonis parsial/*partial agonist*, dan (3) *inverse agonist* (Kenakin, 2008). Agonis penuh dapat menghasilkan respon sel/jaringan target yang maksimal, sedangkan Agonis parsial menghasilkan respon maksimal yang lebih rendah dibandingkan agonis penuh. Hal ini disebabkan agonis parsial memiliki afinitas yang lebih tinggi namun aktivitas intrinsik yang lebih rendah dibandingkan dengan agonis penuh. Berbeda dengan *inverse agonist*, dimana suatu ligan atau obat memiliki target reseptor yang sama dengan senyawa agonis namun senyawa ini memiliki aktivitas instrinsik negatif yang menimbulkan efek farmakologis yang berlawanan dengan senyawa agonis. *Inverse agonist* umumnya bekerja dengan menekan sistem signaling reseptor secara spontan. Beberapa bukti telah menunjukkan bahwa obat-obatan seperti propranolol dan antihistamin bersifat *inverse agonist* (Reviere dan Papich, 2018; Hsu, 2013; Katzung dan Vanderch, 2021)

Antagonis dikategorikan pada obat-obatan yang memiliki afinitas tinggi namun tidak mempunyai aktivitas intrinsik terhadap reseptor obat (Kenakin, 2008). Antagonis pada umumnya memblokir atau mengurangi efek senyawa ligan agonis (hormon dan neurotransmitter). Sifat antagonisme obat sendiri dapat dibagi menjadi dua: (1) antagonis kompetitif dan (2) antagonisme non-kompetitif. Antagonis kompetitif bekerja pada reseptor yang sama dengan agonis, namun dapat bersifat reversibel seiring meningkatnya konsentrasi agonis. Contoh senyawa obat yang bersifat antagonis kompetitif yaitu atropin (senyawa antimuskarinik) dan propranolol (beta bloker). Sementara itu, antagonis non-kompetitif bersifat ireversibel meskipun dosis agonis mengalami peningkatan, hal ini disebabkan antagonis non-kompetitif seringkali berikatan secara kovalen pada sisi ikatan reseptor. Nifedipin merupakan salah satu obat yang bersifat antagonis non-kompetitif, senyawa ini merupakan pemblok kanal ion kalsium yang dapat memicu relaksasi otot polos pembuluh darah dan jantung (Reviere dan Papich, 2018; Hsu, 2013; Katzung dan Vanderch, 2021; Kenakin, 2008).



Gambar 9.1 Perbandingan efek agonis penuh, agonis parsial antagonis dan *inverse agonist*.

(sumber: *Handbook of Veterinary Pharmacology*, Edisi 2, 2013)

9.4 Spesifisitas Dan Selektivitas Obat-Reseptor

Efek suatu obat dapat dipengaruhi oleh spesifisitas dan selektivitas suatu obat terhadap reseptor. Suatu obat dikatakan memiliki spesifisitas yang tinggi jika dapat berikatan dengan satu jenis reseptor tertentu. Namun jika obat tersebut dapat berikatan dengan beberapa jenis reseptor yang berbeda, maka spesifisitas obat tersebut semakin rendah atau kurang spesifik. Namun obat yang memiliki spesifisitas yang sangat tinggi terbilang sangat jarang, sebab kebanyakan obat dapat berikatan lebih dari satu jenis reseptor, sehingga sifat selektivitas memiliki peran yang jauh lebih besar dalam menentukan efek utama dari suatu obat. Selektivitas obat berhubungan erat dengan rentang konsentrasi obat. Beberapa obat mungkin spesifik pada konsentrasi rendah jika hanya mengaktifkan satu jenis target, sedangkan beberapa target dapat terlibat secara bersamaan (diaktifkan, dihambat, dll.) jika konsentrasi obat ditingkatkan (Lee dan Ma, 2017; Katzung dan Vanderch, 2021).

Respon obat akan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti fisiologis hewan (usia, jenis kelamin, berat badan, perilaku sosial, dll), latar belakang genetik hewan (perkawinan, strains, dll) yang variabilitasnya besar karena polimorfisme genetik, penyakit dan progresivitasnya (demam, anoreksia, dll), dan obat itu sendiri

(penggunaan obat sebelumnya, penggunaan obat lebih dari satu (polifarmasi), dll). Hal ini menjelaskan mengapa respon obat dapat bervariasi secara signifikan antara hewan dan, untuk hewan tertentu, membuat pengembangan rasional dari regimen dosis pada hewan menjadi sulit. Pendekatan pengaturan dosis yang paling umum pada kedokteran hewan adalah melakukan percobaan titrasi dosis. Dimana dosis diberikan secara bertahap dengan level dosis yang berbeda dan kemudian memilih salah satu dosis yang mencapai standar kesembuhan yang telah persyaratkan seperti pada pengobatan (contoh: antiparasit).

9.5 Patofisiologi Penyakit Pada Hewan Kecil

Patofisiologi merupakan ilmu yang mempelajari perubahan yang abnormal pada fungsi fisiologis tubuh yang meliputi penyebab, konsekuensi dan proses perkembangannya. Patofisiologi penyakit pada hewan tentu tidak lepas dari anatomi dan fisiologi organ yang unik yang ada pada setiap jenis hewan. Namun demikian, etiologi penyebab penyakit serta bagaimana proses patologisnya didalam tubuh hewan memiliki konsep hampir mirip dengan manusia. Sehingga pada topik ini akan lebih berfokus pada berbagai jenis penyakit yang seringkali menyerang hewan kecil seperti kucing dan anjing.

Tabel 9.3 Contoh beberapa penyakit atau gangguan yang sering muncul pada kucing dan anjing.

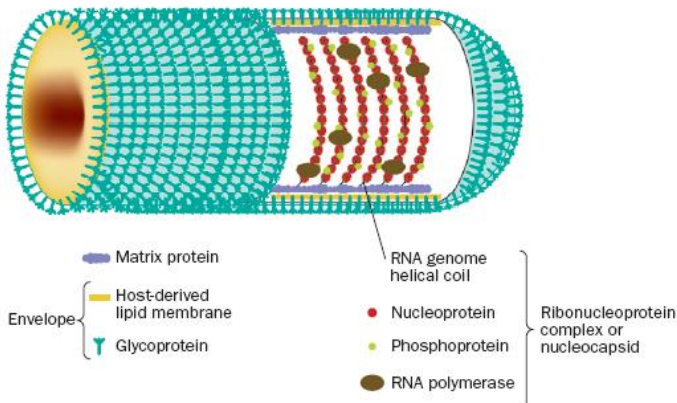
Penyakit/gangguan pada kucing	Penyakit/gangguan pada anjing
Diare	Alergi kulit
Jamur pada badan kucing	Infeksi telinga
Scabies	<i>Non-cancerous skin mass</i>
Infeksi saluran pernafasan	Diare
Feline Immunodeficiency Virus (FIV)	Infeksi kulit
Feline Panleukopenia (FPLV)	Muntah
Rabies pada kucing	Arthritis
Diabetes pada kucing	Penyakit infeksi gigi
Penyakit gangguan ginjal	Peradangan pada <i>Anal Gland</i>
Feline Leukimia (FeLV)	Penyakit ginjal kronis
Muntah	Nyeri dan kekakuan
Penyakit gigi	Obesitas
Hipertiroid	Rabies
Alergi kulit	<i>Canine distemper</i>
<i>Valvular heart disease/ Murmur</i>	<i>Canine parvovirus</i>

(Sumber: Handbook of Small Animal Practice, Edisi 5, 2008)

9.5.1 Patofisiologi Rabies Pada Anjing

Penyakit anjing gila atau lebih sering dikenal dengan istilah rabies merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus rabies yang menyerang sistem saraf pusat dan dapat ditransmisikan dari anjing ke manusia. Gejala yang ditimbulkan dapat berakibat fatal hingga muncul kematian. Rabies memiliki ukuran diameter kurang lebih 70

nm yang juga menyerupai peluru panjang berukuran 130 hingga 300 nm. Virus yang berasal dari family Rhabdoviridae ini merupakan virus RNA untai tunggal yang terlindungi oleh kapsid dan *envelope* (Gambar 9.2).



Gambar 9.2 Ilustrasi struktur virus rabies
(Sumber: <https://microbenotes.com/rabies-virus/>)

Virus rabies umumnya ditularkan melalui gigitan dan non-gigitan seperti sentuhan lidah anjing pada kulit terbuka. Masa inkubasi virus ini sangat bervariasi berkisar antara 2 minggu hingga 2 tahun. Namun WHO telah menyebutkan pula rata-rata 30-90 hari sebagai masa inkubasi virus ini. Virus rabies umumnya akan bertahan selama 2 minggu setelah tergigit pada jaringan lokal sekitar area gigitan. Dilanjutkan proses replikasi pada jaringan otot dan akan berjalan melalui sistem saraf tepi untuk menuju sistem saraf pusat. Di otak, proses replikasi terjadi sangat cepat dan dapat disebarkan secara luas ke sel-sel saraf termasuk hipotalamus, sistem limbik dan batang otak. Setelah proses multiplikasi yang massif terjadi pada sel neuron otak, virus akan didiseminasikan ke sistem saraf visceral dan otonom yang selanjutnya menimbulkan berbagai gejala multiorgan (Murray dkk., 2005, Dietzschold dkk., 2005).

DAFTAR PUSTAKA

- Riviere J. E. & Papich M. G. (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (Tenth). John Wiley & Sons.
- Papich M. G. (2020). *Papich Handbook of Veterinary Drugs*.
- Brunton L. L. Knollmann Björn C & Hilal-Dandan R. (2018). Goodman & Gilman's : the pharmacological basis of therapeutics 13e (13th ed.). McGraw-Hill Education LLC.
- Hsu W. H. (2013). *Handbook of veterinary pharmacology* (Second). Shinilbooks books.
- Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. 2023 Jan 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939568.
- Katzung B. G. & Vanderah T. W. (2021). Basic & clinical pharmacology (15th ed.). McGraw-Hill.
- Lee J, Ma H. Specificity and selectivity evaluations of ligand binding assay of protein therapeutics against concomitant drugs and related endogenous proteins. AAPS J. 2007 May 25;9(2):E164-70. doi: 10.1208/aapsj0902018. PMID: 17614358; PMCID: PMC2751405.
- Morgan R. V. (2008). *Handbook of small animal practice* (5th ed.). Saunders Elsevier.
- Kenakin T. Overview of receptor interactions of agonists and antagonists. Curr Protoc Pharmacol. 2008 Sep;Chapter 4:Unit 4.1. doi: 10.1002/0471141755.ph0401s42. PMID: 22294222.
- Abraham, D.J. and Meek, T.D. (2023). Enzymes as Drug Targets. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, D.J. Abraham (Ed.)

- Bagal SK, Brown AD, Cox PJ, Omoto K, Owen RM, Pryde DC, Sidders B, Skerratt SE, Stevens EB, Storer RI, Swain NA. Ion channels as therapeutic targets: a drug discovery perspective. *J Med Chem.* 2013 Feb 14;56(3):593-624. doi: 10.1021/jm3011433. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23121096.
- Sriram K, Insel PA. G Protein-Coupled Receptors as Targets for Approved Drugs: How Many Targets and How Many Drugs? *Mol Pharmacol.* 2018 Apr;93(4):251-258. doi: 10.1124/mol.117.111062. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29298813; PMCID: PMC5820538.
- Golan D. E. Armstrong E. J. & Armstrong A. W. (2017). *Principles of pharmacology : the pathophysiologic basis of drug therapy* (Fourth). Wolters Kluwer.
- Murray P. R. Rosenthal K. S. & Pfaller M. A. (2005). *Medical microbiology* (5th ed.). Elsevier Mosby.
- Dietzschold B, Schnell M, Koprowski H. Pathogenesis of rabies. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;292:45-56. doi: 10.1007/3-540-27485-5_3. PMID: 15981467.

BAB 10

BIOAVAIBILITAS DAN BIOEKIVALENSI

Oleh Hariyadi Dharmawan Syahputra

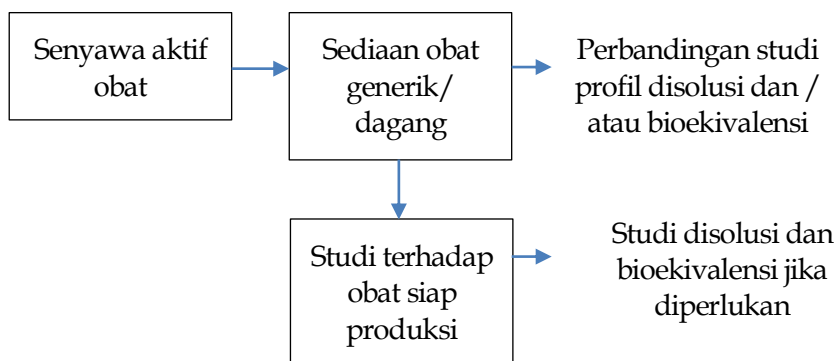
10.1 Pendahuluan

Tenaga kefarmasian dari masa lampau telah melakukan penelitian yang berkelanjutan seiring perkembangan zaman dalam melakukan pengembangan penelitian terhadap sifat farmakologi, klinis atau beberapa hal yang terkait mengenai pengaruh terapi setelah senyawa obat diberikan kepada manusia atau hewan melalui berbagai rute terhadap bioavaibilitas (ketersediaan obat dalam darah) secara in-vivo. Bahkan jika dilihat dari rute pemberian yang sama, bioavailabilitas dapat bervariasi untuk produk terapi yang memiliki bahan yang sama.

Variasi dalam bioavailabilitas obat dapat dilihat dengan membandingkan kemanjuran terapi obat dari berbagai produk farmakologis. Apakah suatu zat diberikan memiliki dampak terapi, toksisitas, atau tidak memiliki efek yang sama sekali tergantung pada susunan molekul obat, metode pemberian, dan jumlah takaran dosis obat. Untuk memilih produk obat yang paling tepat dalam meningkatkan efektivitas terapi obat, baik apoteker maupun ilmuwan farmasi harus memahami interaksi yang rumit antar bioavibilitas dan bioekivalensi dari setiap sediaan obat (Chow and Liu, 2008).

Salah satu komponen kualitas produk obat yang disebut bioavailabilitas menghubungkan kinerja in vivo obat baru dengan formulasi asli yang digunakan dalam uji keamanan dan efektivitas klinis. Penilaian kinerja untuk produk obat yang disebut studi bioekuivalensi. Dalam studi bioekuivalensi yang digunakan dalam proses pengembangan obat untuk membandingkan (a) formulasi yang digunakan dalam uji klinis awal dan akhir; (b) formulasi yang

digunakan dalam uji klinis dan studi stabilitas jika terdapat perbedaan; (c) formulasi yang digunakan dalam uji klinis dan produk obat yang akan dipasarkan; dan (d) kesetaraan kekuatan produk dagang dengan generik, jika diperlukan.



Gambar 10.1 Pengembangan obat dagang dengan obat generik. Kemampuan dari obat generik dan dagang ditentukan dari studi in-vivo dengan perbandingan terhadap studi disolusi zat aktif obat. (Toutain and Bousquet-mélou, 2004).

Ketika mengembangkan obat baru, uji keamanan dan efektivitas klinis paling awal dapat menggunakan formulasi sederhana, seperti kapsul gelatin keras yang hanya mengandung komponen aktif yang diencerkan dengan laktosa. Produk obat yang akan dipasarkan dapat dibuat jika obat baru dapat memberikan pembuktian efektivitas dan keamanan manusia yang memadai. Sebagai contoh pada kapsul gelatin yang keras untuk diberikan kedalam pemakaian sediaan formulasi yang digunakan harus lulus uji keamanan dan kemanjuran yang pertama, sehingga perusahaan farmasi harus menunjukkan bahwa produk obat yang akan dikomersialkan berkinerja baik dengan formulasi mumpuni (Martin, 2005).

Secara singkat tujuan utama dalam melakukan studi bioavailabilitas dan bioekivalensi dilakukan untuk memonitor peredaran calon obat baru dan lama agar dapat dilakukan pemantauan yang lebih lanjut terhadap kemampuan obat dalam memberikan efek klinik yang baik. Kesimpulannya, penyelidikan

klinis digunakan untuk menilai kemanjuran dan keamanan obat-obatan. Ketersediaan hayati obat dilakukan untuk menentukan dampak perubahan kualitas fisikokimia bahan obat, formulasi obat, dan proses pembuatan produk obat (bentuk sediaan), penelitian dilakukan. Dalam studi untuk membandingkan kemampuan bioavailabilitas obat yang sama (garam atau ester yang sama) dari beberapa sediaan obat dilakukan dengan menggunakan uji bioekivalensi. Jika produk obat yang sebanding secara farmasi, identik secara biologis, dan setara secara terapeutik; maka profil keamanan dalam pemakaian produk dapat diasumsikan sama dan dapat diganti dengan bahan yang lain (Metzler, 1974; Nagadurga, 2019).

10.2 Bioavailabilitas

Kemampuan bahan aktif obat yang dapat diserap dari bentuk sediaan yang dirancang dan dapat diakses secara lokal atau sistemik hingga tersedia dalam tubuh untuk beberapa satuan waktu disebut sebagai bioavailabilitas. Bioavailabilitas dapat juga didefinisikan dalam seberapa jauh dan tingkat di mana suatu zat aktif obat dihantarkan dari bentuk sediaan farmasi dan menjadi tersedia dalam sirkulasi umum. Jumlah obat yang diserap untuk memiliki efek sistemik diukur dengan bioavailabilitas, yang ditetapkan sebagai nilai (F) dan sering dinyatakan dalam persentase. Obat harus masuk ke darah arteri agar bisa diedarkan secara luas. Namun, karena pengambilan sampel darah arteri/ aorta jarang terjadi, bioavailabilitas biasanya digunakan untuk merujuk ke lokasi pengukuran khas, pengambilan sampel darah dari vena. Ada kalanya obat yang diberikan ke darah vena tidak dapat diakses secara sistemik karena dampak first – pass effect yang signifikan. Area di bawah profil konsentrasi-versus-waktu plasma obat (Area Under Curve/ AUC) adalah cara paling umum untuk mengukur bioavailabilitas untuk obat yang secara umum sudah masuk ke dalam sistemik. AUC dianggap sebagai indikator paling akurat dari bioavailabilitas obat karena berkorelasi dengan jumlah total obat yang tidak berubah yang memasuki sirkulasi sistemik (Wesch, 2011).

Beberapa factor yang dapat mempengaruhi nilai bioavailabilitas obat dalam pengembangan bentuk sediaan obat yang sesuai terbagi menjadi:

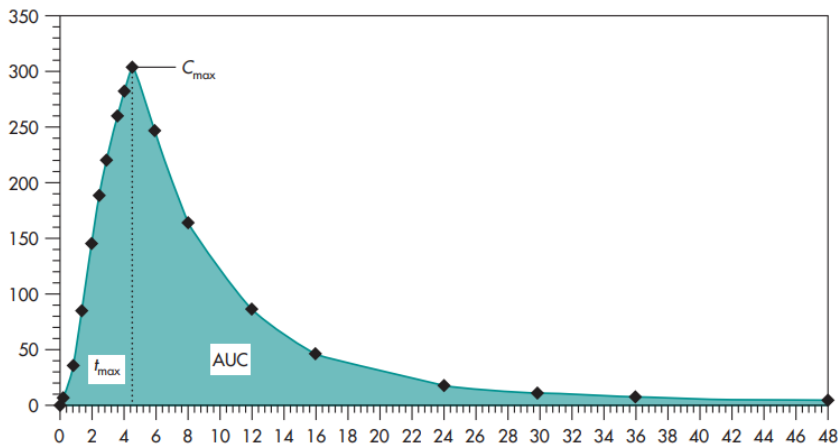
1. Kemampuan fisiko-kimia dari obat yang diformulasi, seperti,
 - a. Bahan aktif obat sukar larut dalam air
 - b. Laju disolusi obat sangat lama
 - c. Ukuran dan luas permukaan partikel obat
 - d. Beberapa bentuk atau struktur senyawa aktif obat dan bahan tambahan terkait (kristal/ amorf)
2. Jumlah obat dengan sediaan obat harus sebanding
3. Stabilitas obat harus terjaga dalam penyimpanan waktu yang tepat dan sesuai
4. Pengaruh pH dari sediaan obat terhadap bahan aktif obat
5. Metabolisme pre-sistemik seperti pengaruh terhadap peristiwa *first-pass effect*
6. Pengaruh interaksi dalam obat dengan obat atau obat dengan makanan
7. Bahan aktif obat atau precursor sukar diserap dalam saluran cerna atau hanya mudah terserap dalam satu titik saja
8. Laju orde kinetika obat yang dihantarkan berada dalam rentang terapi obat yang sesuai, melauai ambang batas atas menjadi toksik dan ambang batas bawah menjadi sub-terapi
9. Usia dan kondisi penyakit dari pasien (Tietze and Putcha, 1994).

Dalam penentuan nilai bioavailabilitas dilihat dari dua titik yaitu:

10.2.1 Bioavailabilitas Absolut

Bioavailabilitas absolut membandingkan bioavailabilitas yang ada pada sirkulasi sistemik obat aktif setelah berhasil masuk dari lapisan ekstrasvaskular dengan bioavailabilitas sirkulasi sistemik obat setelah pemberian secara intravena. Pemberian obat secara ekstrasvaskular dapat dilakukan melalui inhalasi, injeksi intramuskular, secara oral, subkutan, sublingual, topikal,

transdermal dan lain sebagainya. Nilai AUC dari obat yang diberikan secara ekstravaskular dibagi dengan AUC obat yang diberikan secara intravena merupakan bioavailabilitas absolut.



Gambar 10.2 Grafik antara konsentrasi obat dalam plasma darah (mcg/ml) pada sumbu Y, disandingkan dengan setiap penambahan waktu (Jam) pada sumbu X (Rescigno, 2000).

Dengan demikian jika dibuat dalam perhitungan memiliki persamaan:

$$F \text{ absolut} = \frac{AUC_{po} \times Div}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

Keterangan:

F absolut merupakan fraksi obat yang terserap (%);
AUC_{po} merupakan nilai AUC obat yang diberikan secara oral;
D_{iv} merupakan besaran dosis obat yang diberikan secara intravena;
AUC_{iv} merupakan nilai AUC obat yang diberikan secara intravena;
D_{po} merupakan besaran dosis obat yang diberikan secara oral
Dengan melakukan perkalian hasil F absolut dengan 100%, ketersediaan absolut, dapat direpresentasikan sebagai persentase atau pecahan. Bioavailabilitas absolut obat yang diberikan secara intravena adalah 100% (F = 1). Obat yang diberikan secara intravena mungkin memiliki nilai bioavailabilitas sama dengan 0 (tidak ada penyerapan sistemik) atau semakin mendekati nilai 1 (penyerapan sistemik lengkap) (Sietsema, 1989).

10.2.2 Bioavailabilitas relatif

Jenis bioavailabilitas yang lain dalam menilai ketersediaan obat dalam darah yaitu bioavailabilitas relative. Dalam studi bioavailabilitas relative tersebut, lebih bertuju kepada pengaruh dari pengembangan formulasi terhadap jenis sediaan obat tersebut. Untuk mendapatkan nilai bioavailabilitas dari kedua formulasi yang berbeda dilihat dari AUC antar kedua sediaan obat melalui rumus:

$$F \text{ relatif} = \frac{AUC_a \times D_b}{AUC_b \times D_a}$$

Keterangan:

F relatif merupakan fraksi bioavailabilitas relative obat yang terserap (%);

AUC_a merupakan nilai AUC dari formula sediaan obat A;

D_a merupakan besaran dosis obat A;

AUC_b merupakan nilai AUC dari formula sediaan obat B;

D_b merupakan besaran dosis obat B .

Studi yang menggambarkan efek antara interaksi makanan-obat dan obat-obat adalah dua kategori bioavailabilitas relatif tambahan yang digunakan dalam penerapan pengembangan obat. Dalam sebuah penelitian tentang bioavailabilitas efek makanan, bioavailabilitas oral obat yang diberikan dengan makanan (seringkali makanan tinggi lemak, berkalori tinggi) sering terjadi timpang balik dengan bioavailabilitas oral obat yang diberikan saat puasa. Obat yang diberikan saat puasa dianggap sebagai standar perawatan. Hal tersebut dibuktikan melalui studi in-vivo terhadap obat yang diberikan bersamaan dengan makanan dapat mengganggu proses absorbs obat terutama jika diberikan secara oral (Toothaker and Welling, 1980; Drexler and Brattin, 2007; Ismail and Yaheya, 2009).

Dalam melakukan studi apakah nilai dari bioavailabilitas tersebut meningkat atau menurun ketika obat yang diberikan mengalami interaksi sehingga dapat menyebabkan permasalahan klinis merupakan tujuan utama dari penelitian interaksi obat-obat. Untuk memeriksa nilai bioavailabilitas relatif obat dengan dan tanpa (terapi referensi) obat yang berinteraksi, ini adalah desain penelitian interaksi obat-obat yang khas. Untuk membuat formulasi kombinasi

obat yang bersifat *fixed dose* (obat yang diberikan dengan sifat *sustained release*) yang dimodifikasi atau novel dari produk obat yang memiliki pelepasan yang cepat saat ini, studi bioavailabilitas relatif digunakan. Produk referensi dalam hal modifikasi obat yang baru adalah produk yang sudah resmi untuk dibuat. Produk obat yang memiliki satu jenis kandungan atau lebih dalam satu sediaan dapat berfungsi sebagai produk referensi untuk disandingkan dengan produk obat *fixed dose* yang baru. Studi bioavailabilitas relatif sangat umum digunakan untuk menjembatani pengembangan formulasi obat baru yang sedang dikembangkan, sebagai contoh untuk mengevaluasi seberapa besar ketersediaan obat secara sistemik dari obat sebelum diedarkan di pasaran dengan jenis formulasi sediaan obat yang sudah ada (Varum, Hatton and Basit, 2013).

10.3 Bioekivalensi

Dalam beberapa studi, pengukuran jumlah kadar obat dalam darah tidak selalu didapat melalui pendekatan secara in-vivo. Untuk mendapatkan nilai farmakokinetik dari data tersebut maka studi bioekivalensi harus mencapai tujuan penting seperti:

1. Hubungan antara dosis dengan respon obat harus dapat direpresentasikan dengan jelas.
2. Kemampuan farmakodinamik obat harus berada dalam rentang terapi yang tepat.
3. Penentuan kadar harus mencakup setiap profil farmakodinamik yang ada
4. Semua pengukuran terhadap profil farmakodinamik harus divalidasi secara spesifik terhadap akurasi, sensitivitas dan presisi.

Dampak farmakodinamik yang telah ditentukan harus dapat memberikan perkiraan yang akurat dalam nilai farmakodinamika untuk setidaknya tiga kali waktu paruh obat. Strategi tersebut sangat berguna untuk formulasi dosis yang tidak terutama ditujukan untuk pemberian bahan aktif obat ke dalam sirkulasi untuk tujuan yang diberikan secara sistemik (Rescigno, 1992).

Kemampuan farmakokinetik, farmakodinamik, dan / atau bioavailabilitas obat pada setiap subjek yang berbeda atau variasi

dalam nilai bioavailabilitas obat terhadap produk obat yang terhadap variasi dalam respons terapeutik yang diharapkan atau dapat memunculkan efek samping. Respon obat yang dapat diprediksi akan memberikan hasil yang sama untuk formulasi obat dengan nilai bioavailabilitas yang hampir sama dalam profil sistemik sehingga dapat dikatakan bioekivalen juga. Tujuan klinis utama dalam studi bioekivalensi adalah untuk menentukan pengaruh dari formulasi obat yang berbeda dapat memberikan hasil terapi yang memadai. Dalam melakukan studi bioekivalensi tersebut secara umum dirancang menjadi dua jenis yaitu :

10.3.1 Studi Bioekivalensi Saat Puasa

Studi bioekivalensi secara umum dievaluasi terhadap seberapa banyak pemakaian obat terjadi dalam satu hari terapi, dengan tambahan faktor puasa menambahkan variabel penilaian kondisi tubuh dalam perut yang kosong terhadap proses farmakodinamik dan farmakokinetik obat. Dimana subjek yang diuji dalam pengujian pra-klinik atau klinik dalam keadaan tidak diberikan makan (puasa bermalam kurang lebih selama 10 jam) tetapi masih mendapat asupan air minum. Subjek dapat diberikan makan 4 jam setelah pemberian obat pertama kali, dengan catatan tidak mendapatkan perlakuan (pengobatan) apapun 1 minggu sebelum pengujian (Jereb, Kristl and Mitra, 2020).

10.3.2 Studi Bioekivalensi Interaksi Obat Dengan Makanan

Pemberian obat bersamaan dengan makanan dapat mempengaruhi bioekivalensi obat secara langsung terutama obat yang diberikan secara oral/ per-oral, hal tersebut paling berpengaruh jika diberikan langsung setelah makan. Jumlah nutrisi/ kalori, banyak konsumsi dan suhu makanan dapat mengubah kondisi yang terdapat dalam saluran cerna.

Studi tersebut biasa dilakukan terhadap subjek yang diberikan diet yang tinggi lemak atau mengalami kondisi patologis seperti kolesterol yang tinggi atau obesitas, hal tersebut sangat berpengaruh terutama pada sediaan obat yang dirancang dalam

bentuk pelepasan yang dikontrol sehingga dapat menghilangkan kondisi penyerapan obat tertentu (Al Shoyaib *et al.*, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Al Shoyaib, A. *et al.* (2023) 'Regulatory utility of physiologically based pharmacokinetic modeling for assessing food impact in bioequivalence studies: a workshop summary report', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* [Preprint].
- Chow, S.-C. and Liu, J.-P. (2008) *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. CRC press.
- Drexler, J.W. and Brattin, W.J. (2007) 'An in vitro procedure for estimation of lead relative bioavailability: with validation', *Human and Ecological Risk Assessment*, 13(2), pp. 383–401.
- Ismail, M.Y.M. and Yaheya, M. (2009) 'Drug-food interactions and role of pharmacist', *Asian J Pharm Clin Res*, 2(4), pp. 1–10.
- Jereb, R., Kristl, A. and Mitra, A. (2020) 'Prediction of fasted and fed bioequivalence for immediate release drug products using physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM)', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 155, p. 105554.
- Martin, Y.C. (2005) 'A bioavailability score', *Journal of medicinal chemistry*, 48(9), pp. 3164–3170.
- Metzler, C.M. (1974) 'Bioavailability—a problem in equivalence', *Biometrics*, pp. 309–317.
- Nagadurga, D.H. (2019) 'Bioavailability and bioequivalence studies', in *Pharmaceutical Formulation Design-Recent Practices*. IntechOpen London, UK.

- Rescigno, A. (1992) 'Bioequivalence', *Pharmaceutical research*, 9, pp. 925–928.
- Rescigno, A. (2000) 'Area under the curve and bioavailability', *Pharmacological Research*, 42(6), pp. 539–540.
- Sietsema, W.K. (1989) 'The absolute oral bioavailability of selected drugs.', *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 27(4), pp. 179–211.
- Tietze, K.J. and Putcha, L. (1994) 'Factors affecting drug bioavailability in space', *The Journal of Clinical Pharmacology*, 34(6), pp. 671–676.
- Toothaker, R.D. and Welling, P.G. (1980) 'The effect of food on drug bioavailability', *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 20(1), pp. 173–199.
- Toutain, P.-L. and Bousquet-mélou, A. (2004) 'Bioavailability and its assessment', *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(6), pp. 455–466.
- Varum, F.J.O., Hatton, G.B. and Basit, A.W. (2013) 'Food, physiology and drug delivery', *International journal of pharmaceutics*, 457(2), pp. 446–460.
- Wesch, R. (2011) 'Absolute and relative bioavailability', in *Drug discovery and evaluation: methods in clinical pharmacology*.

BAB 11

PENGEMBANGAN

SEDIAAN VETERINER

Oleh apt.Delladari Mayefis, S.Farm., M.Farm

11.1 Pendahuluan

Kesehatan hewan merupakan aspek penting dalam menjaga keseimbangan ekosistem dan menjaga kesehatan masyarakat. Kondisi kesehatan hewan yang baik sangat berpengaruh pada produktivitas, kualitas produk hewan, serta mencegah penyebaran penyakit zoonosis ke manusia. Oleh karena itu, perawatan kesehatan hewan termasuk dalam prioritas utama dalam bidang veteriner.

Dalam menjaga kesehatan hewan, penggunaan sediaan veteriner memainkan peran yang krusial. Sediaan veteriner merujuk pada berbagai formulasi obat, vaksin, pestisida, dan pangan hewan yang dirancang khusus untuk digunakan pada hewan. Sediaan ini membantu dalam pengobatan, pencegahan penyakit, dan pengendalian parasit pada hewan, sehingga berkontribusi pada kesehatan dan kesejahteraan mereka.

Namun, pengembangan sediaan veteriner tidak lepas dari tantangan dan kompleksitasnya sendiri. Dalam praktiknya, ada beberapa faktor yang perlu diperhatikan dalam pengembangan sediaan veteriner, seperti jenis hewan yang dituju, spesies target, kategori penyakit atau kondisi yang ingin diobati atau dicegah, serta karakteristik fisik dan fisiologis hewan tersebut.

Di samping itu, ada pula tantangan dalam hal regulasi dan persyaratan yang harus dipenuhi untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan kualitas sediaan veteriner. Badan pengawas kesehatan hewan dan otoritas regulasi menetapkan standar yang ketat untuk memastikan bahwa sediaan veteriner yang dipasarkan

aman untuk digunakan, efektif dalam pengobatan atau pencegahan penyakit, serta memenuhi persyaratan kualitas dan keamanan yang ditetapkan.

Dalam beberapa dekade terakhir, perkembangan teknologi dan penelitian farmasi telah memberikan dorongan bagi inovasi dalam pengembangan sediaan veteriner. Perkembangan dalam bidang formulasi obat, penghantaran obat, nanoteknologi, dan vaksinologi telah membuka peluang baru dalam meningkatkan efektivitas, keamanan, dan kemudahan penggunaan sediaan veteriner.

Dengan demikian, pemahaman yang mendalam tentang perkembangan sediaan veteriner dan inovasi terkini dalam bidang ini menjadi sangat penting. Melalui penelitian dan pengembangan yang berkelanjutan, sediaan veteriner dapat terus diperbaiki dan ditingkatkan, memungkinkan praktisi veteriner untuk memberikan perawatan kesehatan yang lebih efektif dan efisien kepada hewan, serta berkontribusi pada keamanan pangan dan kesehatan masyarakat secara keseluruhan.

11.2 Perkembangan Sediaan Veteriner

Perkembangan sediaan veteriner merupakan bidang yang terus berkembang untuk meningkatkan pengobatan dan pencegahan penyakit pada hewan. Inovasi dalam formulasi, teknologi penghantaran obat, dan pengembangan sediaan generik telah membawa perubahan signifikan dalam industri sediaan veteriner.

A. Peningkatan Keamanan dan Efektivitas

Penggunaan bahan aktif baru dan dosis yang tepat dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan pencegahan penyakit hewan (Kozanoglu et al., 2018). Pengembangan sediaan yang lebih stabil dan tahan terhadap degradasi lingkungan dapat memperpanjang masa simpan dan meningkatkan efektivitas obat (Heaney et al., 2019). Studi farmakokinetika dan farmakodinamika yang lebih mendalam membantu memahami efek obat pada hewan dan memperbaiki dosis yang diberikan (Vilhelmova-Ilieva et al., 2017).

B. Pengembangan Teknologi Penghantaran Obat

Penggunaan sistem penghantaran terkontrol atau sustained-release dapat memperpanjang durasi tindakan obat dan mengurangi frekuensi pemberian (Erdogan et al., 2016). Sediaan transdermal, melalui kulit, memberikan metode administrasi yang mudah dan non-invasif, serta penyerapan obat yang lebih baik (Kumar et al., 2020). Sediaan mikrokapsul dan nanopartikel dapat meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan target penghantaran obat pada organ atau jaringan tertentu (Gou et al., 2021).

C. Penggunaan Nanoteknologi dalam Sediaan Veteriner

Nanoteknologi telah memberikan kemajuan dalam pengembangan sediaan veteriner dengan penggunaan nanomaterial sebagai vektor penghantaran obat dan peningkatan aktivitas antimikroba (Nair et al., 2017). Nanosuspensi dan nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan obat dan penyerapan dalam tubuh hewan (Bisht et al., 2020). Penggunaan nanosensor dalam sediaan veteriner memungkinkan pemantauan kondisi kesehatan hewan secara real-time (Wang et al., 2021).

D. Pengembangan Sediaan Generik Veteriner

Pengembangan sediaan generik atau bioekivalen veteriner dapat memberikan alternatif yang lebih terjangkau dan memperluas akses ke pengobatan hewan (Dressman et al., 2018). Studi bioekivalensi dan kesetaraan terapeutik memastikan kualitas dan efektivitas sediaan generik veteriner (Lionelle et al., 2019).

Pengembangan panduan dan regulasi yang jelas untuk sediaan generik veteriner diperlukan untuk memastikan kesetaraan dan keamanan obat (De Briyne et al., 2020).

11.3 Metoda Pengembangan Sediaan Veteriner

Pengembangan sediaan veteriner melibatkan serangkaian langkah yang meliputi penentuan sediaan yang tepat, uji pra-klinik dan klinis, evaluasi keamanan dan efektivitas, serta manufaktur dan kualitas produksi. Metode pengembangan yang baik akan memastikan sediaan veteriner yang dihasilkan aman, efektif, dan berkualitas.

A. Penentuan Sediaan yang Tepat

- a. Pertimbangkan karakteristik fisik dan fisiologis hewan target serta jenis penyakit atau kondisi yang ingin diobati atau dicegah (Prado et al., 2019).
- b. Pilih sediaan yang sesuai, seperti sediaan farmasi, vaksin, pestisida veteriner, atau pangan hewan, berdasarkan tujuan penggunaan (Vercauteren et al., 2018).
- c. Tentukan formulasi yang optimal dengan mempertimbangkan bioavailabilitas, stabilitas, dan kemudahan penggunaan (Nagai et al., 2020).

B. Uji Pra-Klinik dan Klinis

- a. Lakukan uji pra-klinik untuk memperoleh informasi tentang farmakokinetika, farmakodinamika, dan keamanan sediaan pada hewan uji (Bunglavan et al., 2017).
- b. Melakukan uji klinis pada hewan target untuk memverifikasi efektivitas, dosis yang tepat, dan keamanan sediaan (Kurdi et al., 2020).
- c. Perhatikan etika dan persyaratan regulasi yang berlaku dalam pelaksanaan uji pra-klinik dan klinis (Iyampillai et al., 2019).

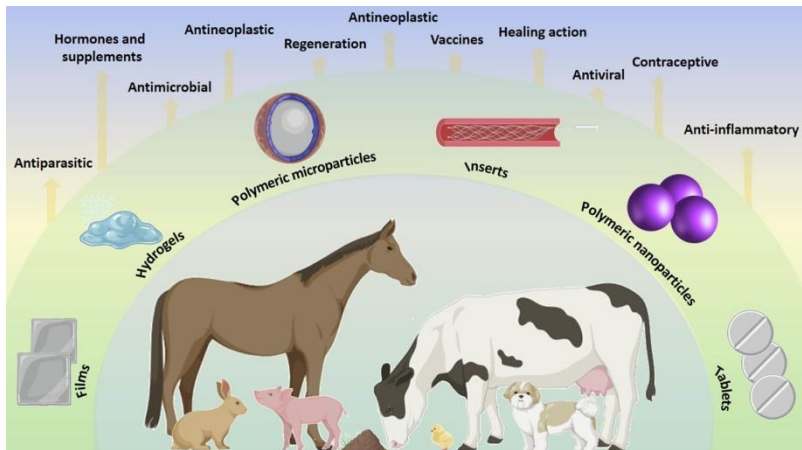
C. Evaluasi Keamanan dan Efektivitas

- a. Lakukan evaluasi keamanan sediaan veteriner dengan mempertimbangkan efek samping, toksisitas, dan potensi residu (Lester et al., 2019).

- b. Evaluasi efektivitas sediaan melalui studi farmakokinetika, farmakodinamika, serta perbandingan dengan sediaan yang sudah ada (Goudah et al., 2021).
- c. Gunakan metode analisis yang valid dan terstandar untuk mengukur kualitas dan keamanan sediaan veteriner (Belotto et al., 2018).

D. Manufaktur dan Kualitas Produksi

- a. Pilih metode manufaktur yang sesuai untuk menghasilkan sediaan veteriner dengan kualitas yang konsisten dan memenuhi standar (Patel et al., 2021).
- b. Implementasikan sistem manajemen mutu untuk memastikan kualitas produksi, termasuk pengawasan bahan baku, proses produksi, dan pengendalian mutu (Rathbone et al., 2017).
- c. Lakukan validasi proses produksi dan uji stabilitas untuk memastikan konsistensi dan masa simpan yang memadai (Banovac et al., 2018)..



Gambar 11.1 Polymeric-based drug delivery systems for veterinary use: State of the art

(Sumber : Carvalho, S. G., Silvestre, A. L. P., Dos Santos, A. M., Fonseca-Santos, B., Rodrigues, W. D., Gremião, M. P. D., ... & Villanova, J. C. O. (2021). Polymeric-based drug delivery systems for veterinary use: State of the art. *International Journal of Pharmaceutics*, 604, 120756.)

11.4 Inovasi Terkini dalam Pengembangan Sediaan Veteriner

Perkembangan sediaan veteriner terus berlanjut dengan adanya inovasi-inovasi terkini yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas, keamanan, dan kenyamanan penggunaan obat pada hewan. Berbagai teknologi dan pendekatan baru telah diperkenalkan dalam pengembangan sediaan veteriner, membawa dampak positif pada pengobatan dan pencegahan penyakit hewan.

A. Nanoteknologi dalam Sediaan Veteriner

Penggunaan nanosistem penghantaran obat (nanosistem) telah membuka peluang baru dalam pengembangan sediaan veteriner. Nanosistem memanfaatkan partikel nanoputih atau nanostruktur untuk menghantarkan obat secara efektif ke dalam tubuh hewan (Fancello et al., 2019).

Sediaan nanopartikel, seperti nanopartikel polimerik, lipidik, atau logam, memiliki kemampuan meningkatkan kelarutan obat, stabilitas, penyerapan, dan penghantaran terarah pada organ atau jaringan yang dituju (Bal et al., 2018).

Aplikasi nanoteknologi juga melibatkan penggunaan nanosensor dalam sediaan veteriner untuk pemantauan kesehatan hewan secara real-time (Liu et al., 2020).

B. Sistem Penghantaran Terkontrol

Pengembangan sediaan dengan sistem penghantaran terkontrol memungkinkan pelepasan obat secara bertahap dan konsisten dalam tubuh hewan. Sistem ini dapat meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan meningkatkan kenyamanan penggunaan (Dhawan et al., 2018).

Contoh teknologi penghantaran terkontrol meliputi sediaan berbasis mikrokapsul, hidrogel, atau sistem transdermal yang memberikan pelepasan obat yang terprogram sesuai dengan kebutuhan terapi (Singh et al., 2021).

C. Pemanfaatan Teknologi Inovatif

Teknologi cetak 3D telah diterapkan dalam pengembangan sediaan veteriner untuk membuat bentuk sediaan yang lebih presisi dan sesuai dengan kebutuhan pasien hewan (Haleem et al., 2019).

Penggunaan teknologi bioink dan jaringan buatan (*tissue engineering*) membuka peluang dalam pengembangan terapi regeneratif dan pengobatan penyakit jaringan pada hewan (Skardal et al., 2016).

Sediaan yang dapat diingesti (*ingestible*) atau implantable juga menjadi inovasi terkini yang memungkinkan pemberian obat secara oral atau implantasi dalam tubuh hewan dengan kontrol dosis yang lebih baik (Thakur et al., 2018).

D. Pengembangan Vaksin Veteriner

Inovasi dalam pengembangan vaksin veteriner meliputi penggunaan teknologi vaksin DNA, vaksin subunit, dan vaksin rekombinan untuk meningkatkan respons kekebalan dan efektivitas vaksinasi pada hewan (Rocha et al., 2019).

Pengembangan vaksin berbasis nanopartikel juga menjadi tren terkini untuk meningkatkan daya tahan vaksin dan efisiensi penghantaran antigen (Chen et al., 2021).

11.5 Contoh Sediaan Veteriner yang Sudah Dikembangkan

A. Vaksin Veteriner

Vaksin adalah salah satu sediaan veteriner yang penting untuk pencegahan penyakit pada hewan. Berikut adalah beberapa contoh vaksin veteriner yang sudah dikembangkan:

a. Vaksin Rabies Veteriner

Vaksin ini digunakan untuk melindungi hewan dari penyakit rabies yang dapat ditularkan kepada manusia.

b. Vaksin Antraks Veteriner

Vaksin ini digunakan untuk melindungi hewan ternak dari penyakit antraks yang disebabkan oleh bakteri *Bacillus anthracis*.

B. Sediaan Farmasi Veteriner

Selain vaksin, ada juga sediaan farmasi khusus untuk pengobatan hewan. Berikut adalah contoh sediaan farmasi veteriner yang sudah dikembangkan:

a. Obat Cacing Veteriner

Sediaan obat cacing digunakan untuk mengendalikan dan mengobati penyakit cacing pada hewan.

Merupakan obat endoparasitidal yang dapat membunuh atau menginaktivasi berbagai jenis parasit cacing. Antelmintika Sediaan Farmasetik, sesuai petunjuk dan di bawah pengawasan Dokter Hewan

Contoh :

- Praziquantel
- Pirantel pamoat
- Levamisole
- Fenbendazole

b. Salep Antibiotik Veteriner

Salep antibiotik digunakan untuk pengobatan infeksi kulit pada hewan, seperti luka, luka bakar, atau infeksi bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Bal S.M., et al. (2018). Lipid-Based Nanoparticles in Veterinary Medicine: From Toxicity to Personalized Therapy. *Journal of Controlled Release*, 271: 69-81.
- Banovac M., et al. (2018). Validation of Analytical Methods in Pharmaceutical Industry – An Overview. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(1): 38-45.
- Belotto R., et al. (2018). Regulatory Evaluation of Veterinary Medicinal Products: The Balance Between the Need for Quality Data and Limited Resources. *Frontiers in Veterinary Science*, 5: 239.
- Bisht R., et al. (2020). Nanotechnology in Veterinary Medicine: Current Status and Future Perspectives. *Veterinary World*, 13(7): 1391-1399.
- Bunglavan S.J., et al. (2017). Regulatory Requirements for the Development of Veterinary Medicinal Products: A Review. *Veterinary World*, 10(11): 1373-1381.
- Carvalho, S. G., Silvestre, A. L. P., Dos Santos, A. M., Fonseca-Santos, B., Rodrigues, W. D., Gremião, M. P. D., ... & Villanova, J. C. O. (2021). Polymeric-based drug delivery systems for veterinary use: State of the art. *International Journal of Pharmaceutics*, 604, 120756.)
- Chen Q., et al. (2021). Nanoparticle-Based Veterinary Vaccines: An Overview. *Veterinary Research*, 52(1): 109.
- De Briyne N., et al. (2020). Veterinary Medicines Regulations: Harmonisation and Impact on Access to Medicines. *Frontiers in Veterinary Science*, 7: 369.

- Dhawan S., et al. (2018). Controlled Drug Delivery Systems for Veterinary Use. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(5): 899-917.
- Dressman J., et al. (2018). Veterinary Medicines: Global Regulatory Comparisons, Potential for Harmonisation, and Recommendations for the Future. *The Veterinary Journal*, 238: 37-43.
- Erdogan S., et al. (2016). Controlled Release Systems for Veterinary Pharmaceuticals. *Drug Delivery Systems for Tuberculosis Prevention and Treatment*, 25-51.
- Fancello F., et al. (2019). Nanotechnology in Veterinary Medicine: Recent Advances and Perspectives. *Nanomaterials*, 9(5): 776.
- Gou J., et al. (2021). Recent Advances in Sustained Drug Delivery Systems for Veterinary Medicine. *Journal of Controlled Release*, 330: 100-118.
- Goudah A., et al. (2021). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Veterinary Drugs: Principles and Applications. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(3): 356-376.
- Haleem A., et al. (2019). 3D Printing: Basic Principles and Applications in Medicine and Veterinary Medicine. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51: 360-368.
- Heaney A., et al. (2019). Stability of Veterinary Pharmaceuticals: Challenges and Strategies. *The Veterinary Journal*, 243: 1-8.
- Iyampillai R., et al. (2019). Preclinical Studies of Veterinary Drugs: Need of the Hour. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(Special Issue 2): 1263-1271.

- Kozanoglu I., et al. (2018). New Active Substances in Veterinary Medicine: EU Legislation and Role of EMA. *Veterinary World*, 11(10): 1389-1395.
- Kumar A., et al. (2020). Transdermal Drug Delivery System for Veterinary Use: A Review. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 8(1): 67-77.
- Kurdi O., et al. (2020). Conducting Clinical Trials on Veterinary Medicinal Products: A Regulatory Perspective. *Frontiers in Veterinary Science*, 7: 207.
- Lester P.A., et al. (2019). Safety Assessment of Veterinary Drug Residues in Food: New Approaches to a Global Challenge. *Frontiers in Veterinary Science*, 6: 52.
- Lionelle N., et al. (2019). Comparative Pharmacokinetics: A Concept to Foster Generic Animal Drug Development. *Frontiers in Veterinary Science*, 6: 377.
- Liu Y., et al. (2020). Nanosensors for Monitoring Veterinary Animal Health. *Small*, 16(30): 2002063.
- Liu, Y., et al. (2017). Topical Antibacterial Agents for Wound Care: A Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(8): 916-931.
- Mock, M., & Fouet, A. (2001). Anthrax. *Annual Review of Microbiology*, 55: 647-671.
- Nagai N., et al. (2020). Development of Animal Drug Products: The Formulation Effects on Product Quality and Animal Health. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(8): 1047-1051.
- Nair A.B., et al. (2017). Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems and Herbal Medicine: A Review. *Journal of Pharmacy*

& Pharmaceutical Sciences, 20(1): 423-438.

Patel J., et al. (2021). Challenges and Solutions in the Development of Veterinary Drug Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(4): 1365-1380.

Prado M.S., et al. (2019). Animal Models in the Discovery and Development of Veterinary Medicinal Products: A Review. *Frontiers in Veterinary Science*, 6: 48.

Rathbone M.J., et al. (2017). Good Manufacturing Practice (GMP) Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Regulations and Quality. John Wiley & Sons.

Rocha C.S., et al. (2019). Veterinary Vaccines: Current Innovations and Future Trends. *Journal of Vaccines and Vaccination*, 10(4): 528.

Singh M., et al. (2021). Controlled Drug Delivery Systems for Animals: Principles and Advances. *Journal of Controlled Release*, 329: 1000-1027.

Skardal A., et al. (2016). Biofabrication for Preclinical Drug Development: A Review. *Trends in Biotechnology*, 34(3): 247-261.

Smith, J. (2019). Veterinary Vaccines for Public Health and One Health. *Journal of Comparative Pathology*, 161: 43-47.

Thakur R.R.S., et al. (2018). Ingestible Devices for Veterinary Medicine: Swallowable Technologies to Improve Animal Health and Welfare. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 128: 98-117.

Vercauteren G., et al. (2018). Harmonizing the Registration Process for Veterinary Medicinal Products in the European Union. *Frontiers in Veterinary Science*, 5: 164
Kaplan, R.M. (2004). Anthelmintic Resistance in Nematodes of Cattle: An Overview.

Cattle Practice, 12: 113-118.

Vilhelmova-Ilieva N., et al. (2017). Consideration of Species Differences in Dose Selection for Veterinary Drugs: Workshop Report. The Veterinary Journal, 221: 17-25.

Wang Y., et al. (2021). Applications of Nanosensors in Veterinary Medicine. Small, 17(16): 2004794.

BAB 12

PENGAWASAN SEDIAAN VETERINER

Oleh Juvita Herdianty

12.1 Pendahuluan

Farmasi veteriner merupakan salah satu pelayanan kesehatan yang berkaitan dengan kesehatan hewan hal ini merupakan salah satu upaya untuk pencegahan penyebaran penyakit hewan ke manusia. Dalam mencegah terjadi penyakit hewan maka diperlukan multivitamin maupun sediaan obat hewan. Saat ini masih sedikit obat hewan yang ada dipasaran serta harga yang relatif lebih mahal.

Sebagai seorang farmasi dibidang veteriner diperlukan untuk melakukan suatu riset atau mengembangkan obat hewan untuk menghasilkan produk obat hewan yang aman untuk perawatan, pencegahan serta mengobati penyakit (Permentan No. 16 Tahun 2021).

Sediaan obat hewan yang ideal yaitu sediaan yang diformulasikan sesuai dengan standar farmasetik sesuai dengan Farmakope Indonesia IV yang meliputi serangkaian pengujian. Pengujian sangat penting dilakukan untuk menghasilkan suatu sediaan obat hewan yang memiliki stabilitas fisika dan kimia yang baik serta aman dikonsumsi oleh hewan. Dalam rangka menghasilkan sediaan obat hewan yang aman dan terjamin maka dalam pembuatan harus sesuai dengan pedoman yang dipersyaratkan yaitu Cara Pembuatan Obat Hewan yang baik (CPOHB).

12.2 Regulasi, Pedoman dan Kebijakan

Peraturan terkait pedoman dan kebijakan terkait sediaan obat hewan telah diatur dalam undang-undang berikut ini:

- a. Undang-Undang No. 41 tahun 2014 mengatur Peternakan dan Kesehatan Hewan.

- b. Peraturan Pemerintah No.15, tahun 1977 mengatur tentang kompetensi Kementerian Pertanian dalam pengendalian obat hewan.
- c. Peraturan Pemerintah No.78, tahun 1992 mengatur tentang obat hewan.
- d. Peraturan Pemerintah No.95, tahun 2012 mengatur terkait Pengendalian dan Penanggulangan Penyakit Hewan.
- e. Peraturan Pemerintah No.47, tahun 2014 mengatur Pengendalian dan Penanggulangan Penyakit Hewan.
- f. Peraturan Menteri Pertanian No. 15, tahun 1994 mengatur Pengawas Obat Hewan.
- g. Peraturan Menteri Pertanian No. 74 tahun 2007 mengatur Pengawas Obat Hewan.
- h. Peraturan Menteri Pertanian No. 15, tahun 2008 tentang Monitoring-Surveillans Residu dan Cemarkan Mikroba pada Produk Hewan.
- i. Peraturan Menteri Pertanian No. 18, tahun 2009 mengatur Syarat dan Tata cara Pemberian Izin Usaha Obat Hewan.
- j. Peraturan Menteri Pertanian No. 16 Th. 2021 mengatur Kajian Lapangan dan Pengawasan Obat Hewan. Jakarta.

12.3 Klasifikasi Obat Hewan Berdasarkan Jenis Sediaan

Obat hewan yaitu merupakan sediaan obat yang diperuntukkan untuk mengobati hewan, menguraXZWAS4CDngi gejala atau memodifikasi proses kimia dalam tubuh yang terkait jenis sediaan biologik, farmakokinetika, premiks dan sediaan obat hewan alami. (PerMentan No. 16 tahun 2021). Sediaan biologik merupakan Obat Hewan yang prosesnya secara biologik pada hewan atau jaringan hewan dengan tujuan untuk menstimulasi imunitas, mendiagnosa suatu penyalit atau menghilangkan penyakit melalui proses *imunologik*, seperti : vaksin, *sera*, hasil rekayasa genetik dan bahan diagnostik biologik (PerMentan No. 16 tahun 2021).

12.3.1 Biologik

Sediaan Obat hewan yang diperoleh melalui serangkaian proses biologik pada Hewan atau jaringan Hewan sehingga menstimulus imunitas, diagnosis suatu penyakit atau menghilangkan penyakit melalui proses biologi.

12.3.2 Farmasetik

Sediaan Obat Hewan yang dihasilkan melalui tahapan nonbiologik yang merupakan hasil sintetis atau semi sintetis. Contohnya vitamin, hormon, enzim, antibiotik dan kemoterapeutik lainnya, antialergi, antideam, dan sediaan anestesi yang dipakai berdasarkan mekanisme kerjanya secara farmakologi.

12.3.3 Premiks

Sediaan yang mengandung bahan Obat Hewan yang diolah menjadi tambahan pakan hewan yang pemberiannya dengan mencampurkan baik pada pakan maupun air minumnya. Sehingga dalam penggunaannya harus diperhatikan sehingga menghasilkan sediaan yang bermutu, aman, dan berkhasiat.

12.3.4 Obat Alami

Merupakan sediaan obat yang berasal dari bahan alami yang berasal dari tanaman, hewan, mineral, sediaan galenik atau campuran yang dapat digunakan untuk Obat Hewan. Obat alami relatif lebih murah dibandingkan dengan obat yang berasal dari sintetis sehingga dapat juga melestarikan hasil alam Indonesia .

12.4 Klasifikasi Obat Hewan Berdasarkan Tingkat Bahaya dalam Pemakaian.

12.4.1 Obat Keras

Obat yang berasal baik dari sintetis atau semi sintetis yang digunakan untuk pengobatan penyakit hewan yang mana dalam memperolehnya harus resep dokter Hewan. Penggunaan obat keras hanya diperbolehkan dibawah pengawasan dokter hewan maupun tenaga kesehatan hewan namun tetap dibawah pengawasan dokter hewan. Obat hewan yang diberikan secara parenteral dan bahan

diagnostik yang mengandung bahan yang termasuk obat keras diklasifikasikan sebagai obat keras (PerMentan No. 14 tahun 2017).

12.4.2 Obat Bebas Terbatas

Obat yang berasal baik dari sintetis atau semi sintetis yang digunakan untuk pengobatan penyakit hewan yang mana dalam penggunaan obat bebas terbatas dilakukan oleh dokter Hewan atau tenaga kesehatan Hewan dibawah pengawasan dokter Hewan (PerMentan No. 14 tahun 2017).

12.4.3 Obat Bebas

Obat yang berasal baik dari sintetis atau semi sintetis yang digunakan untuk pengobatan penyakit hewan yang mana dalam penggunaan obat bebas tanpa resep dokter Hewan (PerMentan No. 14 tahun 2017).

12.5 Pengawasan Obat Hewan

Pengawasan Obat Hewan perlu dilakukan untuk mencegah dan mengawasi terjadinya pemalsuan sehingga kerugian baik bagi hewan, manusia dan lingkungan bisa diantisipasi. Dalam pengawasan Obat hewan dilakukan secara rutin dan insidental.

Perizinan Usaha Obat Hewan yaitu:

1. Perizinan Berusaha berdasarkan tingkat Risiko kegiatan usaha Obat Hewan; dan
2. Perizinan Berusaha untuk Menunjang Kegiatan Usaha berupa:
 - a) izin Pemasukan Obat Hewan dan/atau izin Pengeluaran Obat Hewan;
 - b) sertifikat CPOHB; dan
 - c) izin pendaftaran Obat Hewan.

Menurut undang-undang No. 18 tahun 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan adanya pasal yang mengatur sediaan Obat Hewan yang baik harus memenuhi beberapa persyaratan berikut:

- a. Tidak diperbolehkan penggunaan Pakan yang mengandung hormon dan antibiotik.

- b. Obat hewan tidak boleh digunakan untuk konsumsi manusia.
- c. Obat hewan yang akan diproduksi wajib memiliki izin edar.
- d. Dalam rangka memperoleh izin edar maka perlu dilakukan serangkaian uji mutu dan lulus pengujian. Setiap proses produksi sediaan Obat Hewan perlu dilakukan pengawasan dari pihak otoritas veteriner.
- e. Pemerintah Pusat bersama pemerintah daerah bersinergi untuk berhak melakukan pengawasan yang meliputi pembuatan, sampai distribusi obat hewan.
- f. Penggunaan obat golongan keras pada hewan hanya dapat diperoleh dengan resep dokter hewan.
- g. Perseorangan atau badan usaha yang bergerak di bidang proses produksi sampai distribusi wajib memiliki izin usaha sesuai dengan ketentuan perundang-undangan
- h. Serangkaian tahapan pembuatan, penyediaan, dan distribusi obat hewan melarang untuk sediaan biologik yang mana penyakitnya tidak ada di Indonesia, nomor pendaftaran yang tidak memiliki izin edar, tidak akan diberikan label dan tanda tidak memenuhi standar mutu.

12.5.1 Penerapan Peraturan Obat Hewan

Dalam peraturan obat Hewan perlu dilakukan pengawasan hal ini dibagi mejadi 3 subsistem yaitu”

Pengawasan oleh perusahaan sendiri baik bagi pelaku usaha maupun impotir .

- a. Penerapan pengawasan oleh perusahaan sendiri meliputi bahan baku, diproses, produk jadi lanjut peredaran.
- b. Penerapan pengawasan barang impor dari negara asal maka pengawasannya meliputi handling, Indonesia, disimpan kemudian diedarkan
- c. Penerapan pengawasan dari pihak distributor dan pengencer maka penerapannya barang datang, disimpan baru diedarkan.

A. Pengawasan melalui pemberdayaan masyarakat

Pengawasan dengan melaksanakan pelatihan atau sosialisasi kepada pihak terkait misalnya: Mahasiswa Fakultas

Kedokteran Hewan, peternak, pimpinan, penanggung jawab teknis.

B. Pengawasan oleh Pemerintah

Pengawasan obat Hewan oleh pemerintah baik tingkat Provinsi/Kab/Kota meliputi meliputi serangkaian kegiatan membuat, menyediakan, distribusi dan penggunaan obat hewan berdasarkan dengan wilayah kerja masing-masing.

Dalam pengawasan obat hewan hal yang utama yaitu dipenuhinya persyaratan perijinan usaha obat Hewan, terpenuhinya persyaratan Pembuatan Pembuatan Obat Hewan yang Baik sesuai dengan CPOB.

Apabila ada kasus pelanggaran terkait pada tahap membuat, menyimpan, distribusi dan penggunaan diselesaikan sesuai dengan wilayah kerja.

12.5.2 Tujuan Pengaturan Obat Hewan

1. Penyimpangan mutu atau kualitas obat hewan dapat diantisipasi.
2. Obat Hewan yang beredar pada masyarakat harus tepat dalam penggunaannya.
3. Usaha yang bergerak di bidang obat Hewan baik sebagai produsen, importir atau pengencer perlu dilakukan penertiban.
4. Mencegah terjadinya penyalahgunaan hak baik dalam pembuatan, penyediaan, penyimpanan, distribusi maupun dalam penggunaan obat hewan.
5. Pembinaan serta pengawasan pada pengusaha dibidang hewan.

12.5.3 Tujuan Pengawasan Obat Hewan

- a. Keterjaminan peredaran obat hewan dimasyarakat sesuai dengan khasiat, aman, mutu terjamin, penggunaan dosis yang tepat dan rasional dan mencegah terjadinya produk yang ilegal.

- b. Memberikan perlindungan pada penggunaan obat Hewan terhadap ketidak sesuaikan dengan kaidah, misalnya penggunaan antibiotik untuk membantu pertumbuhan berat badan pada ayam dan meningkatkan produksi telur pada ayam.

12.5.4 Sistem Pengawasan Obat Hewan

1. Wajib memiliki Izin usaha obat hewan
2. Melakukan pendaftaran obat hewan
3. Dilakukan pengujian mutu
4. Pengujian lapang
5. MESOH (Monitoring Efek Samping Obat Hewan)
6. Pelaporan
7. Pengawasan di Lapangan

12.5.5 Obyek Pengawasan Obat Hewan Dilakukan Oleh Pemerintah Baik Pusat/Provinsi/ dan Kab/Kota

Pengawasan pada serangkaian atas kegiatan membuat, menyediakan, distribusi dan penggunaan obat hewan (disesuaikan dengan wilayah kerja).

A. Pengawasan obat hewan pusat

1. Dipenuhi persyaratan perijinan usaha obat hewan dapat dilakukan baik ditingkat produsen, importir, Repacking (pengemasan ulang Obat Hewan) dan eksportir obat hewan.
2. Dipenuhi persyaratan pembuatan Obat Hewan yang baik dan bermutu sesuai dengan (CPOB).
3. Penyelesaian kasus pelanggaran terhadap serangkaian tahapan mulai produksi sampai distribusi dan penggunaan serta pencampuran obat hewan berdasarkan wilayah kerja.

B. Pengawasan obat hewan provinsi

1. Segala persyaratan perijinan usaha obat hewan pada ditingkat distributor .
2. Penyelesaian kasus pelanggaran terhadap serangkaian tahapan mulai produksi sampai distribusi dan penggunaan serta pencampuran obat hewan berdasarkan wilayah kerja.

C. Pengawasan obat hewan kabupaten/kota

1. Segala persyaratan perijinan usaha obat hewan pada ditingkat distributor .
2. Penyelesaian kasus pelanggaran terhadap serangkaian tahapan mulai produksi sampai distribusi dan penggunaan serta pencampuran obat hewan berdasarkan wilayah kerja.

12.6 Pemasukan dan Pengeluaran Obat Hewan

Berdasarkan Peraturan Menteri Pertanian No. 16 tahun 2021 terkait penyediaan Obat Hewan dilakukan melalui: produksi Obat Hewan dalam negeri; dan Pemasukan Obat Hewan.

Penyediaan Obat Hewan meliputi:

- a. Bahan baku;
- b. Bahan setengah jadi;
- c. Produk jadi dengan disertai peralatan atau tanpa disertai peralatan kesehatan hewan;
- d. Peralatan terkait dengan kesehatan hewan.

Pemasukan Obat Hewan harus dilakukan kajian lapangan sebagai berikut:

- a. Baru pertama kali dari pabrik Obat Hewan;
- b. Merupakan Obat Hewan baru yang belum pernah memperoleh izin edar ;
- c. Unit usaha merupakan pembuat Obat Hewan yang masih baru
- d. Apabila ada temuan terkait keamanan, khasiat, dan mutu Obat Hewan yang berasal dari negara asal.

Apabila dalam pelaksanaan kajian lapang terdapat temuan sebagai berikut:

- a. Temuan yang mana sangat kritis maka harus dilakukan penolakan Pemasukan Obat Hewan;
- b. Temuan baik kecil atau besar maka perlu dilakukan perbaikan (*corrective action*);

- c. Apabila tidak ada temuan, maka rekomendasi Pemasukan obat Hewan akan dikeluarkan.

Pejabat otoritas Veteriner Kesehatan Hewan merupakan pejabat yang memberikan rekomendasi maupun menolak pemasukan Obat Hewan kepada Menteri. Penolakan disampaikan ke Direktur Jendral melalui PVTPP kepada pelaku Usaha Obat Hewan dengan memberikan alasan penolakan (Permentan No.16 tahun 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Direktorat Kesehatan Hewan, Direktorat Jenderal Peternakan, Departemen Pertanian Republik Indonesia. 2007. Buku Pedoman Pengawasan Obat Hewan.
- Pemerintah Indonesia 2009. Undang-Undang Republik Indonesia No. 18 Th. 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan. Jakarta.
- Peraturan Menteri Pertanian No. 74 Th. 2007 tentang Pengawasan Obat Hewan. Jakarta.
- Peraturan Menteri Pertanian No. 14 Th. 2017 tentang Klasifikasi Obat Hewan. Jakarta.
- Peraturan Menteri Pertanian No. 16 Th. 2021 tentang Kajian Lapangan dan Pengawasan Obat Hewan. Jakarta.

BIODATA PENULIS



Prayitno Setiawan, S.Farm., M.Si.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Megarezky

Penulis lahir di Karetan tanggal 15 Mei 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Klinik. Selain Mengajar, Penulis menekuni bidang Meneliti dan Menulis.

BIODATA PENULIS



Tika Afriani, M. Farm., Apt.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Mohammad Natsir

Penulis lahir di Selayo, Sumatera Barat tanggal 2 April 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan program profesi Apoteker dan S2 pada Jurusan Farmasi di Universitas Andalas Padang. Penulis juga aktif menulis berbagai artikel hasil penelitian yang diterbitkan di jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional.

BIODATA PENULIS

apt. Arif Wijayanto, S. Farm., M. Farm.

Dosen program studi S1 Farmasi IIK Strada Indonesia Kediri

Penulis lahir di Kota Madiun, 10 Februari 1978 dan telah menempuh pendidikan SDN Pangongangan 04 Kota Madiun lulus 1990 kemudian melanjutkan ke SMPN 01 Kota Madiun lulus tahun 1993 kemudian menyelesaikan pendidikan di Sekolah Menengah Farmasi Bina Farma Kota Madiun lulus 1996 dan melanjutkan pendidikan S1 Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya lulus tahun 2002 dan melanjutkan pendidikan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta lulus 2004 kemudian menempuh pendidikan S2 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Setelah mengabdikan profesi apoteker di rumah sakit hingga 2012, saat ini penulis berpraktek mandiri sebagai apoteker di apotek milik sendiri dan mengabdikan diri sebagai dosen pengajar program studi S1 Farmasi IIK Strada Indonesia Kediri hingga saat ini.

BIODATA PENULIS



apt. Nurbaiti, M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Pekanbaru tanggal 11 Januari 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau. Menyelesaikan pendidikan S1 pada tahun 2016 dan profesi Apoteker pada tahun 2017. Program S2 (Magister) diselesaikan pada tahun 2020 bidang Sains dan Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penulis menekuni bidang Sains dan Teknologi Farmasi.

Mata kuliah dan praktikum yang diajarkan di Program Studi Farmasi UMRI adalah: Kosmetika, Farmasetika, Teknologi Farmasi Solid, Liquid dan Steril.

BIODATA PENULIS



apt. Aditya Trias Pradana, S.Farm., M.Si., Ph.D (Cand)

Dosen Departemen Farmasetika

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Penulis lahir di Malang tanggal 3 Januari 1988, dan merupakan dosen tetap pada Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya. Penulis menyelesaikan studi S1 dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga pada bidang industri dengan skripsi terkait manufaktur sistem mikropartikel untuk pelepasan obat terkendali. Penulis lalu melanjutkan pendidikan S2 di Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung dengan thesis mengenai bioavailabilitas dan biodistribusi nanokristal herbal. Sejalan dengan arah riset, penulis telah menyelesaikan disertasi S3 mengenai stabilisasi dan peningkatan aktifitas nanoemulsi herbal dengan *spray drying* di Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok. Penulis aktif mengajar dan melakukan riset bidang terkait dengan Manufaktur Sediaan Obat Padat, Teknologi Penghantaran Obat dan Farmasi Industri. Hasil karya ilmiah penulis telah terpublikasi di jurnal-jurnal nasional terindeks SINTA dan internasional terindeks Web of Science dan/atau Scopus dengan *Impact Factor*.

BIODATA PENULIS



apt. Nasri, M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis lahir di Medan tanggal 1 Mei 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2019. Melanjutkan Pendidikan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2021, serta menyelesaikan Pendidikan profesi di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2022. Penulis juga telah menyelesaikan berbagai pelatihan dan sertifikasi dalam rangka peningkatan soft skill dan hard skill berupa *Certified Hypnotist* (CH), *Certified Hypnotherapist* (CHt), *Certified Public Speaking* (CPS), *Certified Public Speaking Professional* (CPSP), *Certified Riset Reviewer* (CRR), *Certified Leadership Management Associate* (CLMA), *Certified Excellent Trainer Professional* (CETP), *Certified Hypnosis for Teaching* (CHTc) dan *Certified Neuro Linguistic Programming for Teaching* (CNLPTc). Saat ini penulis juga aktif menulis pada jurnal baik nasional maupun internasional terakreditasi dan non terakreditasi juga menulis buku ajar maupun buku monograf. Memiliki H-index Scopus 3 dan H-index Google Scholar 8. ID Scopus: 57223298392. ID Sinta: 6788872. ID Google Scholar:

<https://scholar.google.com/citations?user=9jpE12sAAAAJ&hl=id>.

BIODATA PENULIS



apt. Vera Estefania Kaban, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis lahir di Medan pada tanggal 20 September 1992. Penulis adalah seorang dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Melanjutkan studi ke jenjang pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara kemudian mengambil pendidikan program Magister Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Saat ini penulis aktif dalam menulis jurnal publikasi baik dalam skala nasional maupun internasional.

BIODATA PENULIS



Iksen, S. Farm., M.Si., Ph.D.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis tercatat sebagai lulusan program Sarjana dan Magister Ilmu Farmasi dari Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dan lulusan program Doktor Ilmu Farmasi bidang Farmakologi dan Toksikologi dari Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University, Thailand. Sejak tahun 2017, penulis aktif melakukan publikasi ilmiah di jurnal-jurnal nasional terindeks SINTA dan terindeks internasional pada Web of Science dan/atau Scopus serta mempunyai faktor dampak (*Impact Factor*). Saat ini, penulis terdaftar sebagai reviewer dan editorial board di berbagai jurnal nasional dan internasional bereputasi. Pada tahun 2022, penulis berhasil meraih berbagai penghargaan sebagai presenter terbaik dalam berbagai konferensi internasional dan nasional serta menjadi invited speaker di Fakultas Farmasi *Ton Duc Thang University*, Vietnam. Saat ini, penulis telah menulis berbagai buku referensi di bidang farmasi dan toksikologi. E-mail: ikseniksen08@gmail.com.

BIODATA PENULIS



apt. Ridho Islamie, S.Farm., M.Si., Ph.D. (Cand)
Dosen Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Penulis lahir di Samarinda tanggal 22 Juli 1988 dan merupakan dosen tetap pada Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya. Penulis menyelesaikan studi S1 dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya (UBAYA) pada bidang klinis komunitas dengan skripsi terkait skrining efek farmakologi senyawa bahan alam sebagai sedatif dan hipnotik pada model hewan. Penulis lalu melanjutkan pendidikan S2 di Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung dengan thesis mengenai keterlibatan sistem kolinergik pada model hewan ketergantungan alkohol. Sejalan dengan arah riset, penulis telah menyelesaikan disertasi S3 mengenai efek neuroprotektif senyawa nanopartikel dari bahan alam berserta mekanisme kerjanya di Department of Pharmacology & Physiology, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. Penulis aktif mengajar pada topik anatomi dan fisiologi sistem saraf pusat, mikrobiologi farmasi dan juga melakukan riset bidang terkait dengan neurofarmakolgi, toksikologi, dan mikrobiologi.

BIODATA PENULIS



Hariyadi Dharmawan Syahputra, M. Farm., apt.
Dosen Pendidikan Farmasi
Program Studi Sarjana Farmasi STIKES Senior Medan

Penulis lahir di Kisaran, Kabupaten Asahan tanggal 18 Juli 1994. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Sarjana Farmasi di Universitas Sumatera Utara, Medan melanjutkan S2 pada Jurusan Magister Ilmu Farmasi dan profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara, Medan. Penulis menekuni bidang Penelitian dan Pengajaran terfokus dalam bidang Kimia Medisinal; Biofarmasetika, Farmakokinetika dan Farmakodinamika; Sintesis Obat; dan Farmasi Komunitas dan Industri.

BIODATA PENULIS



apt. Delladari Mayefis, S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda Batam

Penulis lahir di Padang tanggal 11 Maret 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Institut Kesehatan Mitra Bunda Batam. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Universitas Andalas pada Tahun 2010 Setelah itu, melanjutkan pendidikan Profesi Apoteker serta Pascasarjana dan meraih gelar Magister dalam bidang Farmasi dari Universitas Andalas pada tahun 2013. Selama karirnya penulis telah menerbitkan sejumlah artikel dan buku di berbagai jurnal terkemuka.

BIODATA PENULIS



apt. Juvita Herdianty., S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas FAKAR, Institut Ilmu Kesehatan Strada Indonesia Kediri

Penulis lahir di Madiun tanggal 11 Januari 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Strada Indonesia Kediri. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dan melanjutkan S2 Farmasi Sains di Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis juga menjadi pengurus di Ikatan Apoteker Indonesia PC Kabupaten Magetan dan juga sebagai Apoteker Penanggung Jawab Apotek di Apotek Maospati.