

PENGEMBANGAN SEDIAAN FARMASI



PENULIS :

Hariyadi Dharmawan Syahputra, Istianatus Sunnah,
Indri Dwi Rahasasti, Widyastuti, Risa Ahdyani, Tommy Julianto,
Habibie Deswilyaz Ghiffari, Rifkarosita Putri Ginaris,
Ika Ristia Rahman, Sri Budiasih, Rahmayulis

PENGEMBANGAN SEDIAAN FARMASI

**Hariyadi Dharmawan Syahputra
Istianatus Sunnah
Indri Dwi Rahasasti
Widyastuti
Risa Ahdyani
Tommy Julianto
Habibie Deswilyaz Ghiffari
Rifkarosita Putri Ginaris
Ika Ristia Rahman
Sri Budiasih
Rahmayulis**



GETPRESS INDONESIA

PENGEMBANGAN SEDIAAN FARMASI

Penulis : Hariyadi Dharmawan Syahputra

Istianatus Sunnah

Indri Dwi Rahasasti

Widyastuti

Risa Ahdyani

Tommy Julianto

Habibie Deswilyaz Ghiffari

Rifkarosita Putri Ginaris

Ika Ristia Rahman

Sri Budiasih

Rahmayulis

ISBN :

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Penyunting: Dr. Neila Sulung, N.S. S.Pd., M.Kes.

Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M.Si.

Penerbit: GETPRESS 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, Februari 2024

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 kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan Judul Pengembangan Sediaan Farmasi dapat diselesaikan dengan baik atas kerjasama tim penulis. Buku ini berisi mengenai pengantar pengembangan sediaan farmasi, rancangan bentuk sediaan, eksipien farmaseutik, formulasi sediaan cair, formulasi pelet, formulasi sediaan tablet kunyah, tablet effervescent, formulasi sediaan kapsul, formulasi sediaan suppositoria/ovula, formulasi sediaan aerosol.

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 bagi Perguruan Tinggi yang mudah dipahami.

Padang, Februari 2024
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL	vi
BAB 1 PENGANTAR PENGEMBANGAN SEDIAAN FARMASI.....	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Kandidat pemilihan obat dan sediaan obat.....	2
1.3 Bentuk dan karakteristik bahan aktif obat.....	5
1.4 Pengembangan akhir dalam industri obat.....	6
DAFTAR PUSTAKA.....	7
BAB 2 RANCANGAN BENTUK SEDIAAN	9
2.1 Pendahuluan	9
2.2 Bentuk Sediaan Farmasi.....	10
2.3. Tahapan Perancangan Bentuk Sediaan Farmasi	13
2.4 Aplikasi Pendekatan QbD Pada Sistem Penghantaran Obat	22
DAFTAR PUSTAKA.....	24
BAB 3 EKSIPEN FARMASEUTIK.....	27
3.1 Pendahuluan	27
3.2 Interaksi Eksipien	28
3.3 Kompatibilitas dan Inkompabilitas Eksipien.....	31
3.4 Eksipien Sediaan Padat.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	41
BAB 4 FORMULASI SEDIAAN CAIR.....	45
4.1 Pendahuluan	45
4.2 Larutan.....	46
4.3 Sistem Dispersi	53
DAFTAR PUSTAKA.....	65
BAB 5 FORMULASI SEDIAAN <i>SMALL VOLUME PARENTERALS</i>.....	67
5.1 Pendahuluan	67
5.2 Jenis sediaan <i>small volume parenterals</i>	68
5.3 Komponen sediaan <i>small volume parenterals</i>	70
5.4 Formulasi Sediaan <i>Small Volume Parenterals</i>	80
DAFTAR PUSTAKA.....	82
BAB 6 FORMULASI PELET	83
6.1 Pendahuluan	83
6.2 Sediaan Pelet.....	84

6.3 Pembuatan Sediaan Pelet	85
6.4 Evaluasi Sediaan Pelet	89
6.5 Teknologi Sediaan Pelet	90
DAFTAR PUSTAKA	93
BAB 7 FORMULASI SEDIAAN TABLET KUNYAH.....	95
7.1 Pendahuluan	95
7.2 Definisi	96
7.3 Metode Pembuatan	100
7.4 Keuntungan & Kerugian	107
7.5 Evaluasi Sediaan	108
DAFTAR PUSTAKA	110
BAB 8 TABLET <i>EFFERVESCENT</i>	111
8.1 Definisi Tablet <i>Effervescent</i>	111
8.2 Keuntungan dan Kerugian Tablet <i>Effervescent</i>	112
8.3 Komposisi Tablet effervescent	114
8.4 Formulasi Tablet Effervescent.....	116
8.5 Evaluasi Tablet Effervescent	117
DAFTAR PUSTAKA	120
BAB 9 FORMULASI SEDIAAN KAPSUL.....	121
9.1 Kapsul	121
9.2 Keuntungan dan kerugian kapsul.....	121
9.3 Jenis-Jenis Kapsul.....	122
9.4. Formulasi Kapsul	125
9.5 Syarat kapsul	128
DAFTAR PUSTAKA	130
BAB 10 FORMULASI SEDIAAN SUPPOSITORIA/OVULA	133
10.1 Pendahuluan	133
10.2 Sediaan Suppositoria	134
10.3 Basis Suppositoria.....	137
10.4 Perhitungan dan Pembuatan Suppositoria	141
10.6 Evaluasi Sediaan Suppositoria	145
DAFTAR PUSTAKA	147
BAB 11 FORMULASI SEDIAAN AEROSOL	149
11.1 Pendahuluan	149
11.2 Aerosol.....	150
11.2.1 Konsentrat Produk	151
11.2.2 Katup.....	153
11.2.3 Aktuator.....	155

11.2.4 Wadah.....	156
11.2.5 Propelan	159
11.3 Pengisian Aerosol.....	166
11.4 Efek Formulasi Aerosol.....	167
11.5 Prinsip Pelepasan Produk Konsentrat dari Wadah	168
11.6 Keunggulan Aerosol	168
DAFTAR PUSTAKA.....	169
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4. 1. Wadah untuk sediaan cair.....	46
Gambar 4. 2. Viskometer Brookfield	58
Gambar 4. 3. Emulsi minyak dalam air mineral dengan ukuran globul terbesar 0,04 mm	60
Gambar 6. 1. Pellet 84	
Gambar 6. 2. Sediaan pelet <i>sustained release</i>	85
Gambar 6. 3. Ekstruder	86
Gambar 6. 4. Sferonizer (Aulton, 2007).	87
Gambar 6. 5. Transisi pada mekanisme sferonisasi (a) silinder, (b) silinder dengan ujung yang membulat, (c) <i>Dumbbell</i> , (d) ellip dan (e) bulat/sphere (Aulton, 2007)	88
Gambar 10. 1. Proses pelepasan bahan obat dari suspensi suppositoria. 136	
Gambar 10. 2. Tumbuhan <i>Theobroma cacao</i> , L	138
Gambar 10. 3. Basis lemak coklat (<i>cocoa butter</i>).....	139
Gambar 11. 1. Komponen Aerosol 151	
Gambar 11. 2. Komponen Katup Aerosol	154
Gambar 11. 3. Aktuator untuk semprotan, busa dan semipadat.....	156
Gambar 11. 4. Ilustrasi Gas yang Dicairkan	160
Gambar 11. 5. Aerosol dengan gas yang dicairkan (Tekanan tetap sampai aerosol habis).....	160
Gambar 11. 6. Aerosol dengan gas yang terkompresi (Tekanan berkurang saat aerosol habis).....	163
Gambar 11. 7. Gambaran gas propelan yang dicairkan dan gas yangterkompresi di dalam tabung aerosol	163
Gambar 11. 8. Propelan Hidrokarbon dihasilkan dari gas alam.....	166

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1. Pemasalahan yang kerap muncul bermula dari asal mula pembuatan obat hingga menjadi suatu sediaan.....	2
Tabel 1. 2. Pemilihan bahan yang lebih disukai dalam sintesis dan formulasi sediaan obat (Price and Patel, 2020; Wang <i>et al.</i> , 2020).	4
Tabel 1. 3. Jenis partikulasi dispersa molekul	6
Tabel 2. 1. Klasifikasi Higroskopis (Kumar <i>et al.</i> , 2015).....	16
Tabel 2. 2. Klasifikasi BCS (Shukla <i>et al.</i> , 2018)	17
Tabel 2. 3. Eksipien dan Degradannya.....	30
Tabel 4. 1. Istilah kelarutan.....	48
Tabel 4. 2. Kelarutan bahan obat dalam air dan alkohol	49
Tabel 4. 3. Dispersi air dan minyak membentuk misel.....	54
Tabel 4. 4. Aktivitas dan nilai HLB surfaktan	63
Tabel 5. 1. Dapar yang digunakan dalam produk <i>small volume parenterals</i>	72
Tabel 5. 2. Pengawet yang disetujui penggunaannya dalam produk <i>small volume parenterals</i>	73
Tabel 5. 3. Sediaan <i>Small Volume Parenteral</i> yang mengandung pelarut minyak	77
Tabel 5. 4. Kosolven dalam Formulasi Sediaan Injeksi	78
Tabel 7. 1. Contoh formulasi tablet kunyah vitamin C :	101
Tabel 8. 1. Formulasi Tablet <i>effervescent</i> Ekstrak Buah Mengkudu	116
Tabel 8. 2. Formulasi Tablet <i>effervescent</i> kulit rambutan	117
Tabel 9. 1. Keuntungan dan kerugian kapsul keras.....	122
Tabel 9. 2. Kapasitas cangkang kapsul.....	123
Tabel 9. 3. Keuntungan dan kerugian kapsul lunak	124
Tabel 9. 4. Persyaratan keseragaman bobor kapsul	129
Tabel 10. 1. Nilai Densiti Faktor Cacao butter.....	141
Tabel 11. 1. Keterbatasan Tekanan Wadah Aerosol	158

BAB 1

PENGANTAR PENGEMBANGAN SEDIAAN FARMASI

Oleh Hariyadi Dharmawan Syahputra

1.1 Pendahuluan

Sektor industri farmasi memiliki banyak perbedaan yang sangat mencolok dalam produksi. Dalam pelaksanaan dan penerapan industri obat agar dapat berjalan secara tepat guna diperlukan regulasi hukum dan pemeriksaan yang tepat dalam serta mendalam agar dapat mencegah hal yang tidak diinginkan. Maka dalam produksi diperlukan berbagai validasi bukan hanya dilihat dari produk yang dihasilkan, tetapi juga pada personel yang bekerja di lapangan, tempat produksi tersebut dilaksanakan dan alat yang digunakan juga memiliki nilai validasi yang tepat pada industry tersebut (Sinko, 2023).

Beberapa poin penting yang perlu diperhatikan dalam menjaga produksi obat dapat terbentuk secara tepat dan berdaya guna dilihat dari Cara Pemakaian Laboratorium yang Baik (CPLB), Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan Cara Pengujian Klinis yang Baik (CPKB). Ketiga hal tersebut wajib dilaksanakan untuk mendapatkan hasil produksi yang baik dalam segi skala pilot atau produk *bulk*. Sudah menjadi hal yang sangat krusial bagi seorang tenaga profesi kefarmasian atau apoteker harus terus berkembang mengikuti pola alur *Research and Development* yang menjadi kunci penting untuk mengatasi permasalahan pada keseluruhan tahap preformulasi dan formulasi obat yang akan terjadi (Sahoo, Manchikanti and Dey, 2010; Ekor, 2014).

Tabel 1. 1. Pemasalahan yang kerap muncul bermula dari asal mula pembuatan obat hingga menjadi suatu sediaan.

Kegiatan	Kunci penting yang dibutuhkan
Penelitian	Senyawa baru
	Mekanisme biologis baru
	Kebutuhan medis belum diperlukan
	Berpotensi dan selektif
Kemanan	Memiliki margin yang besar
	Tidak toksik
Sifat Klinis	Efek samping dapat ditoleransi
	Durasi kerja obat dapat diterima
Proses Obat	Obat dapat dibuat dalam jumlah besar
Segi Farmasetik	Bentuk sediaan dapat diterima pasien
	Penghantaran obat sesuai dengan sediaan
	Stabil dalam masa penyimpanan
	Aman dan kokoh selama proses pembuatan
Regulasi	Kualitas dan dokumentasi yang bagus
Pembuatan	Dapat dibuat dengan mudah
	Harga bahan baku yang memadai
	Pemakaian bahan baku yang aman
	Kompetiif
Penjualan	Sesuai dengan kebutuhan konsumen
	Harga yang tepat
	Mendapatkan keuntungan diatas titik Kembali modal

1.2 Kandidat pemilihan obat dan sediaan obat

Tahapan dalam menciptakan produk farmasi baru dari komponen kimia yang telah diproduksi, baik diambil dari alam, atau dibuat melalui metode bioteknologi merupakan hal yang panjang dan rumit dan membutuhkan kerja sama dari berbagai disiplin ilmu. Dalam hal tersebut terdapat beberapa hal yang menjadi kunci penting pada bagian Penelitian dan Pengembangan (Litbang), yang berpusat pada industry kefarmasian. Hal tersebut berupa:

1. Penelitian yang strategis.

Penelitian yang dilakukan dalam mengembangkan potensi obat atau sediaan bahan obat yang dilaksanakan, haruslah bersifat dapat dilakukan secara berulang demi pengumpulan data yang sahih. Secara umum, bidang industri kefarmasian dipacu oleh kebutuhan medis yang belum terpenuhi, potensi pasar / kelayakan komersial, dan kompetensi dan pengalaman penelitian intrinsik berfungsi sebagai prinsip panduan untuk penelitian yang tepat guna.

2. Penelitian berbasis eksplorasi

Penelitian tersebut bertujuan untuk mencari calon senyawa kimia atau biologis yang dapat berpotensi untuk digunakan dalam produksi bahan aktif atau sediaan obat. Tujuan utama adalah untuk mengidentifikasi senyawa kimia atau molekuler yang dapat digunakan selama proses pembuatan obat dan menawarkan hal yang berguna untuk menangani masalah terapeutik yang dihadapi. Secara tradisional persoalan tersebut telah digarap dalam ilmu kimia organik yang memproduksi setiap bahan kimia baik secara individual atau kelompok dan dilanjutkan dengan pengujian pada skala biologis secara linier.

3. Calon dari obat dan sediaan obat

Dalam meningkatkan penghantaran obat secara molekuler dalam pemilihan bahan baku yang tepat agar tercapai target terapi yang diinginkan, maka setiap produk wajib melalui pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*. Potensi penting dalam hasil pengujian yang dicermati dalam hal berikut berupa kemampuan absorpsi obat, durasi aksi obat dan sifat efektif juga selektif dari senyawa obat terhadap reseptor atau enzim yang menjadi tapak kinerja obat.

4. Pengembangan eksplorasi

Tujuan penelitian berikut dalam mengembangkan eksplorasi adalah untuk mengukur seberapa besar obat yang dibawa oleh sediaan menuju target yang dituju dapat diserap dan dimetabolisme oleh tubuh manusia, yang mana subjek yang digunakan dalam penelitian harus sehat dan tidak ada komplikatif sebelum diberikan kepada pasien. Fase ini disebut

sebagai tahapan uji klinis satu hingga tiga (Paterson and Anderson, 2005; Hevey, 2019; Hill and Richards, 2021).

Secara garis besar senyawa obat atau sediaan tersebut haruslah bersifat tidak karsinogenik, teratogenik dan mutagenik termasuk juga didalam yaitu bahan tambahan yang digunakan untuk membuat sebuah formulasi yang berdaya guna. Dalam **tabel 1.2** dapat dilihat beberapa penanganan yang dapat dilakukan penata laksanaan pada pemilihan kandidat bahan aktif obat juga perancangan formulasi yang dibuat, sebagai contoh pada sediaan obat yang bersifat oral solid (Zhao, Yang and Xie, 2019).

Tabel 1. 2. Pemilihan bahan yang lebih disukai dalam sintesis dan formulasi sediaan obat (Price and Patel, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Faktor sintesis obat	Faktor formulasi obat
Struktur yang tidak kompleks	Memiliki rantai polimorfik yang stabil
Langkah sintesis yang lebih sedikit	Tidak higroskopis
Hasil akhir sintesis didapat dalam jumlah besar	Berbentuk kristal
Memiliki rute sintesis yang tidak reaktif	Dapat stabil dalam wujud bioavailabilitas oral
Bahan baku sintesis tersedia secara komersil	Tidak memiliki warna yang dan bau yang terlalu mencolok
Pelaksanaan dalam melakukan sintesa tidak memerlukan biaya yang besar	Tidak menimbulkan masalah yang berkelanjutan dalam produksi skala besar
Kompatibel dengan produksi skala besar	Kompatibel dengan bahan tambahan yang menjadi kunci fomrula

Dalam merancang satu sediaan farmasi perlu dilihat beberapa kunci penting untuk dilakukan sampai kepada tahap industri skala besar. Beberapa hal tersebut dilirik melalui bahan aktif dari sediaan obat tersebut, yang mana akan sangat mempengaruhi kemampuan stabilitas obat dalam bentuk sediaan mereka sendiri. Permasalahan utama dalam komponen bahan aktif obat tersebut seperti:

1. Ukuran partikel dari dari sediaan bahan aktif obat, dalam contoh sediaan tablet dimana ukuran partikel yang lebih besar sangat disukai dalam proses pengempaan dalam memenuhi distribusi volume sediaan.
2. Sifat dari partikel, baik dalam laju alir dalam proses *bulk* ataupun *finer* serta antar partikel yang satu dengan yang lain. Dalam hal ini sebagai contoh partikel dengan ukuran lebih kecil dari 10 mikro meter dapat memiliki sifat alir yang baik dan mudah untuk terdispersa begitu kontak dengan pelarut yang sesuai.
3. Sifat permukaan dari bahan aktif atau bahan tambahan lain baik berupa bentuk amorf atau kristal sangat mempengaruhi stabilitas obat.

Sifat fisiko-kimia bahan aktif obat, dalam formulasi sediaan obat sangat dianjurkan agar dapat memakai bahan tambahan untuk pembuatan sediaan yang lebih kompatibel dalam menjaga kestabilan obat dalam sediaan (Pandit, 2007).

1.3 Bentuk dan karakteristik bahan aktif obat

Bentuk suatu zat dapat bersifat padatan, cairan dan gas dan masing – masing dari sifat tersebut dapat memiliki derajat alir dan interaksi antar partikel yang berbeda. Hal tersebut telah dijabarkan dalam ilmu termodinamik untuk mengetahui sifat alamiah dari masing – masing zat (Samsonov, Bazulev and Sdobnyakov, 2003; Van Lith, 2018).

Molekul gas bergerak tidak menentu setiap saat dan jika dilihat secara teori hukum Bernoulli. Gas dapat memenuhi ruang yang ditempati sesuai dengan bentuknya, sangat mudah diberikan tekanan dan memiliki viskositas yang rendah. Sifat cairan memiliki karakteristik alir yang tidak menentu; dalam memenuhi ruang, volume cairan yang menempati wadah dibatasi oleh sifat alami yang dihasilkan oleh daya antar molekul dalam cairan sendiri. Sementara molekul padatan memiliki wujud sendiri dan dapat mempertahankan bentuk akibat ada daya tarik menarik antar satu partikel dengan yang lain. Dengan kata lain senyawa dengan sifat padatan yang berbentuk kristal memiliki sifat atom atau molekul yang lebih kaku, senyawa padat dalam bentuk

amorf dapat memunculkan sifat karakteristik fisik yang sama dengan cairan atau gas jika diukur dari kemampuan anisotropik senyawa tersebut (Rades, Gordon and Graeser, 2013).

Sistem dispersa dari zat padat dalam satu wadah baik dengan cairan, gas atau dengan sesama zat padat yang lain merupakan sistem partikulasi. Sebagai contoh sediaan aerosol merupakan sistem dimana zat padat pada ukuran tertentu tersuspensi dalam droplet cairan atau gas, atau seperti pada sediaan bersifat koloid dan suspensi dimana zat padat terdispersa dalam pembawa cairan untuk memperbaiki sifat alir dari obat tersebut, juga pada bentuk emulsi dimana cairan berinteraksi dengan cairan yang lain akan dihantarkan untuk memperbaiki kontak dengan permukaan tubuh. Hal tersebut dapat dicermati pada tabel 1.3 (Bunjes, Siekmann and Westesen, 2019; Duan *et al.*, 2020; Bhujbal *et al.*, 2021).

Tabel 1. 3. Jenis partikulasi dispersa molekul

Fase dispersa	Bentuk Terdispersa		
	Gas	Cairan	Padatan
Gas	-	Busa	Busa padat
Cairan	Aerosol cair	Emulsi	Emulsi padat
Padatan	Aerolol padat	Suspensi	Suspensi padat

1.4 Pengembangan akhir dalam industri obat

Dalam pengembangan sediaan obat dilihat secara pemakaian jangka panjang dari segi kemanan penyimpanan dan uji klinis. Maka dilanjutkan dengan penatalaksanaan uji setelah pemasaran untuk menetapkan *pharmacovigilance*, guna mengamati perkembangan obat yang telah disetujui untuk dijual untuk mengamati kemunculan efek samping yang dapat terjadi. Hal tersebut dilakukan karena pemakaian terapi obat lebih tepat jika ditargetkan secara individual, disebabkan karena corak genetik yang dimiliki setiap subjek. Sebagai contoh dapat juga dilakukan untuk mengetahui kemunculan interaksi yang dapat muncul jika diberikan pada pasien dengan berbagai komplikasi juga perlu menjalani berbagai jenis pengobatan untuk penyakit yang diderita (Bahri and Pariente, 2021; Dobson *et al.*, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Bahri, P. and Pariente, A. (2021) 'Systematising pharmacovigilance engagement of patients, healthcare professionals and regulators: a practical decision guide derived from the international risk governance framework for engagement events and discourse', *Drug Safety*, 44, pp. 1193–1208.
- Bhujbal, S.V. *et al.* (2021) 'Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), pp. 2505–2536.
- Bunjes, H., Siekmann, B. and Westesen, K. (2019) 'Emulsions of supercooled melts—a novel drug delivery system', in *Submicron emulsions in drug targeting and delivery*. CRC Press, pp. 175–204.
- Dobson, R. *et al.* (2022) 'Evaluating the feasibility of a real world pharmacovigilance study (OPTIMISE: MS)', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 63, p. 103894.
- Duan, Y. *et al.* (2020) 'A brief review on solid lipid nanoparticles: Part and parcel of contemporary drug delivery systems', *RSC advances*, 10(45), pp. 26777–26791.
- Ekor, M. (2014) 'The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety', *Frontiers in pharmacology*, 4, p. 177.
- Hevey, R. (2019) 'Strategies for the development of glycomimetic drug candidates', *Pharmaceuticals*, 12(2), p. 55.
- Hill, R.G. and Richards, D. (2021) *Drug discovery and development E-book: technology in transition*. Elsevier Health Sciences.
- Pandit, N.K. (2007) *Introduction to the pharmaceutical sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Paterson, I. and Anderson, E.A. (2005) 'The renaissance of natural products as drug candidates', *Science*, 310(5747), pp. 451–453.
- Price, G. and Patel, D.A. (2020) 'Drug bioavailability'.

- Rades, T., Gordon, K.C. and Graeser, K. (2013) 'Molecular structure, properties, and states of matter', *Remington: Essentials of Pharmaceutics*; Pharmaceutical Press: London, UK, pp. 177–206.
- Sahoo, N., Manchikanti, P. and Dey, S. (2010) 'Herbal drugs: standards and regulation', *Fitoterapia*, 81(6), pp. 462–471.
- Samsonov, V., Bazulev, A. and Sdobnyakov, N. (2003) 'On applicability of Gibbs thermodynamics to nanoparticles', *Open Physics*, 1(3), pp. 474–484.
- Sinko, P.J. (2023) *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Van Lith, J. (2018) 'The Gibbs paradox: Lessons from thermodynamics', *Entropy*, 20(5), p. 328.
- Wang, Y. *et al.* (2020) 'The influence of nanoparticle properties on oral bioavailability of drugs', *International journal of nanomedicine*, pp. 6295–6310.
- Zhao, J., Yang, J. and Xie, Y. (2019) 'Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview', *International journal of pharmaceutics*, 570, p. 118642.

BAB 2

RANCANGAN BENTUK SEDIAAN

Oleh Istianatus Sunnah

2.1 Pendahuluan

Obat merupakan sediaan merupakan bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia. Jarang sekali obat diberikan dalam bentuk zat kimia murni, tetapi dibuat dalam bentuk sediaan seperti tablet, injeksi, sirup, salep atau krim.

Variasi rute pemberian, dosis dan bentuk sediaan obat tergantung pada karakteristik pasien, penyakit yang diderita serta efek farmakologi yang diinginkan. Misal bentuk sediaan injeksi ditujukan supaya obat dapat memberikan efek cepat dan langsung masuk ke sistemik. Selain itu pemberian sediaan injeksi dapat dimanfaatkan untuk zat aktif yang mengalami metabolisme tingkat pertama, pasien yang mengalami gangguan saluran cerna, dan dapat digunakan untuk pasien dengan kondisi tidak sadar. Tujuan dari desain bentuk sediaan obat untuk mencapai respon terapeutik yang dapat diprediksi, dapat diproduksi dalam skala besar serta memiliki kualitas yang baik. Meskipun terdapat variasi bentuk sediaan yang berbeda, obat harus memberikan ketersediaan hayati yang memiliki kemiripan sehingga akan menghilangkan variasi karakteristik bioavailabilitasnya (Aulton, 2002).

Studi praformulasi merupakan tahapan awal dalam pengembangan untuk memperoleh bentuk sediaan obat yang rasional. Praformulasi merupakan suatu bentuk kegiatan yang dilakukan untuk mengevaluasi sifat fisiko kimia zat aktif maupun eksipien yang diformulasikan dalam sediaan obat. Studi praformulasi dilakukan dengan tujuan untuk menghasilkan informasi penting bagi formulator

untuk mengembangkan bentuk sediaan yang stabil, aman, memiliki ketersediaan hayati tinggi dan dapat diproduksi dalam jumlah besar.

Eksipien ditambahkan dalam formulasi bentuk sediaan dengan tujuan meningkatkan kualitas dan bioavailabilitas sediaan. Sebagai contoh, zat aktif (Active Pharmaceutical Ingredient/ API) yang memiliki rasa yang tidak enak, maka perlu ditambahkan zat tambahan untuk menghilangkan rasa tidak enak sehingga akan dikonsumsi dengan nyaman. Zat aktif yang memiliki kelarutan rendah, maka perlu dilakukan penambahan kosolven atau mengganti dengan derivat zat aktif yang memiliki kelarutan tinggi misal dalam bentuk garamnya tetapi tidak mengurangi ketersediaan hayatinya. Praformulasi dilakukan untuk merancang bentuk sediaan yang tepat dan sistem penghantaran obat yang tepat sesuai dengan karakteristik bahan penyusun formula terutama zat aktif (API).

2.2 Bentuk Sediaan Farmasi

Sistem penghantaran obat (*Drugs Delivery System*) merupakan suatu rangkaian rute penghantaran obat non-invasif ke dalam tubuh menggunakan obat yang diformulasikan dalam bentuk sediaan yang tergantung pada sifat fisikokimia yang dapat mengontrol pengiriman dan pelepasan zat aktif secara farmakologis. Bentuk sediaan farmasi merupakan salah satu faktor dalam pemilihan sistem penghantaran obat. Sediaan farmasi harus memiliki karakter bentuk yang ideal meliputi (Thomas, Mahendran and Selvakumar, 2018):

- a. harus aman dan mudah dikelola
- b. harus mudah diproduksi
- c. memberikan kepatuhan penggunaan obat pada pasien yang tinggi
- d. memberikan kestabilan secara fisik, kimia maupun mikrobiologi
- e. mempertahankan aktivitas farmasetika setidaknya dalam kurun waktu 5 tahun.

Berbagai bentuk sediaan yang digunakan dalam penghantaran obat terbagi dalam 4 berdasarkan rute pemberian obat yaitu :

1. Rute pemberian obat secara oral

Rute pemberian obat secara oral merupakan rute paling umum digunakan. Pemberian obat secara oral paling disukai karena memberikan kemudahan kepada pasien untuk meminum obat, meningkatkan kepatuhan pasien serta dapat digunakan untuk pengobatan secara lokal pada gangguan saluran cerna seperti gastritis, kanker lambung, kanker usus maupun rektal, gangguan refluks gastroesofageal.

Rute pemberian oral banyak mengalami hambatan terkait dengan faktor fisiologis, faktor anatomi, faktor biokimia yang akan menjadi penghalang dalam absorpsi obat ke dalam tubuh. Salah satunya karakteristik anatomi tubuh yang berbeda akan menjadi penghalang dalam penyerapan obat ke dalam saluran sistemik. Selain itu karakteristik fisika kimia dari API yang akan diformulasikan dalam sediaan oral juga salah satu faktor yang menjadi penentu ketersediaan hayati obat tinggi. Bentuk sediaan konvensional dalam rute pemberian secara oral antara lain tablet, sirup, suspensi, emulsi, kapsul memiliki keterbatasan, rendahnya akumulasi obat di lokasi spesifik, distribusi obat yang tidak menguntungkan, efek samping yang merugikan. Pemberian obat secara oral memiliki ketersediaan hayati yang terbatas, sehingga perlu adanya upaya pengembangan sistem penghantaran obat yang dengan nanopartikel, terkontrol, dan tertarget (Alqahtani *et al.*, 2021).

2. Rute pemberian obat secara transdermal

Sistem penghantaran obat secara transdermal (*Transdermal Drugs Delivery System*) merupakan penghantaran obat melalui kulit yang memiliki keuntungan antara lain tidak menimbulkan rasa sakit, tidak menimbulkan kerugian akibat *first pass metabolism*, obat aman dari gangguan pH saluran cerna, enzim maupun bakteri usus, aman dan nyaman

digunakan pada pasien (Jeong *et al.*, 2021). Bentuk sediaan yang diberikan secara transdermal dapat berupa salep, krim, patch, . Sistem penghantaran ini dipengaruhi oleh kondisi fisiologi kulit seperti kulit normal, kulit kering, kulit berminyak, kulit kombinasi dan lapisan -lapisan pada kulit (Barel, Paye and Maibach, 2005).

3. Rute pemberian obat secara parenteral

Sediaan obat yang diberikan secara parenteral meliputi injeksi atau infus yang dapat diformulasikan dalam bentuk larutan maupun suspensi tergantung dari karakteristik API. Terdapat berbagai macam rute pemberian sediaan injeksi antara lain melalui intravena, intra muskular, intra derma, intra peritoneal, sub kutan, intra kardiak, intra artikular (Talevi and Quiroga, 2018). Rute pemberian secara parenteral dalam bentuk intra vena memiliki bioavailabilitas yang lebih besar dibandingkan dengan secara per oral. Rute pemberian secara parenteral memiliki keuntungan yaitu :

1. Dapat digunakan untuk pasien yang mengalami gangguan saluran cerna atau tidak sadar
2. Onset kerjanya lebih cepat sehingga dapat digunakan untuk kondisi darurat
3. Cocok untuk zat aktif yang mengiritasi lambung, terdegradasi oleh asam lambung dan metabolisme lintas pertama yang tinggi
4. Zat aktif yang tidak dapat diabsorpsi secara oral

Kekurangan rute pemberian secara parenteral meliputi :

1. Harus dalam kondisi steril sehingga membutuhkan biaya mahal
2. Butuh teknik aseptik dalam pembuatan maupun pemberian
3. Tidak dapat digunakan pasien secara langsung dan membutuhkan tenaga medis yang berwenang untuk memakainya
4. Dapat menyebabkan cedera pada jaringan otot, syaraf atau pembuluh darah

4. Rute pemberian obat secara khusus

Rute pemberian secara khusus yang dimaksud adalah sediaan tetes mata, salep mata, tetes telinga, tetes hidung, inhaler, turbuhaler. Tetes mata dan salep merupakan produk steril yang proses dan prosedur produksinya didasarkan atas prosedur pembuatan sediaan steril seperti parenteral. Pembuatannya harus dilakukan dalam kondisi bersih dan bebas dari kontaminasi. Desain aliran udara, perlengkapan dan ruangan produksi harus bebas dari partikulat asing. Sediaan tetes mata dapat diformulasikan dalam bentuk larutan maupun suspensi steril. Semua bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan tetes mata harus dikondisikan untuk steril menggunakan metode sterilisasi sesuai dengan karakteristik bahan dan bentuk sediaan. Sediaan tetes mata dan salep mata harus dibuat menggunakan bahan tambahan yang cocok. Produk tetes telinga dan tetes hidung dibuat dengan menggunakan pelarut yang cocok. Sediaan turbuhaler dan inhaler merupakan sediaan dengan penggunaan khusus, umumnya untuk pasien yang mengalami gangguan pernafasan seperti asma.

2.3. Tahapan Perancangan Bentuk Sediaan Farmasi

Dalam menjamin mutu bentuk sediaan farmasi, maka merancang bentuk sediaan perlu diperhatikan parameter-parameter kritis. Hal ini bertujuan untuk mencegah kegagalan produksi yang menyebabkan kerugian besar akibat semua batch terbuang. Tahapan praformulasi bentuk sediaan farmasi diawali dengan pendekatan *Quality by Design* (QbD). Salah satu peluang untuk mencegah kerugian akibat kegagalan produksi yaitu dengan merancang bentuk sediaan menggunakan pendekatan *Quality by Design* (kualitas berdasarkan desain). *Quality by Design* (QbD) merupakan konsep yang pertama kali ditemukan oleh pakar kualitas Dr. Joseph M. Juran. Kualitas dapat direncanakan atau dirancang menjadi suatu produk dengan menganalisis

permasalahan yang terjadi saat produk dirancang. Prinsip-prinsip *Quality by Design* telah digunakan untuk meningkatkan kualitas produk dan proses dalam industri, dan juga telah diadopsi oleh FDA untuk penemuan serta pengembangan dan pembuatan obat-obatan. Tujuan pengembangan farmasi adalah merancang produk berkualitas dan proses manufaktur agar secara konsisten memberikan kinerja produk yang diharapkan. Konsep QbD merujuk pada pedoman ICH Q8, yang menyatakan bahwa kualitas tidak dapat diuji pada suatu produk, yaitu kualitas harus dibangun melalui desain. Menurut Konferensi Internasional tentang Harmonisasi Q8, QbD didefinisikan sebagai “Pendekatan sistematis terhadap pembangunan yang dimulai dengan tujuan yang telah ditentukan sebelumnya dan menekankan pemahaman produk dan proses serta pengendalian proses, berdasarkan ilmu pengetahuan yang baik dan manajemen risiko kualitas” (Rajput, Nandre and Jayswal, 2022).

QbD memberikan pendekatan secara bertahap untuk proses optimasi berdasarkan elemen-elemen yang ditetapkan, sehingga akan membantu identifikasi komponen produk serta produk tetap konsisten. *Quality by Design* merupakan proses merancang dan mengembangkan formulasi dan proses manufaktur untuk memastikan kualitas yang telah ditentukan. QbD memerlukan pemahaman tentang variabel formulasi dan proses manufaktur yang akan mempengaruhi kualitas produk. QbD membagi aspek-aspek kajian preformulasi menjadi produk dengan desain produk yang bermutu memenuhi standar ICH. Tahapan praformulasi menggunakan pendekatan QbD meliputi aspek-aspek :

2.3.1. Target Product Profile (TPP)

Komponen penting dalam QbD yang pertama adalah profil produk yang ditargetkan (*Target Product Profile*) dan profil kualitas produk yang ditargetkan (*Quality Target Product Profile*). TPP bertujuan untuk merangkum tujuan klinis bentuk sediaan yang akan dibuat. Tahap ini mencakup aspek rute pemberian obat,

bentuk sediaan dan desain, bioavailabilitas, kekuatan sediaan produk dan stabilitas produk. Setelah melakukan mentargetan profil produk, maka dilakukan mentargetkan profil kualitas produk.

Strategi pengembangan produksi farmasi harus didasarkan pada QTPP. QTPP merupakan atribut kualitas berbasis kinerja yang harus dimiliki suatu produk untuk memenuhi TPP. QTPP bertujuan untuk menjelaskan TPP ke dalam uji kuantitatif, misalnya pengujian kadar, pengotor, keseragaman kandungan, disolusi, bioekivalensi, stabilitas (Pramod *et al.*, 2016). Dalam merancang bentuk sediaan farmasi maka perlu ditentukan aspek rute pemberian obat yang akan diproduksi. Misal akan merancang sediaan parasetamol untuk anak, maka perlu ditentukan rute pemberian obatnya secara oral, bentuk sediaannya dalam bentuk sirup, kekuatan sediaannya 120 mg/ 5mL dengan volume per botol 60 mL serta ditentukan stabilitas produknya bisa bertahan selama 5 tahun. Bioavailabilitas merupakan bagian dari biofarmasi. Biofarmasi adalah studi tentang keterkaitan sifat fisikokimia obat zat aktif (API) dan produk obat berdasarkan kinerja biologis obat. Biofarmasi juga mempertimbangkan dampak dari berbagai metode dan teknologi manufaktur kinerja produk obat yang diharapkan. Biofarmasi menggunakan metode kuantitatif dan model teoretis untuk mengevaluasi pengaruh bahan obat, bentuk sediaan, dan rute pemberian obat tentang persyaratan terapeutik obat dan obat produk dalam lingkungan fisiologis. Ketersediaan hayati juga merupakan ukuran tingkat dan luasnya obat yang aktif secara terapeutik yang diserap secara sistemik.

Biofarmasi memungkinkan obat dapat didesain secara rasional untuk mengantarkan obat ke tubuh supaya terdapat optimalisasi efek terapeutik dan meminimalkan efek samping. Biofarmasi didasarkan pada karakteristik fisiko kimia zat aktif (API), pertimbangan anatomi dan fisiologi tubuh sehingga dapat diketahui farmakodinamik dan farmakokinetika termasuk onset, durasi proses absorpsi, distribusi, eliminasi dan konsentrasi obat.

2.3.2. Critical Quality Attributes (CQA)

Pada CQA mencakup parameter yang mempengaruhi kualitas produk meliputi karakteristik fisika kimia API dan produk jadi.

- 1. Parameter sifat fisik zat aktif (API) yang perlu diperhatikan meliputi:
 - a. sifat organoleptis zat aktif
Pada preformulasi harus dimulai dengan mengkaji literatur tentang deskripsi zat aktif berupa bentuk, bau, warna, rasa.
 - b. Karakteristik bulk meliputi karakteristik padat, densitas, kompresibilitas, sifat alir serbuk, bentuk kristal, sifat polimorfi, dan higroskopisitas.

Klasifikasi higroskopis suatu bahan terbagi dalam tabel berikut :

Tabel 2. 1. Klasifikasi Higroskopis (Kumar *et al.*, 2015)

Klas	Kategori	Keterangan
1	Non higroskopis	Pada dasarnya peningkatan kelembapan terjadi pada kelembaban relatif di bawah 90%
2	Sedikit higroskopis	Pada dasarnya peningkatan kelembapan terjadi pada kelembaban relatif di bawah 80%
3	Cukup higroskopis	Kadar Air tidak meningkat lebih dari 5% setelah penyimpanan selama 1 minggu pada kelembaban
4	Sangat higroskopis	relatif di bawah 60% Peningkatan kadar air dapat terjadi pada kelembaban relatif serendah 40 sampai 50%

Umumnya sebagian besar obat ada dalam bentuk padat dan lebih sedikit dalam bentuk cair atau gas. Struktur kristal tersusun dari atom-atom kristal yang sifat fisiknya dapat mempengaruhi sistem penghantaran obat. Partikel kristal dikarakterisasi oleh struktur eksternal dan internal tertentu. Struktur kristal menggambarkan bentuk luar dari zat aktif, sedangkan polimorfi menggambarkan susunan molekul yang terdapat di dalamnya. Kristalisasi digunakan sebagai langkah akhir untuk pemurnian zat padat. Penggunaan pelarut dan pengolahan dengan kondisi yang berbeda dapat mengubah rekristalisasi partikel.

- c. Analisis kelarutan zat aktif meliputi pKa, koefisien partisi, solubilisasi, efek termal, pengaruh ion, disolusi.

Kelarutan zat aktif dan permeabilitas sangat berpengaruh pada profil kinetika dan bioavailabilitas produk. Saat praformulasi, perlu diperhatikan karakteristik zat aktif termasuk kelarutan dan permeabilitas. Zat aktif yang memiliki kategori BCS 1, sangat mudah untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan sehingga akan menghasilkan profil farmakokinetika dan farmakokinetika yang sesuai. Zat aktif (API) dengan BCS kls 2 apabila diformulasikan dalam suatu bentuk sediaan farmasi, maka harus perlu ditambahkan dengan eksipien yang dapat meningkatkan kelarutan seperti kosolven.

Tabel 2. 2. Klasifikasi BCS (Shukla *et al.*, 2018)

Klas	Keterangan
1	Zat dengan kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi
2	Zat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi
3	Zat dengan kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah
4	Zat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas rendah

- d. analisis stabilitas yang terdiri dari stabilitas larutan, stabilitas padatan, kompatibilitas obat dengan eksipien.
2. Parameter sifat kimia zat aktif dalam bentuk sediaan meliputi :

a. Hidrolisis

Hidrolisis terjadi akibat adanya gugus nukleofil yang tidak stabil. Higroskopis dapat dicegah dengan menyesuaikan pH karena sebagian besar zat aktif bersifat asam atau basa lemah. Selain pengaturan pH, hidrolisis dapat dicegah dengan penambahan surfaktan, pembentukan garam atau ester atau kompleksasi. Beberapa zat aktif (API) yang sering mengalami seperti golongan beta lactam, kloramphenicol, ergometrin, benzodiazepine dan sefalosporin

b. Oksidasi

Oksidasi melibatkan penghilangan atom elektro positif, radikal atau elektron, atau penambahan atom atau radikal elektronegatif. Degradasi oksidatif dapat terjadi melalui autooksidasi, dimana reaksi tidak dikatalisis dan berlangsung cukup lambat di bawah pengaruh oksigen molekuler. Oksidasi melibatkan 3 proses yang terjadi secara bersamaan yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Inisiasi terjadi melalui terbentuknya radikal bebas dari senyawa organik akibat adanya panas, Cahaya atau logam valensi 2. Tahap propagasi melibatkan adanya kombinasi molekul oksigen dengan oksigen bebas radikal bebas R^* yang membentuk radikal peroksi ROO^* sehingga atom H akan hilang dan membentuk hydrogen peroksida sebagai radikal bebas baru. Beberapa zat aktif yang sering kali mengalami oksidasi antara lain golongan steroid, amphotericin B, phenothiazine, econazole nitrat dan miconazole nitrat. Untuk mencegah terjadinya oksidasi, selain pengendalian penyimpanan, dapat juga diberikan eksipien yang berfungsi sebagai antioksidan (Alexander T Florence, 2006).

c. Fotolisis

Oksidasi dan hidrolisis, sering terjadi akibat dikatalisis oleh cahaya. Energi yang terkait dengan radiasi ini meningkat seiring dengan berkurangnya panjang gelombang, sehingga energi sinar UV tampak lebih besar dibandingkan energi IR dan tidak bergantung pada suhu. Ketika molekul obat terkena radiasi elektromagnetik, mereka menyerap cahaya (foton) pada panjang gelombang karakteristik yang menyebabkan peningkatan energi, yang dapat menyebabkan dekomposisi kemudian tertahan atau berpindah dan diubah menjadi panas sehingga mengakibatkan emisi cahaya pada panjang gelombang baru (fluoresensi, pendar). Fotolisis dicegah dengan menyimpan molekul obat pada kemasan yang sesuai seperti menyimpan pada botol kaca amber aktinik rendah atau dibungkus aluminium foil. Kaca bening menyerap sekitar 80% pada kisaran 290-320 nm, sedangkan kaca kuning menyerap lebih dari 95%. Sebaliknya, wadah plastik hanya menyerap 50%

d. Polimerisasi

Polimerisasi merupakan reaksi berkelanjutan antar lebih dari satu monomer bereaksi membentuk polimer. Misalnya. Gelapnya larutan glukosa disebabkan oleh polimerisasi pemecahannya produk [5- (hidroksil metil) furfural]. Polimerisasi HCHO menjadi para-HCHO yang mengkristal dari larutan.

e. Rasemisasi

Interkonversi isomer satu ke isomer lainnya dapat menyebabkan farmakokinetik yang berbeda sifat (ADME) serta efek farmakologi & toksikologi yang berbeda. Misalnya. L-epinefrin 15 sampai 20 kali lebih aktif dibandingkan bentuk D, sedangkan aktivitas campuran rasemat hanya setengah dari bentuk L. Profil farmakokinetiknya mengikuti kinetika orde pertama dan

tergantung pada suhu, pelarut, katalis & ada tidaknya cahaya (Kumar *et al.*, 2015).

2.3.3. Penilaian Resiko

Pada tahap ini dilakukan identifikasi atribut bahan kimia (*Critis Material Attributes*) dan parameter proses kritis (*Critics Process Parameters*). Pada CMA dievaluasi karakteristik sifat bahan aktif yang akan digunakan sedangkan pada CPP mengkaji parameter proses meliputi suhu, waktu kecepatan. Penilaian risiko menurut FDA merupakan proses pengorganisasian informasi yang sistematis untuk mendukung keputusan risiko yang akan dibuat dalam proses manajemen risiko.

Penilaian risiko biasanya dilakukan pada awal proses pengembangan farmasi dan diulangi seiring dengan semakin banyaknya informasi yang tersedia dan semakin banyak pengetahuan yang diperoleh. Alat penilaian risiko dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan memberi peringkat parameter (misalnya proses, peralatan, bahan masukan) yang berpotensi berdampak pada kualitas produk, berdasarkan pengetahuan sebelumnya dan data eksperimen awal. Penilaian risiko berguna untuk komunikasi yang efektif antara FDA dan perdagangan, penelitian/pengembangan, produksi, dan di antara beberapa lokasi produksi secara berkala di perusahaan. Penilaian risiko didasarkan pada pedoman ICH Q9 (Manajemen Risiko Kualitas) yang terdiri dari analisis kegagalan efek mode, analisis kegagalan kritis mode, efek, analisis bahaya dan titik kendali kritis, analisis pengoperasian bahaya, analisis identifikasi bahaya, analisis bahaya awal (Rajput, Nandre and Jayswal, 2022).

1. Atribut bahan kritis (*Critis Material Attributes*)

didefinisikan sebagai bahan atau proses yang variabilitasnya berdampak pada atribut kualitas kritis dan harus dipantau atau dikendalikan untuk memastikan kualitas produk obat yang diinginkan. CMA merupakan parameter penting yang apabila terjadi kegagalan

modifikasi akan menyebabkan produk gagal memenuhi QTPP. Jadi, penting atau tidaknya suatu parameter tergantung pada seberapa besar perubahan yang ingin dilakukan serta perbedaan sifat atau karakteristik bahan yang ditambahkan. CMA harus berada dalam batas, kisaran, atau distribusi yang berlaku untuk memastikan kualitas yang diperlukan dari bahan obat, eksipien, atau bahan lain yang digunakan dalam proses.

2. Parameter Proses Kritis (CPP)

Dalam CPP, manufaktur farmasi merupakan variabel kunci yang mempengaruhi proses produksi. CPP adalah atribut yang dipantau untuk mendeteksi penyimpangan dalam operasi produksi standar dan kualitas keluaran produk atau perubahan atribut kualitas kritis. Industri harus melakukan pengujian untuk menetapkan batas kisaran CPP yang dapat diterima dan menentukan variabilitas variabel proses yang dapat diterima. Parameter dipantau sebelum atau dalam proses yang sangat mempengaruhi penampilan, pengotor, dan hasil produk akhir.

Dalam assessment resiko, dibutuhkan manajemen resiko kualitas (*Quality Risk Management*) yang akan menilai sejauhmana kualitas, resiko dan manajemen yang melekat pada suatu produk, sistem dan proses memenuhi persyaratan. Kualitas didefinisikan sejauh mana seperangkat sifat yang melekat pada suatu produk, sistem atau proses memenuhi persyaratan. Risiko didefinisikan sebagai kombinasi kemungkinan terjadinya kerugian dan tingkat keparahan kerugian tersebut. Manajemen merupakan proses sistematis untuk penilaian, pengendalian, komunikasi dan peninjauan risiko terhadap kualitas obat produk (obat) di seluruh siklus hidup produk. Untuk mengidentifikasi risiko diperlukan tim penilaian risiko yang ditugaskan untuk menyiapkan daftar seluruh operasi dan sistem pendukung terkait yang berpotensi berdampak pada kualitas produk. Kemudian menganalisis dan mengevaluasi

dengan memperkirakan potensi kerugian yang terjadi setiap potensi risiko. Analisis bisa bersifat kualitatif atau kuantitatif, atau kombinasi keduanya.

2.3.4 Desain eksperimen

Dalam perancangan sediaan farmasi melalui pendekatan QbD, formula dapat dirancang menggunakan metode desain eksperimen seperti factorial desain, *Plackett-Burman (PB) design*, *Central composite design*, *Face-centered design*, *Mixture Design*, *Taguchi Design*, *Optimal design*.

2.3.5 Kontrol

Untuk memastikan kualitas produk yang diinginkan secara konsisten, perlu dirancang strategi pengendalian strategi. Strategi pengendalian mencakup spesifikasi *raw material*, pengendalian proses, pengujian proses dan pengujian produk jadi. Selama pengembangan produk, parameter yang berpengaruh terhadap kualitas produk seperti proses dan CMA harus diperhatikan. Berdasarkan informasi tersebut, maka perlu dilakukan identifikasi parameter CPP dan CMA serta sumber-sumber yang menyebabkan munculnya variabilitas. Hasil identifikasi dikontrol untuk mendapatkan kualitas produk yang diinginkan. Strategi pengendalian harus didokumentasikan.

2.4 Aplikasi Pendekatan QbD Pada Sistem Penghantaran Obat

Sistem penghantaran obat kekinian seperti nanopartikel saat ini sedang dikembangkan. Penghantaran obat dengan menggunakan teknologi nano memberikan keuntungan mengontrol pelepasan obat, meningkatkan efikasi produk, menargetkan efek pada tempat yang spesifik. Beberapa teknologi nano yang digunakan dalam penghantaran obat seperti liposom, nanosphere, nanoemulsi, dendrimer (Talreja, 2020). Untuk

memaksimalkan hasil dan juga mencegah resiko kegagalan pada formulasi maka perlu digunakan pendekatan QbD.

Beberapa penelitian berbasis nanopartikel yang menggunakan pendekatan QbD antara lain bentuk liposom glikosilasi yang digunakan sebagai sistem penghantaran obat melewati transporter glukosa 1 (GLUT1) ke penghalang darah-otak (*Brain Blood Barrier*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa liposom glikosilasi sangat berguna karena memberikan profil efisiensi transfer obat tinggi, disolusi secara *in vitro* baik, memiliki stabilitas baik dan mudah disiapkan (Mishra *et al.*, 2018). Selain pada bentuk nanopartikel, QbD digunakan untuk pengembangan sistem penghantaran konvensional berupa tablet bilayer Hidroklorothiazid (HCT). Tablet tersebut dilakukan pendekatan QbD dengan menggunakan desain factorial, persamaan polinomial dan optimasi dengan plot respon permukaan. Variabel yang diamati adalah proses dan formulasi produk terhadap waktu hancur tablet dan waktu yang diperlukan total obat untuk terlepas dari matrik bilayer. Hasil menunjukkan bahwa tablet bilayer HCT memberikan pelepasan obat secara besar di awal kemudian diikuti dengan pelepasan obat secara terkontrol selama 12 jam. Sistem penghantaran matrik bilayer HCT ini dapat digunakan sebagai alternatif penghantaran secara konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander T Florence, D.A. (2006) *Physicochemical principles of Pharmacy, Pharmaceutical Press*. Available at: <https://doi.org/10.1017/CB09781107415324.004>.
- Alqahtani, M.S. *et al.* (2021) 'Advances in Oral Drug Delivery', *Frontiers in Pharmacology*, 12(February). Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>.
- Aulton, M. (2002) *Pharmaceutics The Sciences Of Dosage Form Design, 2nd*. 2nd edn. Churchill Livingstone.
- Barel, A.O., Paye, M. and Maibach, H.I. (2005) *Handbook of Cosmetic Science and Technology, Second Edition, Informa Healthcare*. Informa Healthcare USA, Inc. Available at: <https://doi.org/10.1201/b14400-74>.
- Jeong, W.Y. *et al.* (2021) 'Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review', *Biomaterials Research*, 25(1), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00226-6>.
- Kumar, P. *et al.* (2015) 'An Overview on Preformulation Studies', *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(10), pp. 1399–1407.
- Mishra, V. *et al.* (2018) 'Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up', *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(8), pp. 737–758. Available at: <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1504768>.
- Pramod, K. *et al.* (2016) 'Pharmaceutical product development: A quality by design approach', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), p. 129. Available at: <https://doi.org/10.4103/2230-973x.187350>.
- Rajput, J.M., Nandre, D.S. and Jayswal, B. (2022) 'Quality By Design Approach : Regulatory Guidelines And Current Status', *IJRTI*, 7(6), pp. 1029–1035.

- Shukla, A.K. *et al.* (2018) 'Review Article Biopharmaceutical Classification System : Tool based prediction for drug dosage formulation', *Advance Pharmaceutical Journal*, 2(6), pp. 204–209. Available at: <http://www.apjonline.in/uploaded/p58.pdf>.
- Talevi, A. and Quiroga, P.A.M. (2018) *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*, *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-99593-9>.
- Talreja, S. (2020) 'a Concept of Nanotechnology in Cosmetics: a Complete Overview', *Adalya Journal*, 9(11). Available at: <https://doi.org/10.37896/aj9.11/003>.
- Thomas, S., Mahendran, S. and Selvakumar, R. (2018) 'Formulation and Evaluation of an Injectable Solution As a Dosage Form', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5), pp. 81–87. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5.1854>.

BAB 3

EKSIPIEN FARMASEUTIK

Oleh Indri Dwi Rahasasti

3.1 Pendahuluan

Sediaan farmasi biasanya mencakup sediaan modern dan tradisional serta kosmetika dengan bahan-bahan tertentu yang meliputi bahan aktif, bahan tambahan utama, dan bahan tambahan pembawa (eksipien). Eksipien mengacu pada zat yang ditambahkan ke dalam formulasi yang tidak berperan aktif dalam kerja obat namun tetap dimasukkan untuk kelengkapan. Eksipien harus memenuhi banyak kriteria sebelum dapat digunakan dalam bidang farmasi, termasuk stabil secara fisik dan kimia, bebas dari mikroorganisme patogen, mampu meningkatkan bioavailabilitas, dapat diakses secara komersial, dan cukup ekonomis sehingga tidak menaikkan biaya obat (Anwar, 2012).

Manfaat eksipien dalam pembuatan sediaan farmasi tidak kalah pentingnya dengan bahan aktif karena dapat memberikan nilai tambah pada sediaan tidak hanya dari tampilannya tetapi juga sifat pelepasan obatnya, yang berdampak positif pada efek terapi obat. Oleh karena itu, dalam merancang suatu produk perlu diketahui secara jelas bahan pengisi yang akan digunakan dalam formula agar menghasilkan produk yang berkualitas, aman, menarik serta memberikan efek pengobatan yang diinginkan.

3.2 Interaksi Eksiipien

Interaksi eksiipien adalah sebuah bagian penting pada mekanisme kerja obat meskipun terkadang tidak berperan dalam mekanisme kerja pada suatu sediaan obat tersebut, interaksi eksiipien dapat menguntungkan dan dapat pula merugikan (Wardani dan Septiarini, 2022). Ketersediaan eksiipien dan campuran baru, selain penemuan bentuk sediaan baru, mendukung pengembangan obat (Allen, 2008). Interaksi dalam suatu formulasi merupakan aspek yang menantang dalam pengembangan formulasi. Interaksi antara bahan aktif dan eksiipien, antara bahan aktif itu sendiri, dan antar eksiipien sering terjadi. Untuk menghindari hal ini, penting untuk memahami karakteristik fisikokimia zat-zat tersebut (Chadha dan Bhandari, 2014).

3.2.1 Interaksi Fisika

Interaksi fisik dapat berdampak pula pada reaksi kimia, dan ini merupakan fenomena yang sering terjadi dalam terapi pengobatan. Laju disolusi dan suhu adalah dua variabel interaksi yang umum (Fathima et al., 2011). Dispersi padat, adsorpsi, dan pembentukan kompleks merupakan contoh interaksi fisik (Patel et al., 2015).

1. Pembentukan Kompleks. Reaksi ini terjadi antara zat pengompleks dan bahan aktif. Secara umum, ikatan yang dihasilkan mungkin bersifat reversibel atau ireversibel. Efek dari pembentukan kompleks ini adalah menurunkan laju disolusi dan menurunkan absorpsi obat. Contoh peristiwa ini termasuk kalsium karbonat, yang dapat menjadi kompleks dengan tetrasiklin, mengurangi laju disolusi dan mengurangi penyerapan obat, dan gugus fungsi fenolik, yang dapat menjadi kompleks dengan logam berat dan mengarah pada pembentukan kompleks yang tidak larut. Di sini reaksi kompleks tidak selalu menimbulkan efek negatif, tetapi juga dapat menimbulkan efek positif, karena dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang kurang larut dalam air, seperti eksiipien siklodekstrin, yang dapat meningkatkan

bioavailabilitas obat tersebut (yang kurang larut dalam air) (Bharate et al., 2010; Patel et al., 2015).

2. Adsorpsi. Hal ini terjadi ketika suatu zat berikatan dengan zat lain yang dapat menimbulkan efek negatif atau positif. Adsorpsi dapat meningkatkan luas permukaan zat aktif, membuatnya lebih larut dan meningkatkan bioavailabilitas, atau dapat menurunkan bioavailabilitas suatu obat dengan mengikatnya pada eksipien yang tidak larut, yang keduanya mempunyai efek negatif pada bioavailabilitas. Obat antiinflamasi termasuk aspirin, indometasin, dan ibuprofen diserap ke dalam tubuh melalui adsorpsi. Kaolin dapat digunakan sebagai adsorben untuk mempercepat proses pelarutan dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Fathima et al., 2011; Patel et al., 2015).
3. Dispersi Solida. Interaksi ini biasanya digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat hidrofobik, walaupun seringkali interaksi ini juga dapat mengganggu kelarutan obat. Dispersi padat obat termasuk ibuprofen, nifedipine, dan pirocicam dalam polietilen glikol meningkatkan kelarutannya. Povidone memperlambat pelarutan kapsul karena interaksinya dengan asam stearat (Patel et al., 2015).

3.2.2 Interaksi Kimia

Interaksi kimia antara bahan aktif dan eksipien atau bahan aktif yang tersisa. Bahaya yang terkait dengan reaksi kimia berasal dari fakta bahwa reaksi tersebut sering kali mengakibatkan pembentukan produk sampingan yang tidak diinginkan (Hotha et al., 2016). Beberapa eksipien dapat digabungkan untuk menghasilkan berbagai senyawa yang dapat terbiodegradasi, termasuk:

Tabel 2. 3. Eksipien dan Degradannya

Eksipien	Degradan
Povidon, crospovidone	Peroksida
Lactose	Aldehid, gula pereduksi
Talkum	Logam berat
Kanji (Starch)	Formaldehid
Hydroxy propil metil/etil selulosa	Glyoxal
Benzil alkohol	Benzaldehid
Mikrokristalin selulosa	Lignin, hemiselulosa

Sumber: (Baertschi et al., 2011)

Komponen yang rentan terhadap pH rendah atau tinggi, serta pada logam, jangan digunakan dalam sediaan karena akan menimbulkan masalah terutama pada sediaan cair. Bila membuat sediaan cair dengan zat aktif yang stabil pada pH asam tentu saja hindari penggunaan eksipien yang tidak tahan terhadap pH rendah. Jika terdapat zat berkhasiat obat yang mudah teroksidasi, maka hindari penggunaan eksipien yang mempunyai sifat oksidator. Umumnya masalah seperti ini muncul pada sediaan yang mempunyai komposisi yang mengandung minyak atau lemak nabati yaitu pada sediaan krim atau emulsi (Anwar, 2012).

Semua interaksi kimia yang terjadi dapat melibatkan beberapa eksipien, baik sebagai reaktan atau katalis. Hampir semua interaksi kimia yang terjadi, komponen penting yang ikut terlibat dalam proses adalah adanya air bebas. Pada proses pencampuran massa suatu sediaan saat tidak adanya air, reaksi tidak berlangsung. Hal tersebut merupakan dasar menggunakan sarana untuk produksi dengan tingkat kelembaban yang rendah (Anwar, 2012).

3.3 Kompatibilitas dan Inkompatibilitas Eksipien

Untuk mengetahui bagaimana interaksi antara obat dan eksipien dalam suatu sediaan, perlu dilakukan studi kompatibilitas (Dourado, 2019). Studi kompatibilitas biasa dilakukan pada tahapan preformulasi suatu obat karena dapat memprediksi terjadinya interaksi secara fisika dan kimia yang dapat mempengaruhi stabilitas, bioavailabilitas, dan efikasi terapeutik dari obat (Tita et al., 2011).

Pada studi kompatibilitas tidak ada protokol khusus dalam pemilihan metode pengujian. Selama 1 dekade, tersedia berbagai metode analisis yang dapat digunakan dalam pengujian seperti analisis termal, *powder X-ray diffraction*, *fourier transform infrared spectroscopy*, *high performance liquid chromatography*, *scanning electron microscopy*, *near infrared spectroscopy*, dan *solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Namun analisis termal merupakan metode yang paling sering digunakan dalam studi kompatibilitas obat karena efektifitas dan efisiensi waktunya (Chadha dan Bhandari, 2014).

Analisis termal mempunyai efisiensi waktu pengujian yang lebih baik dibandingkan *Isothermal stress testing* (IST) konvensional. Hal tersebut dikarenakan analisis termal tidak memerlukan waktu penyimpanan yang lama untuk melihat interaksi dan inkompatibilitas yang mungkin terjadi (Chadha dan Bhandari, 2014). Analisis termal yang sering digunakan dalam pengujian kompatibilitas obat dengan eksipien meliputi *differential scanning calorimetry* (DSC) dan *thermogravimetry* (TG). Akan tetapi *isothermal microcalorimetry* dan *hot stage microscopy* (HSM) juga dapat digunakan untuk menganalisis kompatibilitas antara obat dengan eksipien (Rojek et al., 2018).

1. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Dalam bidang farmasi DSC diaplikasikan untuk menguji karakteristik kemurnian obat secara termal. Selain itu DSC dapat digunakan untuk menguji stabilitas dan kompatibilitas suatu formulasi obat (Da

Silveira et al., 2018). Pada studi kompatibilitas obat, interaksi fisik antara zat aktif dan eksipien dianalisis berdasarkan pergeseran, kemunculan, atau hilangnya puncak, terutama puncak pada kurva DSC. Perubahan bentuk, waktu onset, dan temperatur maksimum dari puncak dapat mengindikasikan adanya interaksi dan inkompatibilitas (Tita et al., 2011).

2. Thermogravimetric. Thermogravimetric (TG) adalah metode analisis kuantitatif yang digunakan untuk menentukan jumlah sampel uji pada suatu campuran serta menganalisis kemurnian dari sampel (Rojek et al., 2018). Dalam studi kompatibilitas, TG mendeteksi perubahan massa dari sampel dan rentang suhu pada saat sampel mengalami dekomposisi. Untuk mengetahui inkompatibilitas, profil grafik TG dari campuran obat dan eksipien dibandingkan dengan profil grafik TG dari masing-masing komponen uji (Rojek dan Wesolowski, 2019).
3. Isothermal Microcalorimetry (IM). Isothermal Microcalorimetry (IM) merupakan metode analisis yang didasari oleh pertukaran panas ketika reaksi kimia dan fisika berlangsung sehingga jumlah dari panas yang terabsorpsi dan sinyal dari aliran panas dapat terdeteksi dengan baik dalam rentang μW (Chadha dan Bhandari, 2014). Pada proses analisis menggunakan IM sampel akan diletakan di dalam kalorimeter dan dimonitoring pada suhu yang konstan, kemudian hasil pengukuran campuran dibandingkan dengan kurva “non-interaction”. Pada hasil analisis diasumsikan bahwa kecepatan dari produksi panas berbanding lurus dengan reaksi kimia atau reaksi fisika pada sampel (Patel et al., 2015). Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, hal tersebut menandakan bahwa terdapat inkompatibilitas antara zat aktif dengan eksipien (Chadha dan Bhandari, 2014).
4. Hot Stage Microscopy (HSM). Hot Stage Microscopy (HSM) merupakan penggabungan dari analisis termal dan mikroskop yang dapat digunakan dalam mengevaluasi inkompatibilitas dan interaksi antara obat dengan eksipien (Niguram et al., 2020) HSM dapat mendeteksi terjadinya interaksi pada fase

padat serta peleburan dari suatu komponen menjadi komponen lainnya sebagai data tambahan dari analisis menggunakan DSC. Selain itu HSM dapat digunakan untuk menganalisis degradasi dari suatu komponen (Patel et al., 2015). Walaupun metode ini dapat mendeteksi interaksi dan inkompatibilitas antara obat dengan eksipien secara visual. Metode ini bersifat destruktif dan memerlukan preparasi sampel pada keadaan vakum (Chadha dan Bhandari, 2014).

3.4 Eksipien Sediaan Padat

Komposisi bentuk sediaan padat terdiri dari bahan aktif dan eksipien. Menurut Anwar (2012), fungsi eksipien dalam formulasi padat adalah sebagai berikut:

3.4.1 Bahan Pengisi (*Filler*)

Untuk memfasilitasi kompresi dan pencetakan, bentuk sediaan padat seperti tablet memerlukan bahan pengisi untuk memberikan jumlah besar pada campuran. Aliran massa sediaan meningkat dan beratnya diatur oleh bahan pengisi, sehingga sediaan lebih mudah dikompres. Kebutuhan eksipien, seperti kelembaman, stabilitas kimia dan fisik, tidak adanya kuman dan patogen yang tidak dapat dimusnahkan, dukungan terhadap bioavailabilitas, ketersediaan komersial, dan biaya rendah, harus diperhitungkan ketika memilih bahan pengisi.

3.4.2 Bahan Pengikat (*Binder*)

Untuk menghasilkan struktur tablet yang kompak dan kokoh setelah dicetak, diperlukan bahan pengikat dalam formulasi tablet. Pengikat bekerja dengan menciptakan gaya kohesif yang cukup antara partikel pengisi dalam bubuk. Bentuk kering, pasta (mucilago), cair, atau larutan dari komponen ini semuanya dapat diterima. Pembatasan, laminasi, adhesi, pengambilan, dan pembuatan film hanyalah beberapa masalah yang mungkin timbul karena penggunaan bahan pengikat yang terlalu sedikit pada

tablet. Namun, penggunaan yang berlebihan dapat meningkatkan kekerasan tablet, sehingga lebih tahan pecah.

3.4.3 Bahan Penghancur (*Disintegrant*)

Disintegran adalah eksipien yang membantu disintegrasi tablet di lambung dan usus. Bahan penghancur menyerap air ke dalam tablet, membengkak dan menyebabkan tablet pecah menjadi pecahan-pecahan kecil. Ada beberapa proses yang berperan dalam disintegran, termasuk:

- a. *Swelling*: Air yang masuk ke dalam tablet menyebabkan *disintegrant* mengembang dan tekanan dibagian tablet menyebabkan putusnya ikatan antar partikel tablet. Banyak *disintegrant* yang menyebar sampai batas tertentu, namun swelling atau mengembang bukanlah mekanisme tunggal dari sebuah *disintegrant*.
- b. *Heat of Wetting*: ketika dibasahi dengan air atau uap air, *disintegrant* menghasilkan panas sebagai akibat dari reaksi. Panas menyebabkan udara dalam tablet bergerak memperbesar volume sehingga menimbulkan tekanan berupa tekanan granular sehingga tablet hancur/pecah
- c. *Deformation Recovery*: Partikel *disintegrant* berubah bentuk ketika dikompresi menjadi tablet. Dengan adanya uap air, partikel *disintegrant* kembali ke bentuk semula, mengubah bentuk tablet (deformasi), menyebabkan tablet pecah.
- d. *Repulsion Theory*: masuknya air secara kapiler ke dalam tablet menyebabkan rusaknya ikatan hidrogen, yang melemahkan ikatan perekat, diikuti dengan peningkatan sifat kohesif internal partikel. Karena situasi ini, partikel-partikel yang berbeda saling tolak menolak dan tablet hancur.
- e. *Water Wicking*: Setelah air menembus tablet, ia mulai menghasilkan garis-garis yang tampak seperti rajutan atau jalinan. Hingga tembok penahan jalan tersebut rusak, air yang mengalir membuat jalur menjadi lebih lebar. Tablet menjadi rapuh dan mudah pecah akibat kondisi ini.

3.4.4 Bahan Pelincir (*Lubrikan*)

Pelumas ini diharapkan dapat mengurangi hambatan yang dialami dinding tablet ketika dikeluarkan dari cetakan. Ada dua proses luncuran yang berbeda:

1. Pelincir dengan cairan, karena kedua permukaan seolah-olah terpisah menjadi suatu lapisan yang dibatasi cairan, yaitu fasa kontinyu (cairan pelincir).
2. Pelincir dengan pelapisan, dibuat dengan menempelkan molekul polar dengan karbon rantai panjang pada permukaan logam dinding cetakan.

Pelumas harus digunakan dalam jumlah yang benar. Jika pelumasan tidak cukup, tablet mungkin retak atau pecah, dan tepinya tergores dan kasar. Pil bisa pecah jika terlalu banyak pelumasan yang digunakan untuk mengekstraknya.

3.4.5 Antilekat (*Anti-adherent*)

Bubuk dan butiran mungkin menempel pada permukaan pelubang atau dinding cetakan, oleh karena itu senyawa anti-adheren digunakan untuk mengatasi hal ini. Bahan anti lengket yang efektif untuk permukaan yang menusuk, tetapi tidak untuk permukaan yang larut dalam air, adalah DL-leusin.

3.4.6 Bahan Pelicin (*Glidant*)

Tujuan bahan pelicin digunakan untuk meningkatkan keluaran bubuk dan butiran dengan mengurangi jumlah gesekan yang ada dalam sistem. Glidan memiliki kecenderungan untuk mengurangi adhesi, yang pada gilirannya menurunkan gesekan antar partikel di mana pun. Mirip dengan pelumas, permukaan partikel memerlukan bahan glidan, sehingga harus halus dan tercampur secara hati-hati ke dalam kombinasi massa tablet.

Kelengketan, yang disebabkan oleh pelumasan yang tidak mencukupi, terlihat jelas bahkan ketika permukaan tablet dalam keadaan lembab. Pembuatan film pada permukaan punch sering

kali merupakan tahap pertama dalam proses pelekatan. Ketika sebagian permukaan tablet naik atau menonjol dan menempel pada permukaan pelubang, masalah yang lebih parah yang dikenal dengan sebutan pengambilan akan terjadi.

Contoh eksipien menurut fungsinya antara lain:

1. Pengisi : Laktosa

Keunggulan: Laktosa merupakan eksipien yang baik untuk digunakan dalam tablet dengan konsentrasi bahan aktif rendah karena dapat tercampur secara merata. Dibandingkan bahan pengisi lainnya, laktosa lebih terjangkau (Siregar, 2010). Waktu hancur tidak terlalu sensitif terhadap variasi kekerasan tablet, butiran cepat kering, dan pelepasan obat sangat baik pada formulasi berbasis laktosa. Kompresibilitas, tidak berbau, dan kelembaman merupakan manfaat laktosa (Lachman, 1994).

Kekurangan: Beberapa obat, termasuk asam askorbat, salisilamida, pirolamina maleat, dan fenilefrin hidroklorida, tidak kompatibel dengan laktosa. Laktosa yang dapat dikompresi dapat mengubah sifat fisik tablet karena karakteristik alirannya yang buruk dan kemampuannya menyerap uap air di atmosfer (Sulaiman, 2007). Penambahan basa amina dan magnesium stearat menyebabkan laktosa berubah warna (Lachman, 1994).

2. Pengikat : PVP (PolivinilPirolidon)

Keuntungan: Bahan pengikat kering, perekat bekerja dengan baik dalam air atau alkohol (Banker dan Anderson, 1986). Butiran yang dibuat dengan PVP lebih cepat kering, memiliki sifat alir yang unggul, sudut istirahat yang lebih rendah, menghasilkan partikel yang lebih kecil, dan lebih cocok untuk membuat tablet yang lebih baik, menurut penelitian yang dilakukan oleh Mukhtar (2007). PVP memiliki kemampuan untuk membuat koneksi kompleks

dengan berbagai macam molekul obat, meningkatkan kelarutan obat dan memfasilitasi pelepasan obat karena ikatan PVP yang lebih lemah. Tidak menjadi rapuh saat disimpan (Lachman, 1994).

Kerugian: PVP dalam etanol murni tanpa air. Jangan gunakan isopropanol anhidrat karena meninggalkan bau pada butiran. Pil ini mungkin menjadi lembab karena PVP bersifat higroskopis (Lachman, 1994).

3. Lubrikan: Magnesium stearat

Keunggulan: Menurut penelitian Deniar (2010), kelebihan magnesium stearat adalah tidak higroskopis.

Kekurangan: Tablet asetosal lengket dibuat menggunakan Mg stearat; sebagai gantinya, asam stearat (idealnya dimikronisasi, karena peran pelumas adalah antara partikel dan asam stearat halus akan menutupi pelumas) harus digunakan. Sebagai pelumas, kandungan magnesium stearat tidak lebih dari 2% dari keseluruhan formula. Jika ukurannya terlalu besar, laminasi akan berkembang (Lachman, 1994). Magnesium stearat bersifat hidrofobik, sehingga sulit untuk mendistribusikan tablet yang mengandung obat dalam media berair (Deniar, 2010).

4. Glidan: Talk

Keunggulan: dapat meningkatkan kompresibilitas bahan tablet dengan meningkatkan laju alirnya, mengurangi deviasi massa, meningkatkan akurasi ukuran tablet, dan mengurangi adhesi antar partikel.

Kekurangan: Disintegrasi dan kelarutan tablet mungkin menurun; namun demikian, ia tidak cocok dengan senyawa amonium kuaterner.

5. Desintegran : Amylum

Keuntungan: Efek kapiler lebih signifikan dibandingkan perluasan granul dengan adanya air dan amilosa, dan adanya air dan komponen zat hidrofilik amilum dapat mengakibatkan interaksi tolak-menolak antar komponen tablet.

Kekurangan: Efisiensi penghancuran berkurang dengan adanya air, oleh karena itu pati kering diperlukan untuk digunakan sebagai bahan penghancur eksternal. Karena pati tidak mengalami gelatinisasi pada suhu 70 derajat Celcius, maka suhu tersebut merupakan suhu ideal untuk mengeringkannya (Siswandono, 1988). Jika pati yang digunakan hingga 30%, tablet tidak akan dapat dicetak karena kompresibilitasnya rendah. Air menyumbang 11-14% dari tablet dan menyebabkan kerusakan seketika (Lachman, 1994). Tablet pati rapuh dan sulit dikeringkan karena kadar airnya yang tinggi. Penutupan tablet akan terjadi jika pati yang tidak termodifikasi digunakan dalam jumlah berlebihan karena kualitas kompresibilitasnya kurang kuat dan sangat lepas. Amilum harus kering jika ingin berfungsi sebagai penghancur. Ketika dicampur dengan air, sifat destruktifnya berkurang (Banker dan Anderson, 1994).

6. Absorben : Aerosil

Keuntungan: Telah terbukti sangat hemat biaya sebagai agen pengontrol aliran, menyebar dengan cepat, dan memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi. Dengan aerosil, partikel cenderung tidak menempel satu sama lain, sehingga mengurangi gesekan. Gugus sianol dalam aerosol (yang dapat menyerap hingga 40% beratnya dalam air) dan kemampuan mengalir bubuk yang terus-menerus menjadikannya pengikat kelembapan yang efektif (Voigt, 1984). Semprotannya membuat tablet tampak mengkilap dan halus (Lachman, 1994).

Kekurangan: Aerosol berukuran besar dan menyerap air, yang dapat menyebabkan pil menjadi kaku dan memperlambat penguraian jika digunakan lebih dari 3% (Parrott, 1971).

7. Pengawet: Metil Paraben dan Propil Paraben

Methylparaben merupakan bahan pengawet yang banyak digunakan dalam industri kosmetik, makanan, dan farmasi karena sifat antibakterinya. Methylparaben dapat digunakan sendiri atau bersamaan dengan paraben lain atau agen antibakteri lainnya. Paraben memiliki aksi antibakteri spektrum luas dan bekerja pada rentang pH yang luas. Kombinasi paraben seringkali lebih efektif karena aktivitas antimikroba meningkat seiring dengan bertambahnya panjang rantai bagian alkil. Propilen glikol (2-5%) atau paraben yang dikombinasikan dengan agen antibakteri lain seperti imidura juga meningkatkan tindakan pengawetan. Larutan air metilparaben yang stabil (kisaran pH: 3-6). Larutan berair pH 8 stabil selama sekitar 60 hari pada suhu kamar (Rowe et al., 2009), sedangkan larutan antara pH 3 dan 6 dapat disimpan hingga 4 tahun. Propylparaben pengawet antimikroba memiliki beberapa aplikasi dalam industri kosmetik, makanan, dan farmasi. Sifat antibakteri propilparaben dapat ditingkatkan dengan menggabungkannya dengan ester paraben lain atau bahan kimia lainnya. Paraben memiliki aksi antibakteri spektrum luas dan bekerja pada rentang pH yang luas. Formulasi parenteral sering kali mengandung propilparaben (0,02% b/v) dan metilparaben (0,18% b/v). Bila digunakan dengan surfaktan nonionik, propilparaben kehilangan sebagian efektivitas antibakterinya. Adsorpsi propilparaben oleh magnesium aluminosilikat, magnesium trisilikat, dan oksida besi kuning telah dijelaskan (Rowe et al., 2009).

8. Antioksidan : Asam Askorbat

Keunggulan: Kemampuan melawan berbagai radikal bebas ekstraseluler (Lachman, 1994).

Kekurangan: Penggunaan Avicel mempercepat oksidasi vitamin C. Metode granulasi basah menghasilkan disintegrasi yang tidak menguntungkan (Lachman, 1994).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V., 2008. *Dosage Form Design and Development*. Clin. Ther. 30, 2102–2111.
- Anwar, Effionora. (2012). *Eksipien dalam Sediaan Farmasi: karakterisasi dan aplikasi*. Jakarta: Dian Rakyat.
- Baertschi, S.W., Alsante, K.M., Reed, R.A., 2011. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation*, 2nd ed. Informa Health Care.
- Banker, G.S. dan Anderson, N.R. 1994. *Tablet In the Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed III. Diterjemahkan Oleh Siti Suyatmi. Jakarta: UI Press.
- Bharate, S.S., Bharate, S.B., Bajaj, A.N., 2010. *Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review*. J. Excip. Food Chem. 1, 3–26.
- Chadha, R., & Bhandari, S. 2014. *Drug excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 87, 82–97.
- Da Silveira, L. M., Fiorot, A. B., Xavier, T. P., Yoshida, M. I., & de Oliveira, M. A. 2018. *Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 112(November 2017), 146–151.
- Deniar, Winardani. 2010. *Optimasi Formula Tablet Dispersible Natrium Diklofenak Dengan Bahan Penghancur Explotab dan Bahan Pelicin Magnesium Stearat*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Dourado, D. 2019. *Thermal Analysis as a Useful Tool in Drug-Excipient Compatibility Studies: The Impact in Pharmaceuticals Products*. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 22(3), 16634– 16636.

- Fathima, N., Tirunagari, M., Qureshi, H.K., Anitha, N., Rao, J.V., 2011. *Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development*. J. Appl. Pharm. Sci. 01, 66– 71.
- Hotha, K.K., Patel, T., Roychowdhury, S., Subramanian, V., 2015. *Identification, Synthesis, and Characterization of Unknown Impurity in the Famotidine Powder for Oral Suspension Due to Excipient Interaction by UPLC-MS/MS and NMR*. J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 38, 977–985.
- Lachman, L., Lieberman, H, A, dkk. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi III, Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia, UI – Press.
- Muktamar, Tin Ridha. 2007. *Pengaruh Penambahan PVP (PolivinilPirolidon) Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Sifat Fisik Dan Profil Disolusi Tablet Parasetamol Dengan Metode Granulasi Basah*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah.
- Niguram, P., Polaka, S. N., Rathod, R., Kalia, K., & Kate, A. S. 2020. *Update on compatibility assessment of empagliflozin with the selected pharmaceutical excipients employed in solid dosage forms by thermal, spectroscopic and chromatographic techniques*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 46(2), 209–218.
- Parrott, E.L. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*. Mineapolis: Burgess Publishing Company.
- Patel, P., Ahir, K., Patel, V., Manani, L., Patel, C., 2015. *Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development*. Pharma Innov. J. 4, 14–20.
- Rojek, B., Suchacz, B., & Wesolowski, M. 2018. *Artificial neural networks as a supporting tool for compatibility study based on thermogravimetric data*. Thermochimica Acta, 659(October 2017), 222–231.
- Rojek, B., & Wesolowski, M. 2019. *FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide*

- with excipients*. Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 208, 285–293.
- Rowe, R. C. and P. J. Sheskey., M. E. Quinn. 2009. Handbook of Pharmaceutical Exipients Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Siregar, C.J.P. dan Wikarsa, S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: EGC.
- Siswandono dan Soekardjo. 1988. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press.
- Sulaiman, T.N.S. 2007. Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet. Yogyakarta: Laboratorium Teknologi Farmasi UGM.
- Tita, B., Fulias, A., Bandur, G., Marian, E., & Tita, D. 2011. *Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 56(2), 221–227.

BAB 4

FORMULASI SEDIAAN CAIR

Oleh Widyastuti

4.1 Pendahuluan

Bahan aktif suatu obat tidak diberikan secara tunggal kepada pasien, namun bahan obat tersebut diberikan dalam bentuk sediaan yang mengandung bahan aktif dan bahan tambahan obat atau eksipien. Eksipien untuk masing-masing sediaan dapat sama atau berbeda, berdasarkan formulasi yang digunakan. Eksipien seperti bahan untuk melarutkan, mensuspensikan, menstabilkan, mengencerkan, mengemulsikan, mengentalkan, mengawetkan, dan meningkatkan penampilan bentuk sediaan obat menjadikan obat nyaman digunakan dan menarik. Setiap bentuk sediaan mempunyai bentuk fisik dan farmasetik yang khas. Tujuan berbagai bentuk sediaan adalah mempermudah dokter atau tenaga kesehatan lain dalam hal pemilihan obat dan sistem penghantaran obat yang sesuai dengan kondisi pasien (Allen dan Ansel, 2015).

Bentuk sediaan dibutuhkan karena ada beberapa alasan. Formulasi sediaan obat dalam bentuk cairan mempunyai pertimbangan antara lain: Menutupi rasa atau bau dari zat aktif dengan memberikan zat perasa dan pewangi; bahan obat yang tidak larut air tetapi dapat diformulasi dalam bentuk suspensi untuk penggunaan pada bayi dan anak; memberikan bentuk yang cair dan jernih dengan teknik solubilisasi, sehingga mudah digunakan. Formulasi sediaan yang menghasilkan warna menarik, harum, enak, tidak berbau dan memiliki rasa menyebabkan pasien mau mengonsumsi obat, khususnya anak-anak yang menyukai penampilan organoleptis sediaan. Kombinasi yang tepat dari zar

penambah rasa, pengharum dan pewarna dalam bentuk sediaan farmasi berkontribusi dalam penerimaan produk (Allen dan Ansel, 2015).

Pengembangan formulasi sediaan cair memerlukan beberapa pertimbangan penting dari preformulasi dalam membuat sediaan, yaitu kelarutan, pH sediaan dan stabilitas zat aktif dalam air. Salah satu masalah utama yang terkait dengan pengembangan formulasi sediaan cair adalah kelarutan bahan aktif dalam air. Untuk beberapa obat yang akan dibuat sediaan cair yang sukar larut dalam air, ada beberapa strategi untuk meningkatkan kelarutan, diantaranya penyesuaian pH, campuran pelarut (kosolven), menggunakan surfaktan, pembentukan emulsi dan zat pengompleks. Sistem penghantaran obat seperti liposom juga dapat meningkatkan kelarutan bahan obat (Gibson, 2004).



Gambar 4. 1. Wadah untuk sediaan cair
(Sumber: Langley dan Belcher, 2008)

4.2 Larutan

Larutan merupakan sediaan cair yang mengandung satu atau lebih bahan obat yang terlarut, misalnya terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur. Karena molekul-molekul dalam larutan terdispersi secara merata, maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan akan memberikan keseragaman dosis dan

ketelitian yang baik bila larutan dicampur atau diencerkan. Sediaan larutan dibandingkan sediaan padat dengan pertimbangan bahan obat kurang stabil, karena itu perubahan dari kondisi yang seharusnya akan mempengaruhi efektifitas obat. Sediaan larutan yang mengandung pelarut mudah menguap harus menggunakan wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas berlebih. Jika bahan obat tidak stabil dan mudah mengalami penguraian secara fotokimia, penggunaan wadah botol gelap perlu dipertimbangkan. Bentuk sediaan larutan digolongkan menurut cara pemberian adalah larutan oral dan larutan topikal, menurut sistem pelarut dan zat terlarut adalah spirit, tingtur dan larutan air. Larutan yang diberikan secara parenteral disebut dengan injeksi (Kemenkes, 2020).

4.2.1 Larutan Oral dan Topikal

Larutan oral merupakan sediaan cair yang diformulasi untuk pemberian secara oral, mengandung satu atau lebih bahan obat dengan atau tanpa penambahan bahan pengaroma, pemanis atau pewarna yang larut air atau campuran kosolven-air. Larutan oral dapat diformulasi untuk diberikan secara langsung atau dalam bentuk pekat yang perlu diencerkan sebelum diberikan kepada pasien. Jika terdapat kosolven, pengenceran perlu hati-hati untuk menghindari terjadinya pengendapan bahan terlarut. Larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula dalam kadar tinggi disebut dengan sirup. Penggunaan istilah sirup juga digunakan untuk bentuk sediaan cair lain yang dibuat dengan pengental dan pemanis, termasuk suspensi dan emulsi. Larutan oral yang mengandung etanol sering disebut dengan eliksir. Gliserin dan propilenglikol juga dapat digunakan dalam larutan oral dengan jumlah yang terbatas (Kemenkes, 2020).

Larutan topikal merupakan larutan yang mengandung air atau pelarut lain seperti etanol dan poliol, untuk penggunaan topikal pada kulit atau permukaan mukosa mulut. Larutan yang digunakan pada telinga disebut dengan larutan otik, biasanya

mengandung air, gliserin atau pelarut lain. Larutan untuk mata disebut juga dengan larutan optalmik, hanya saja pembahasan untuk larutan injeksi dan larutan optalmik dimasukkan kedalam sediaan steril (Kemenkes, 2020).

Pertimbangan fisikokimia dalam pembuatan sediaan cair tidak dapat dipisahkan dari sifat kelarutan bahan obat. Ada beberapa istilah dalam kelarutan tersebut, seperti yang ditampilkan oleh Tabel 4.1. berdasarkan kelarutan ini apakah nantinya obat dibuat dalam bentuk larutan, solubilisasi atau suspensi (Sinko dan Singh, 2011). Misalnya suatu bahan obat ditimbang 100 mg, dilarutkan dengan air sedikit demi sedikit sehingga obat larut, setelah dihitung, air yang digunakan untuk melarutkan obat tersebut sebanyak 5 mL. Jika dianggap bobot jenis air adalah 1 g/mL, maka air yang digunakan adalah sebanyak 5 g. Perbandingan antara bahan obat dengan air adalah 100 mg : 5000 mg atau 1 bagian obat larut dalam 50 bagian air, sehingga istilah untuk obat ini menjadi agak sukar larut dalam air. Dengan memperhatikan kelarutan dari bahan obat ini, seorang formulator dapat mempertimbangkan formula sediaan cair yang akan dibuat.

Tabel 4. 1. Istilah kelarutan

bagian pelarut yang diperlukan untuk satu bagian zat terlarut	istilah kelarutan	kisaran kelarutan (mg/mL)
<1	sangat mudah larut	>1000
1 – 10	mudah larut	100 – 1000
10 – 30	larut	33 – 100
30 – 100	agak sukar larut	10 – 33
100 – 1000	sukar larut	1 – 10
1000 – 10000	sangat sukar larut	0,1 – 1
>10000	praktis tidak larut	<0,1

Sumber: (Sinko dan Singh, 2011)

Kelarutan bahan obat juga dipengaruhi oleh pH, dimana bahan obat merupakan senyawa organik yang mempunyai sifat sebagai asam lemah atau basa lemah, dan kelarutannya dapat dipengaruhi oleh pH pelarut yang digunakan. Sebagai contoh, obat yang mempunyai sifat sebagai basa lemah (atropin, kodein, morfin) tidak terlalu larut dalam air, akan tetapi dapat larut dalam pelarut asam encer. Obat yang mempunyai sifat sebagai asam lemah (fenobarbital, prokain, sulfadiazin) membentuk garam yang larut air. Tabel 4.2. menyajikan perbandingan beberapa bahan obat didalam pelarut.

Tabel 4. 2. Kelarutan bahan obat dalam air dan alkohol

obat	pelarut untuk melarutkan 1 g obat	
	air (mL)	alkohol (mL)
atropin	455	2
atropin sulfat	0,5	5
kodein	120	2
kodein sulfat	30	1280
kodein fosfat	2,5	325
morfin	5000	210
morfin sulfat	16	565
fenobarbital	1000	8
fenobarbital Na	1	10
prokain	200	larut
prokain HCl	1	15
sulfadiazin	13000	agak sukar larut
sulfadiazin Na	2	sukar larut

Sumber: (Allen dan Ansel, 2015)

4.2.2 Pelarut untuk sediaan cair

Air merupakan pelarut yang sering digunakan untuk pembuatan sediaan cair khususnya untuk sediaan oral. Selain air, pelarut lain yang digunakan dalam pembuatan sediaan cair (Allen dan Ansel, 2015):

1. Alkohol

Alkohol digunakan sebagai pelarut utama pada berbagai senyawa organik. Bersama dengan air, alkohol akan membentuk campuran hidroalkohol yang melarutkan bahan yang larut alkohol dan larut air. Alkohol dapat diterima dalam pelarut sediaan oral dengan kadar terbatas. Alkohol seringkali digunakan bersama pelarut lain seperti glikol dan gliserin, untuk mengurangi kadar alkohol dalam sediaan, dimana secara farmakologi alkohol dapat menimbulkan efek toksik terhadap organ hati. Alkohol encer bukan setengah dari alkohol pekat, tetapi volume akhir dari campuran tersebut umumnya mengandung alkohol sebesar 3%. Alkohol untuk obat gosok mengandung alkohol sebesar 70% etanol, sisanya terdiri dari air, dengan atau tambahan zat lain seperti pewarna, minyak dan penstabil. Sediaan yang mengandung alkohol tinggi dapat menyebabkan produk mudah menguap dan terbakar sehingga wadah harus tertutup rapat dan terhindar atau jauh dari api.

2. Gliserin

Merupakan cairan kental jernih dengan rasa sedikit manis. Gliserin dapat bercampur dengan air maupun alkohol. Sebagai pelarut, gliserin sebanding dengan alkohol, tetapi karena viskositas yang lebih besar, bahan obat terlarut dengan lambat dalam gliserin, kecuali gliserin akan berkurang kekentalannya dengan pemanasan. Gliserin mempunyai sifat sebagai pengawet dan juga sering digunakan sebagai bahan penstabil dan sebagai pelarut campuran dalam air dan alkohol. Gliserin banyak digunakan dalam sediaan cair oral.

3. Isopropil alkohol

Digunakan dalam sediaan cair topikal yang mengandung sekitar 70% isopropil alkohol. Isopropil sering digunakan sebagai pembawa untuk sediaan cair topikal. Larutan 91% isopropil alkohol sering digunakan untuk

pasien diabetes dalam penyiapan jarum atau *syringe* untuk injeksi hipodermik insulin sebagai antiseptik kulit.

4. Propilen glikol

Merupakan cairan kental yang dapat bercampur dengan air dan alkohol. Propilen glikol merupakan pelarut yang mempunyai rentang penggunaan yang lebar, sehingga dapat digunakan untuk menggantikan gliserin dalam formulasi sediaan cair.

4.2.3 Sirup

Sirup merupakan sediaan pekat mengandung air, gula atau pengganti gula dengan atau tanpa aroma dan bahan obat. Sirup yang mengandung bahan perasa tapi bukan obat disebut dengan pembawa obat. Sirup ini sebagai perasa yang ditambahkan kedalam sediaan obat untuk menimbulkan rasa yang enak pada sediaan cair. Sirup dibuat dengan kombinasi dari sukrosa, air, bahan aroma, pewarna dan perasa. Obat yang larut dalam air dapat bercampur dengan sirup. Meskipun demikian, pencampurannya tetap dilakukan secara hati-hati untuk menjamin ketercampuran antara bahan obat dengan komponen lain dalam formula sediaan cair. Selain itu, sirup yang mempunyai aroma tertentu memiliki medium yang dapat berupa asam, sedikit basa atau netral, sehingga harus dipastikan stabilitas bahan obat terhadap komponen tersebut. Sirup mengandung komponen berikut (Allen dan Ansel, 2015):

1. Gula, biasanya sukrosa, atau pengganti gula digunakan untuk memberikan rasa manis dan meningkatkan viskositas
2. Pengawet antimikroba
3. Pemberi aroma
4. Pewarna
5. Bahan lain seperti pelarut khusus, bahan solubilisasi, pengental atau penstabil

Sukrosa merupakan gula yang paling sering digunakan dalam sirup. Dalam kondisi khusus, sukrosa dapat digantikan dengan bahan lain seperti sorbitol, gliserin, dan propilen glikol. Dalam beberapa formulasi, bahan glikogenesis (bahan yang diubah jadi glukosa dalam tubuh) dapat digantikan dengan bahan nonglikogenesis seperti metil selulosa dan hidroksietil selulosa, dimana tidak dihidrolisis dan diabsorpsi ke dalam darah, ditujukan pada penderita diabetes dan pasien lain yang harus diet atau pembatasan bahan glikogenesis. Viskositas yang dihasilkan dari penggunaan turunan selulosa ini hampir sama dengan sirup yang menggunakan sukrosa. Penambahan satu atau lebih pemanis buatan yang aman menghasilkan rasa enak dari sirup tersebut (Allen dan Ansel, 2015).

4.2.4 Elik sir

Elik sir merupakan larutan jernih hidroalkohol yang ditujukan untuk penggunaan oral, dan biasanya diberikan aroma untuk memperbaiki rasa dan bau. Karena karakter hidroalkohol dari elik sir, menyebabkan bahan obat lebih stabil dibandingkan menggunakan pelarut air. Kandungan alkohol dalam elik sir bervariasi, dapat mencapai 10 – 20%. Alkohol yang digunakan adalah etanol. Semua elik sir mengandung pemberi aroma untuk memperbaiki rasa dan pewarna untuk memperbaiki penampilan sediaan. Karena elik sir mengandung alkohol, maka kadangkala dalam formulasi tidak diperlukan penambahan pengawet. Karena kandungan elik sir adalah minyak menguap dan etanol, maka elik sir disimpan dalam wadah rapat, terlindung cahaya, dan terlindung dari panas yang berlebih (Allen dan Ansel, 2015).

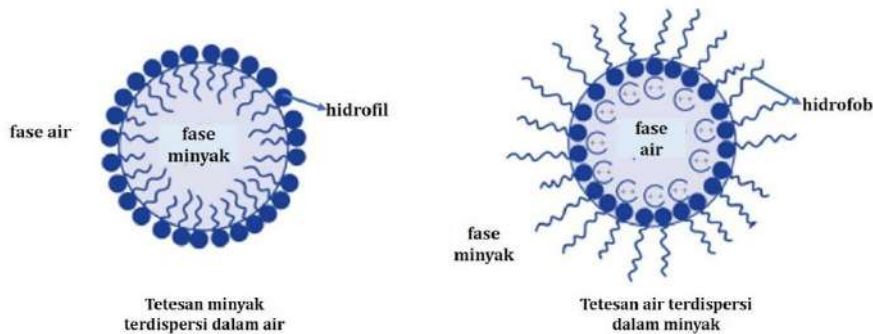
Elik sir dibuat dengan cara pengadukan sederhana. Bahan-bahan dipisahkan menurut kelarutannya terhadap air dan etanol. Selanjutnya bahan tersebut dilarutkan masing-masingnya dalam pelarut yang sesuai, larutan air yang ditambahkan kedalam larutan etanol, untuk meminimalkan terjadinya pemisahan komponen dalam larutan etanol. Ketika dua larutan tersebut telah tercampur

sempurna, campuran dibuat hingga volume tertentu dengan pelarut atau pembawa yang spesifik. Campuran akhir yang keruh disebabkan terjadinya pemisahan dari minyak sebagai pemberi aroma karena terjadinya penurunan konsentrasi etanol. Adanya gliserin, sirup, sorbitol dan propilen glikol dalam eliksir, dapat membantu efek dari hidroalkohol, sehingga meningkatkan stabilitas sediaan (Allen dan Ansel, 2015).

4.3 Sistem Dispersi

Bahan obat yang ditambahkan sejumlah air, bahan tersebut akan tampak hilang dalam pelarut, kita sebut sebagai larutan obat didalam air. Apabila bahan obat tersebut setelah dicampurkan dengan air masih terlihat di dalam larutan tersebut, kita sebut obat terdispersi didalam air, hal ini dalam farmasetik sering disebut dengan suspensi. Demikian juga apabila bahan obat tersebut berupa cairan atau minyak, apabila tidak dapat bercampur dengan air membutuhkan suatu emulgator atau surfaktan agar dapat bercampur, sering disebut sebagai emulsi (Fox, 2014).

Sistem dispersi terdiri dari fase dispersi yang tersebar sebagai partikel atau tetesan ke dalam fase kontinu. Apabila ukuran fase terdispersi berkisar $0,001 - 1 \mu\text{m}$ sering disebut dengan sistem koloidal. Namun, batas ukuran ini dapat diatas $1 \mu\text{m}$ untuk sistem yang sangat polidispersi seperti suspensi dan emulsi. Koloid dibagi menjadi liofob (tidak menyukai pelarut) dan liofilik (menyukai pelarut). Jika pelarut yang digunakan air, maka istilahnya menjadi hidrofob dan hidrofil. Molekul surfaktan cenderung bergabung dalam air membentuk agregat yang disebut dengan misel, dan ini merupakan dispersi koloid hidrofil. Protein dan gom juga membentuk sistem koloid liofil karena kesamaan afinitas antara partikel terdispersi dan fase kontinu. Dispersi tetesan minyak dalam air atau tetesan air dalam minyak merupakan suatu dispersi liofob, hal ini dapat dilihat pada Gambar 4.2. (Aulton, 1999).



Tabel 4. 3. Dispersi air dan minyak membentuk misel
(Sumber: Attwood dan Florence, 2008)

4.3.1. Solubilisasi

Sifat penting dari koloid pelindung dalam larutan adalah kesanggupan misel meningkatkan kelarutan bahan yang secara normal tidak larut, atau larut sedikit sekali, dalam medium dispersi yang digunakan, fenomena ini dikenal sebagai solubilisasi. Tempat molekul mengalami solubilisasi dalam suatu misel berhubungan dengan keseimbangan antara sifat polar dan nonpolar dari molekul tersebut. Molekul nonpolar dalam sistem air dari zat aktif permukaan (surfaktan) ionik terletak pada inti hidrokarbon dari misel tersebut, sedangkan molekul polar cenderung teradsorpsi pada permukaan misel. Molekul polar-nonpolar akan cenderung meluruskan diri dalam posisi di tengah di dalam molekul-molekul surfaktan membentuk misel. Misel yang terbentuk dari surfaktan nonionik, senyawa-senyawa tertentu seperti fenol dan senyawa-senyawa yang berhubungan dengan gugus hidroksi sanggup berikatan dengan oksigen eter dari gugus polioksietilen berikatan dengan rantai-rantai polioksietilen. Dalam kondisi ini senyawa dianggap mengalami inklusi di dalam polioksietilen bagian luar dari misel tersebut, bukan diadsorpsi pada permukaan misel (Sinko dan Singh, 2011).

Konsentrasi surfaktan yang digunakan untuk melarutkan bahan obat pada sediaan cair oral harus memperhatikan efek toksiknya, tercampur dengan air, dapat melarutkan bahan obat, bebas dari warna dan bau yang tidak diinginkan serta relatif tidak menguap. Toksisitas merupakan faktor penting yang perlu diperhatikan, karena itu kebanyakan teknik solubilisasi menggunakan surfaktan nonionik. Jumlah surfaktan yang digunakan juga diperhatikan, bila terlalu tinggi konsentrasi surfaktan dikhawatirkan akan menimbulkan toksik dan juga mempengaruhi absorpsi dan efektifitas sediaan, bila terlalu rendah dikhawatirkan zat terlarut akan mengendap pada wadah. Karena itu perlu menghitung keseimbangan hidrofil-lipofil dari surfaktan (Sinko dan Singh, 2011).

Stabilitas bahan obat terhadap oksidasi dan hidrolisis dapat dimodifikasi dengan teknik solubilisasi. Konsentrasi surfaktan yang digunakan merupakan konsentrasi optimum untuk formula tersebut. Kemungkinan meningkatnya toksisitas bila menggunakan produk terlarut harus disebutkan. Efek ini dapat disebabkan oleh surfaktan sendiri atau bahan tambahan lain dalam formula yang dapat meningkatkan toksisitas bila bahan obat dibuat dalam keadaan terlarut (kasus tingginya residu etilen glikol dan dietilen glikol yang ditemukan pada sediaan cair oral di Indonesia tahun 2022). Solubilisasi telah digunakan dalam formulasi pembuatan sediaan yang mengandung minyak atsiri, *coal tar* dan bahan-bahan yang mengandung resin, fenobarbital, sulfa, vitamin, hormon dan zat warna (Sinko dan Singh, 2011).

4.3.2. Suspensi

Suspensi farmasi merupakan dispersi kasar dimana mempunyai partikel yang tidak larut, diameter partikel dapat lebih besar dari 1 μm , didispersikan dalam media cair, kalau tidak dinyatakan lain adalah air. Suspensi berair merupakan formula yang dapat digunakan untuk obat yang tidak larut atau sukar larut dalam air. Luas permukaan obat yang terdispersi lebih besar, sehingga menjamin tingginya ketersediaan hayati dalam hal

disolusi dan absorpsi bila digunakan secara oral. Formulasi suspensi juga dapat digunakan untuk sediaan yang diberikan secara parenteral dan optalmik, dan juga merupakan bentuk sediaan yang sesuai bila diaplikasikan secara dermatologis pada kulit (Aulton, 1999).

Formulasi suspensi dapat diterima apabila memenuhi beberapa persyaratan, terutama adalah bahan yang tersuspensi tidak boleh mengendap terlalu cepat, dan partikel yang mengendap tersebut tidak boleh membentuk massa yang keras, akan tetapi mudah terdispersi kembali menjadi campuran yang homogen dengan pengocokan ringan. Selain itu suspensi tidak boleh terlalu kental sehingga susah untuk dituang dari botol atau sulit mengalir melalui jarum suntik. Stabilitas fisik dari formula suspensi dapat didefinisikan sebagai kondisi dimana partikel tidak beragregasi dan tetap terdistribusi secara merata di seluruh sistem dispersi. Karena kondisi ideal ini jarang terwujud, maka perlu ditambahkan bahwa jika partikel-partikel ini mengendap, partikel-partikel tersebut harus mudah disuspensikan kembali dengan pengadukan sedang (Aulton, 1999).

Terdapat beberapa pertimbangan dalam pengembangan dan pembuatan sediaan suspensi yang elegan secara farmasetik. Selain efikasi terapeutik, stabilitas kimia komponen formulasi, kekentalan sediaan, dan tampilan estetik sediaan serta kualitas sediaan yang diinginkan dalam sediaan. Secara spesifik formula suspensi:

1. Partikel terdispersi mengendap secara perlahan dan mudah terdispersi kembali dengan pengocokan wadah secara perlahan
2. Ukuran partikel zat terdispersi harus bertahan secara konstan dalam periode yang panjang pada kondisi tanpa pengocokan
3. Suspensi dapat dituangkan dengan mudah dan rata dari wadah

Hal tersebut diatas tergantung dari kondisi fase terdispersi, medium dispersi, dan bahan tambahan farmasetik yang digunakan (Allen dan Ansel, 2015).

Kecepatan sedimentasi partikel suspensi dihitung dengan menggunakan Hukum Persamaan Stoke's yaitu:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_i - \rho_e)g}{18\eta}$$

dimana:

dx/dt = kecepatan pengendapan

d = diameter partikel

ρ_i = berat jenis partikel

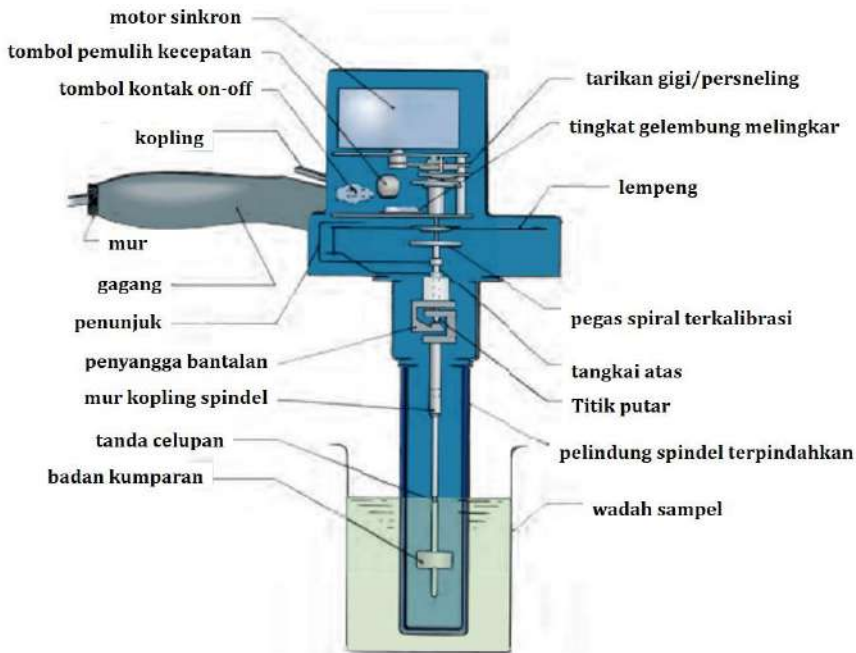
ρ_e = berat jenis medium

g = konstanta gravitasi

η = viskositas medium

Sejumlah faktor diatas dapat disesuaikan untuk meningkatkan stabilitas fisik suspensi, termasuk diameter partikel, berat jenis, dan viskositas medium. Berdasarkan persamaan tersebut tampak bahwa kecepatan jatuhnya partikel tersuspensi lebih tinggi untuk partikel dengan ukuran yang lebih besar dibandingkan dengan partikel dengan ukuran kecil dengan catatan faktor yang lain dianggap konstan. Karena hal tersebut pada pembuatan formula suspensi perlu untuk mengurangi ukuran partikel bahan yang tidak larut air. Apabila partikel mempunyai berat jenis yang lebih kecil dibandingkan dengan pembawa, mengakibatkan partikel akan mengapung diatas permukaan sediaan cair, sehingga sukar untuk didistribusikan secara merata dalam sediaan. Kecepatan pengendapan dapat diturunkan dengan meningkatkan viskositas medium dispersi, dan dalam batas tertentu hal ini dapat dilakukan. Akan tetapi sediaan yang memiliki viskositas yang tinggi untuk sediaan cair oral umumnya kurang disukai karena sulit dituang dan sukar untuk didispersikan kembali setelah pengocokan perlahan. Alat untuk mengukur viskositas salah satunya adalah Viskometer Brookfield yang ditampilkan pada

Gambar 4.3. viskometer ini mengukur viskositas melalui kekuatan yang diperlukan untuk memutar poros dalam cairan yang diuji (Allen dan Ansel, 2015).



Gambar 4. 2. Viskometer Brookfield
(Sumber: Allen dan Ansel, 2015)

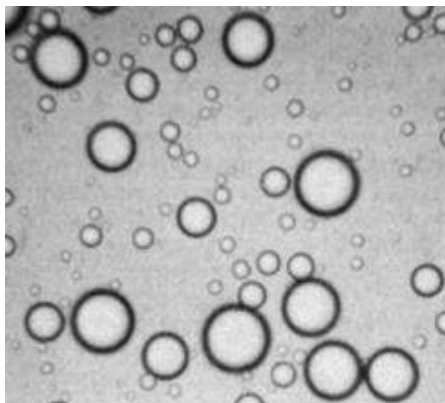
Formula suspensi diharapkan mempunyai ukuran partikel dengan rentang 1 – 50 μm . Umumnya ukuran partikel dapat diperkecil melalui penggilingan kering sebelum percampuran fase terdispersi ke dalam medium dispersi. Salah satu metode sederhana dengan biaya rendah adalah menggunakan alat *micropulverization*. Mikripulverisasi adalah penggerusan dengan kecepatan tinggi atau penggilingan dengan benturan yang efisien dalam memperkecil serbuk hingga didapatkan ukuran partikel yang dapat diterima untuk formulasi suspensi oral dan topikal. Apabila menginginkan ukuran partikel dibawah 10 μm dapat menggunakan penggerusan *fluid energy*, atau sering disebut

dengan *jet milling* atau *micronizing*. Penurunan ukuran partikel akan menghasilkan kecepatan pengendapan yang lebih lambat dan homogen, akan tetapi, penurunan ukuran partikel yang berlebihan akan menyebabkan partikel halus cenderung membentuk *cake* yang mampat pada endapan di dasar wadah botol. *Cake* yang terbentuk dapat menimbulkan agregat yang kaku dan kurang dapat terdispersi kembali bila dilakukan pengocokan. Untuk menghindari terjadinya *cake* perlu dilakukan *flok* atau *flokul*. *Flok* mengendap membentuk volume sedimen yang lebih tinggi dibandingkan partikel yang tidak terflokulasi, struktur longgar yang memungkinkan agregat terpisah dengan mudah dan terdistribusi dengan segera bila dilakukan pengocokan ringan (Aulton, 1999).

Serbuk kering untuk suspensi oral, sebagian besar dibuat sebagai campuran kering untuk suspensi oral, dimana sebagian besar bahan obatnya adalah antibiotika. Antibiotika termasuk bahan obat yang tidak stabil dalam bentuk sediaan cair, oleh karena itu suspensi kering antibiotika setelah dilakukan rekonstitusi, mempunyai waktu penggunaan terbatas. Untuk sediaan suspensi kering antibiotika yang digunakan secara oral, biasanya menggunakan air sebagai cairan rekonstitusi, sedangkan untuk suspensi kering antibiotika yang digunakan secara parenteral menggunakan aqua pro injection sebagai cairan rekonstitusi. Penting untuk menambahkan cairan rekonstitusi dengan tepat sesuai dengan yang dituliskan pada etiket di wadah, agar konsentrasi obat tiap dosis unit yang tepat dapat dicapai. Secara umum biasanya industri farmasi menggunakan wadah yang lebih besar untuk sediaan suspensi kering. Suspensi kering dapat berupa serbuk atau granul yang telah diformula agar mudah untuk terdispersi setelah penambahan cairan rekonstitusi (Allen dan Ansel, 2015).

4.3.3. Emulsi

Emulsi merupakan suatu dispersi ketika fase terdispersi tersusun atas globul kecil suatu cairan yang terdistribusi di seluruh pembawa yang satu sama lain tidak saling campur (Gambar 4.4). Dalam istilah emulsi, fase terdispersi adalah fase internal dan medium dispersi adalah fase eksternal atau kontinu. Emulsi dengan fase internal bahan berminyak dan fase eksternal air disebut emulsi minyak dalam air (*m/a*, *oil in water* atau *o/w*). Sebaliknya emulsi yang memiliki fase internal air dan fase eksternal minyak disebut dengan emulsi air dalam minyak (*a/m*, *water in oil* atau *w/o*). Karena fase eksternal bersifat kontinu, emulsi *m/a* dapat diencerkan menggunakan dengan air dan emulsi *a/m* dapat diencerkan menggunakan minyak. Untuk dapat bercampurnya air dengan minyak, diperlukan fase ketiga yaitu bahan pengemulsi atau yang sering disebut dengan emulgator. Tergantung dari bahan yang digunakan dalam formula emulsi, viskositas emulsi dapat bervariasi, dan emulsi dapat berupa sediaan cair atau semipadat (krim). Berdasarkan pada konstituen dan tujuan penggunaan, emulsi cair dapat digunakan secara oral, topikal, dan parenteral. Khusus emulsi semipadat digunakan secara topikal (Allen dan Ansel, 2015).



Gambar 4. 3. Emulsi minyak dalam air mineral dengan ukuran globul terbesar 0,04 mm

(Sumber: Allen dan Ansel, 2015)

Emulsifikasi memungkinkan formulator untuk membuat campuran yang relatif stabil dan homogen dari dua zat cair yang tidak dapat bercampur. Emulsifikasi memungkinkan penggunaan obat cair dalam bentuk globul kecil. Ketercampuran atau kelarutan bahan obat dalam minyak dan dalam air menentukan sebagian besar pembawa, dan sifat dari fase emulsi yang akan dibentuk. Penurunan ukuran partikel globul minyak dapat menyebabkan minyak lebih mudah ditelan dan diabsorpsi. Untuk sediaan oral, emulsi dapat ditambahkan pemanis dan pemberi aroma. Emulsi yang ditujukan untuk penggunaan topikal dengan tipe emulsi a/m dapat melembutkan kulit, karena mencegah kekeringan dan kehilangan kontak dengan air, sebaliknya apabila diinginkan sediaan emulsi yang mudah tercuci dari kulit, maka dipilih tipe emulsi m/a (Allen dan Ansel, 2015).

Banyak teori dikembangkan dalam usaha untuk menjelaskan bagaimana bahan pengemulsi meningkatkan emulsifikasi dan mempertahankan stabilitas emulsi. Kenyataannya, teori emulsi tunggal tidak dapat menjelaskan terbentuknya emulsi. Teori yang paling sering digunakan adalah (Allen dan Ansel, 2015):

1. Teori tegangan permukaan, penggunaan bahan sebagai pengemulsi dan penstabil akan menurunkan tegangan antarmuka dua cairan yang tidak saling campur, menurunkan kekuatan gaya tolakantar cairan dan mengurangi setiap gaya tarik untuk molekul masing-masing. Oleh sebab itu surfaktan mempermudah pemecahan globul besar menjadi kecil sehingga globul kecil tersebut memiliki kecenderungan yang lebih kecil untuk bergabung kembali atau koalesen.
2. Teori orientasi baji, mengasumsikan lapisan monomolekul bahan pengemulsi melengkung disekitar tetesan fase internal emulsi. Bahan pengemulsi menyesuaikan diri di sekitar dan dalam cairan dengan cara merefleksikan kelarutan mereka dalam cairan tertentu. Bahan pengemulsi lebih mudah larut pada salah satu fase dan akan menjadi

fase kontinu atau eksternal, sehingga dapat dikatakan bahan pengemulsi yang alrut air akan membentuk tipe emulsi m/a.

3. Teori film plastik atau antarmuka, menempatkan bahan pengemulsi pada antarmuka minyak dan air, mengelilingi droplet fase internal sebagai lapisan film tipis yang teradsorpsi pada permukaan tetesan. Film tersebut mencegah kontak dan koalesen fase terdispersi, semakin kuat dan lentur film yang terbentuk, semakin besar stabilitas emulsi. Secara alami, bahan pembentuk film harus tersedia untuk melapisi keseluruhan permukaan setiap tetesan fase internal. Pembentukan emulsi tipe a/m atau m/a bergantung pada derajat kelarutan bahan dalam dua fase.

Bahan yang digunakan sebagai pengemulsi atau emulgator dalam formula emulsi berjumlah sangat banyak, tetapi dapat dikelompokkan menjadi (Allen dan Ansel, 2015):

1. Karbohidrat, seperti tragakan, gom, agar, kondrus, pektin, dan sebagainya
2. Protein, seperti gelatin, kuning telur, dan kasein
3. Alkohol dengan bobot molekul tinggi, seperti stearyl alkohol, setil alkohol dan gliseril monostearat
4. *Wetting agent*, dapat berupa anionic, kationik dan nonionic, seperti sabun monovalen, natrium lauril sulfat, dan ester sorbitan
5. Serbuk sangat halus seperti bentonit dan veegum

Emulgator memiliki bagian hidrofil dan lipofil, dengan satu atau yang lain lebih atau kurang dominan dan mempengaruhi dari tipe emulsi. Keseimbangan hidrofil-lipofil (HLB) menjadi dasar dalam melihat polaritas pengemulsi. Emulgator yang sangat polar atau hidrofil ditandai dengan harga HLB yang tinggi dibandingkan dengan emulgator lipofil. Nilai HLB 3 – 6 lebih lipofil dan menghasilkan emulsi tipe a/m, dan emulgator dengan nilai HLB 8 –

18 menghasilkan emulsi tipe m/a. Jenis aktivitas yang diharapkan dari surfaktan dengan penandaan HLB dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 4. Aktivitas dan nilai HLB surfaktan

aktivitas	HLB
antibusa	1 – 3
pengemulsi a/m	3 – 6
pembasah/ <i>wetting agent</i>	7 – 9
pengemulsi m/a	8 – 18
solubilisasi	15 – 20
detergen	13 – 16

Sumber: (Allen dan Ansel, 2015)

Emulsi dapat dibuat dengan beberapa metode, tergantung peralatan dan sifat komponen dari bahan yang digunakan. Pada skala kecil dilaboratorium datau apotek, emulsi dapat dibuat menggunakan Wedgwood kering atau mortar dan stamper porselen, blender mekanis atau mikser, dan penghomogen dengan tangan. Pada skala besar, dapat digunakan tanki pencampur besar, dimana menggunakan baling-baling dengan kecepatan tinggi untuk membentuk suatu emulsi. Jika perlu sediaan dapat dibuat lebih halus menggunakan penggiling koloid, dimana partikel akan dipecah menjadi globul yang lebih kecil dengan kecepatan rotor yang lebih tinggi, atau menggunakan homogenizer industri yang memiliki tekanan besar. Homogenizer ini dapat membuat emulsi sampai 100.000 L produk per jam. Emulsi dianggap tidak stabil secara fisik apabila (Allen dan Ansel, 2015):

1. fase internal atau terdispersi dalam pendiaman cenderung membentuk agregat globul
2. globul yang besar atau agregat globul timbul pada permukaan atau jatuh ke dasar emulsi untuk membentuk lapisan konsentrat fase internal
3. apabila seluruh atau sebagian fase internal terpisah dan membentuk lapisan yang berbeda pada bagian atas atau bawah emulsi sebagai hasil koalesensi globul fase internal

4. emulsi dapat dipengaruhi oleh pertumbuhan kontaminan mikroba dan perubahan kimia fisika lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. J. and Ansel, H. C. (2015) *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Tenth Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Attwood, D. and Florence, A. T. (2008) *Physical Pharmacy*. London: Pharmaceutical Press.
- Aulton, M. E. (1999) *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Second Edition*. Churchill Livingstone.
- Fox, S. C. (2014) *Remington Education: Pharmaceutics*. London: Pharmaceutical Press.
- Gibson, M. (2004) *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. New York: CRC Press.
- Kemenkes, RI. (2020) *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Dirjen Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Langley, C. and Belcher, D. (2008) *FASTtrack: Pharmaceutical Compounding and Dispensing*. London: Pharmaceutical Press.
- Sinko, P. J. and Singh, Y. (2011) *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Sixth Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

BAB 5

FORMULASI SEDIAAN *SMALL VOLUME PARENTERALS*

Oleh Risa Ahdyani

5.1 Pendahuluan

Menurut Farmakope Amerika Serikat (USP-42/NF-37), sediaan parenteral didefinisikan sebagai produk obat yang mencakup injeksi dan implan yang disuntikkan melalui kulit atau jaringan lain maupun ditanamkan di dalam tubuh untuk menghantarkan zat aktif obat langsung menuju pembuluh darah, organ, jaringan, atau lesi. Sediaan injeksi dapat diformulasikan untuk memberikan profil pelepasan obat yang segera maupun pelepasan yang diperlama. Sedangkan sediaan implan bersifat *long acting* yang diformulasikan untuk memberikan pelepasan zat aktif obat secara terus menerus dalam jangka waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun (Gibson, 2009). Beberapa rute pemberian sediaan parenteral adalah intravena, intraventrikular, intra arteri, intra artikular, subkutan, intramuskular, intratekal, intrasisternal, intradural, intraspinal, intraokular, dan lain-lain. Produk obat parenteral memiliki beragam bentuk sediaan seperti larutan, suspensi, liposom, emulsi, serbuk steril, gel in situ, mikropartikel, dan lain-lain. Sediaan parenteral dibagi menjadi dua berdasarkan volumenya, yaitu sediaan parenteral volume kecil (*small volume parenteral*) dan sediaan parenteral volume besar (*large volume parenteral*). *Small volume parenteral* adalah sediaan steril yang ditujukan untuk penghantaran di luar enteral dan memiliki volume kurang dari 100 mL. Pada formulasi sediaan *small volume parenteral* perlu dipertimbangkan pemilihan eksipien atau bahan tambahan (Thomas et al., 2018). Beberapa bahan eksipien yang

digunakan adalah pelarut, pendapar, pengisotonis, antioksidan, pengompleks, surfaktan, pengawet, dan kosolven. Pemilihan eksipien yang tepat dapat menghasilkan profil produk yang diinginkan, terutama dalam hal efikasi dan stabilitas.

5.2 Jenis sediaan *small volume parenterals*

5.2.1 Larutan

Larutan adalah produk siap pakai atau dapat berupa konsentrat cair (hanya dalam air) yang kemudian diencerkan dalam wadah yang lebih kecil atau dalam cairan intravena yang sesuai. Larutan dapat berupa air atau non air. Larutan berair dapat sepenuhnya berbahan dasar air atau air dikombinasikan dengan pelarut organik yang dapat larut dalam air seperti etanol, polietilen glikol, gliserin, atau propilen glikol. Larutan non-air, juga disebut larutan oleaginous yang mengandung minyak sebagai bahan pembawanya. Minyak yang digunakan sebagai pembawa dalam sediaan injeksi berasal dari minyak nabati, umumnya adalah minyak kedelai, wijen, dan biji kapas, dan lain-lain. Larutan dengan pembawa berminyak tidak boleh diberikan melalui rute pemberian intravena (Akers, 2010).

5.2.2 Suspensi

Suspensi adalah sediaan yang terdiri dari partikel padat baik berukuran makro atau mikro yang terdispersi dalam pembawa yang sesuai, baik air atau minyak (Allen, 2017). Sistem penghantaran insulin, vaksin, dan mikrosfer diformulasikan dalam bentuk sediaan suspensi untuk diberikan melalui injeksi. Suspensi adalah bentuk sediaan utama yang digunakan dalam penghantaran insulin (misalnya produk Neutral Protamine Hagedorn-NPH-dan prdouk Lente). Suspensi tidak dapat diberikan melalui rute intravena, kecuali partikel padat telah didispersikan dalam ukuran nanopartikel Akers, 2010).

5.2.3 Emulsi

Emulsi adalah bentuk sediaan dengan sistem dispersi yang terdiri dari kombinasi fase minyak dan fase air (Allen, 2017). Jika fase minyak terdispersi dalam fase air disebut sistem emulsi minyak dalam air. Sedangkan fase air yang terdispersi dalam fase minyak disebut emulsi air dalam minyak. Sediaan injeksi umumnya berupa sistem emulsi minyak dalam air. Sediaan emulsi dalam produk *small volume parenteral* berwarna putih susu dan mempunyai ukuran butiran rata-rata 1 hingga 5 μm . Farmakope Amerika Serikat menetapkan distribusi ukuran globul dalam sediaan emulsi yang diberikan melalui injeksi bahwa persentase globul yang ukurannya lebih besar dari 5 μm harus kurang dari 0,05% (diukur dengan metode hamburan cahaya atau pengaburan cahaya). Contoh produk *small volume parenterals* dengan bentuk sediaan emulsi yang paling umum adalah propofol dan vitamin yang larut dalam minyak (Gibson, 2009).

5.2.4 Padat

Sediaan padat umumnya dibuat dengan teknik liofilisasi setelah dilakukan *filling* cairan. Cara lain dalam pembentukan sediaan padat dapat juga dengan melibatkan proses kristalisasi steril dan *filling* serbuk. Bentuk padat pada formulasi sediaan steril dibuat dengan teknik liofilisasi karena pada proses *filling* cairan menimbulkan lebih sedikit permasalahan dibandingkan *filling* serbuk. Pada *filling* serbuk memerlukan partikel padat dalam bentuk kristal. Hal ini berdasarkan pada bentuk amorf yang sangat sulit untuk diisi secara akurat karena densitasnya rendah sehingga terlalu mengembang. Akan tetapi, jika bahan aktif obat dalam formulasi steril dapat dilakukan proses kristalisasi maka *filling* serbuk menjadi alternatif dari teknik liofilisasi. Kebanyakan injeksi sefalosporin dapat dikristalisasi sehingga diisi sebagai serbuk steril. Selain itu, beberapa protein dibuat dengan teknik pengeringan semprot dan diisi sebagai serbuk steril. Sebelum digunakan oleh pasien, sediaan *small volume parenteral* yang

berbentuk padatan/ serbuk steril harus direkonstitusi dengan pengencer yang sesuai (Gibson, 2009).

5.3 Komponen sediaan *small volume parenterals*

Bahan tambahan dalam formulasi *small volume parenterals* seperti dapar, antioksidan, pengawet, pengisotonis, pengkelat, peningkat kelarutan, dan surfaktan biasanya digunakan untuk memberikan keamanan, efikasi, dan estetik pada bentuk sediaan (Nema & Ludwig, 2019).

5.3.1 Agen pengisotonis

Sediaan parenteral harus memenuhi persyaratan isotonis dengan nilai osmolaritas 280-290 mOsm/l. Pada formulasi yang hipotonis dapat dilakukan dengan penambahan eksipien pengisotonis untuk meningkatkan nilai osmolaritas. Agen pengisotonis yang paling sering digunakan adalah natrium klorida 0,9% (b/v). Manitol, gliserin, dektrosa, dan eksipien lain yang bersifat inert juga dapat digunakan sebagai pengisotonis apabila penambahan natrium klorida memiliki efek yang tidak diinginkan dalam formulasi, seperti pada kasus adanya kandungan natrium klorida 0,9% (v/v) mengurangi kelarutan kandidat obat. Agen pengisotonis yang digunakan dalam sediaan parenteral dapat memiliki fungsi ganda seperti manitol yang digunakan untuk meningkatkan osmolaritas dan pembentuk massa (*bulking agent*) dalam formulasi liofilisasi. Pengisotonis digunakan untuk menghasilkan formula yang memiliki tonisitas yang sama dengan cairan tubuh sehingga dapat meminimalisir terjadinya nyeri dan iritasi jaringan (Gibson, 2009).

5.3.2 Pendapar

Dapar sering digunakan untuk mengendalikan pH formulasi sediaan dengan mencegah perubahan pH yang drastis atau ekstrem yang dapat mempengaruhi stabilitas dan kelarutan bahan obat

dalam formulasi (Nema & Ludwig, 2019). Perubahan pH dalam suatu sediaan farmasi dapat terjadi selama penyimpanan karena terjadinya reaksi degradasi dalam produk, interaksi bahan aktif obat dengan komponen wadah (misalnya kaca atau karet), dan penyerapan atau pelepasan gas dan uap (Allen, 2017).

Sistem dapar yang sesuai harus mempunyai kapasitas dapar yang memadai untuk menjaga pH produk sediaan obat pada nilai yang stabil selama jangka waktu penyipanan. Sistem dapar juga harus menyesuaikan dengan pH fisiologis tubuh, yaitu 7,4 yang merupakan pH darah. Pemilihan pH yang menyimpang dan tidak sesuai dapat menyebabkan beberapa komplikasi yang berbahaya bagi tubuh. Beberapa kondisi tersebut diantaranya adalah nekrosis jaringan yang terjadi pada pH di atas 9 dan nyeri akut serta plebitis yang terjadi pada pH di bawah 3. Kriteria persyaratan rentang pH untuk sediaan injeksi intravena adalah 3-10,5, karena darah merupakan dapar yang sangat baik dan cepat menetralkan pH di luar 7,4. Sedangkan rentang pH yang digunakan untuk sediaan *small volume parenterals* yang diberikan melalui rute lain selain intravena umumnya adalah 4-8.

Pemilihan sistem dapar yang sesuai untuk sediaan *small volume parenterals* berdasarkan pada profil kelarutan dan stabilitas obat dalam larutan. Sistem dapar untuk sediaan parenteral umumnya terdiri dari basa lemah dan garam basa lemah atau asam lemah dan garam asam lemah. Persamaan Henderson-Hasselbach digunakan untuk menghitung jumlah spesies dapar yang diperlukan untuk mendapatkan pH yang diinginkan, yaitu

$$pH = pKa + \log \frac{C \text{ garam}}{C \text{ asam}}$$

Keterangan :

C garam = konsentrasi molar garam/ fraksi obat yang terion

C asam = konsentrasi molar asam/ fraksi obat yang tak terion

Seperti yang ditunjukkan pada contoh perhitungan berikut ini, sistem dapar asetat yang memiliki pKa 4,8 terdiri dari asam asetat

dengan konsentrasi molar 0,1 M dan natrium asetat dengan konsentrasi molar 0,05 M akan menghasilkan pH 4,5

$$pH = 4.8 + \log \frac{0.05}{0.1} = 4.8 - 0.3 = 4.5$$

Meskipun dapar berfungsi untuk menjamin stabilitas pH sediaan, tetapi dapar dapat mempengaruhi sifat-sifat lain seperti kinetika reaksi dan kelarutan bahan aktif obat. Dapar bertindak sebagai katalis asam atau basa yang dapat menyebabkan degradasi beberapa bahan aktif obat, seperti pada sejumlah obat golongan amina dan turunannya yang mengandung asam polikarboksilat (misalnya sitrat, tartarat, dan suksinat) (Nema & Ludwig, 2019). Dapar yang paling sering digunakan dalam *small volume parenterals* adalah fosfat, sitrat, dan asetat. Dapar fosfat digunakan untuk memberikan pH yang mendekati fisiologis tubuh, sedangkan sitrat dan asetat digunakan untuk memberikan pH yang lebih rendah (Gibson, 2009).

Tabel 5. 1. Dapar yang digunakan dalam produk *small volume parenterals*

Dapar	Rentang pH
Asetat	3,8-5,8
Ammonium	8,25-10,25
Askorbat	3,0-5,0
Benzoat	6,0-7,0
Bikarbonat	4,0-11,0
Sitrat	2,1-6,2
Dietanolamin	8,0-10,0
Glisin	8,8-10,8
Laktat	2,1-4,1

Dapar	Rentang pH
Fosfat	3,0-8,0
Suksinat	3,2-6,6
Tartrat	2,0-5,3
Trometamin	7,1-9,1

5.3.3 Pengawet

Pengawet digunakan sebagai agen yang dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme sehingga dapat mempertahankan stabilitas sediaan parenteral. Pengawet harus ditambahkan ke dalam sediaan yang ditujukan untuk penggunaan secara berulang atau dosis ganda. Penggunaan pengawet dilarang dalam sediaan injeksi apabila tidak sesuai dengan oleh monografi kompendial atau obat itu sendiri bersifat bakteriostatik, misalnya natrium methohexital untuk injeksi dan sebagian besar produk antikanker sitotoksik.

Tabel 5. 2. Pengawet yang disetujui penggunaannya dalam produk *small volume parenterals*

Pengawet	Konsentrasi (%)
Benzil alkohol	1-2
Klorbutanol	0,5
Metil paraben	0,1 - 0,18
Propil paraben	0,01 - 0,02
Fenol	0,1 - 0,5
Tiomersal	$\leq 0,01$

5.3.4 Surfaktan

Surface active agent (surfaktan) memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan senyawa yang sulit larut dalam air dalam larutan air telah diketahui secara luas dan digunakan dalam banyak formulasi injeksi (Allen, 2017). Surfaktan merupakan zat peningkat kelarutan yang efektif karena sifat pembasahan dan kemampuan melarutkan bahan aktif obat yang tidak larut dalam air. Tujuan utama penggunaan surfaktan dalam produk injeksi adalah untuk meminimalkan interaksi hidrofobik yang dikaitkan dengan proses agregasi yang dapat mengganggu kelarutan. Surfaktan digunakan dalam produk parenteral dengan persentase yang sangat rendah sebesar <0,05%. Surfaktan digunakan untuk mencegah agregasi dalam formulasi makromolekul. Sediaan injeksi intravena jarang menggunakan surfaktan dalam jumlah besar, kecuali pada sediaan Cordarone injeksi intravena dan Etopsida injeksi intravena dengan konsentrasi Tween 80 sebesar 10% dan 8%. Surfaktan dengan konsentrasi yang lebih tinggi dapat ditoleransi pada pemberian melalui subkutan dan intramuskular. Aquasol A adalah produk injeksi yang diberikan melalui rute intramuskular yang mengandung Tween 80 dengan konsentrasi 12% (Gibson, 2009)..

Surfaktan dapat berupa nonionik atau ionik (yaitu, kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan terletak pada anion atau kation dalam molekul). Pada surfaktan nonionik, gugus kepala tidak mengandung gugus bermuatan dan sifat hidrofiliknya disebabkan oleh adanya gugus hidroksil. Surfaktan nonionik paling sering digunakan dalam sistem farmasi karena kompatibilitasnya dengan surfaktan lain, stabilitas, dan toksisitas yang relatif rendah. Beberapa contoh surfaktan nonionik yang larut dalam air meliputi analog asam lemak rantai panjang seperti alkohol lemak, ester gliseril, dan ester asam lemak. Di antara surfaktan nonionik yang larut dalam air yang paling banyak digunakan dalam produk injeksi adalah ester asam lemak sorbitan polioksietilen (POE), atau polisorbitat (Nema & Ludwig, 2019).

5.3.5 Agen pengompleks

Agen pengompleks digunakan untuk membentuk kompleks dengan obat yang tidak dapat larut dalam air. Salah satu contoh agen pengompleks yang umum digunakan adalah siklodekstrin yang dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas. Agen pengompleks dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dengan mekanisme pembentukan kompleks inklusi. Siklodekstrin adalah oligosakarida yang diperoleh dari konversi enzimatis pati. Berdasarkan jumlah unit glukopiranos, digolongkan menjadi nama α (6 unit), β (7 unit), atau γ (8 unit). Molekul induk ini kemudian dapat disubstitusi lebih lanjut pada gugus hidroksil untuk mengubah sifat molekul. Sifat substituen dan derajat substitusi akan mempengaruhi kelarutan dalam air, kapasitas pengompleksan, dan keamanan molekul.

5.3.6 Pelarut

5.3.6.1 Pelarut air

Sebagian besar produk injeksi diberikan dalam bentuk larutan berair karena kompatibilitas fisiologis air dengan jaringan di dalam tubuh. Selain itu, konstanta dielektrik air yang tinggi dapat melarutkan elektrolit yang dapat terionisasi dan adanya potensial ikatan hidrogen yang dapat memfasilitasi larutan seperti alkohol, aldehida, keton, dan amina. Menurut Farmakope Amerika Serikat, pembawa air dalam sediaan parenteral adalah air murni steril, *water for injection* (WFI), WFI steril, dan WFI bakteriostatik. WFI adalah pelarut yang biasanya digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral. WFI harus dibuat dalam keadaan segar, bebas pirogen, dan memenuhi semua persyaratan kimia sebagai air murni yang steril termasuk persyaratan pengujian endotoksin bakteri. Pengujian yang diperlukan untuk WFI umumnya sama dalam berbagai farmakope, namun terdapat perbedaan dalam batasannya. WFI dapat dibuat melalui proses distilasi atau *reverse osmosis*, namun metode distilasi lebih banyak digunakan. Mikroorganisme, gas terlarut, zat organik dan anorganik, serta

partikel asing merupakan kontaminan air yang paling umum (Nema & Ludwig, 2019).

Sebelum dilakukan distilasi, air yang digunakan sebagai sumber WFI biasanya mengalami klorinasi, perlakuan karbon, deionisasi, dan *reverse osmosis*. Setelah distilasi, air kemudian disaring dan disimpan dalam tanki yang tahan terhadap bahan kimia (seperti *stainless steel*, baja, dan timah) pada suhu dingin sekitar 5°C atau pada suhu tinggi antara 65°C dan 85°C untuk menghambat pertumbuhan mikroba dan mencegah pembentukan pirogen. Pada proses ini digunakan air panas secara terus menerus untuk memberikan sirkulasi udara di area produksi selama penyimpanan dan biasanya disaring kembali sebelum digunakan. WFI steril dan WFI bakteriostatik diperbolehkan mengandung bahan padat dengan kadar yang lebih tinggi dibandingkan WFI karena adanya potensi terjadinya pencucian konstituen wadah kaca ke dalam air selama sterilisasi dan penyimpanan. WFI bakteriostatik tidak boleh dijual dalam wadah yang lebih besar dari 30 mL untuk mencegah injeksi agen bakteriostatik dalam jumlah besar yang tidak dapat diterima seperti fenol dan thimerosal.

5.3.6.2 Pelarut minyak

Sediaan *small volume parenterals* yang diberikan melalui rute intramuskular dengan bahan aktif yang sulit bercampur dengan air dapat diformulasikan ke dalam pelarut minyak. Injeksi dengan pelarut minyak hanya diberikan melalui pemberian intramuskular. Penggunaan pelarut minyak juga dapat digunakan untuk memberikan profil pelepasan terkontrol dari bahan aktif obat (Gibson, 2009). Steroid, hormon, dan vitamin dicampurkan dalam minyak nabati seperti minyak kacang tanah, minyak wijen, minyak jagung, minyak zaitun, dan minyak biji kapas. Stabilitas sediaan parenteral dengan pembawa minyak dapat dijaga dengan penyimpanan yang tepat. Misalnya, beberapa bahan minyak tidak boleh disimpan pada kondisi di atas suhu ruangan dalam jangka waktu yang lama. Meskipun minyak yang digunakan untuk sediaan injeksi berasal dari nabati, peraturan federal mengharuskan

minyak tertentu dicantumkan pada label kemasan produk karena beberapa pasien menunjukkan respons alergi terhadap minyak nabati tertentu. Minyak wijen adalah minyak yang paling banyak dipilih dalam formulasi kompendial sediaan injeksi. Hal ini dikarenakan minyak wijen adalah minyak nabati yang paling stabil (kecuali terhadap cahaya) dan mengandung antioksidan alami. Minyak wijen juga digunakan untuk mendapatkan profil lepas lambat obat ester flufenazin yang diberikan secara intramuskular. Ketidakefektifan minyak yang berlebihan dapat menyebabkan iritasi jaringan. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan injeksi dengan pembawa minyak telah berkurang dibandingkan dengan suspensi yang umumnya memiliki sifat iritasi dan sensitisasi yang lebih sedikit (Nema & Ludwig, 2019).

Tabel 5. 3. Sediaan *Small Volume Parenteral* yang mengandung pelarut minyak

Bahan Obat	Pelarut Minyak
Desoksikortikosteron asetat	Wijen
Diethylstilbestrol	Wijen, biji kapas
Dimercaprol	Kacang tanah
Estradiol sipionat	Biji kapas
Estradiol valerat	Wijen
Estron	Wijen
Ethiodized iodine	Biji poppy
Flufenazin dekanat	Wijen
Flufenazin enantat	Wijen
Hidroksiprogesteron kaproat	Wijen

Menadione	Wijen
Nandrolone decanoate	Wijen
Nandrolone penpropionat	Wijen
Penisilin G prokain (kombinasi)	Nabati
Propyliodone (suspensi)	Kacang tanah
Testosteron sipionat	Biji kapas
Testosteron enantat	Wijen
Testosteron propionat	Wijen

5.3.7 Kosolven

Pada formulasi sediaan *small volume parenterals* diperlukan kosolven untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif obat. Kosolven yang paling banyak digunakan dalam formulasi adalah etanol dan propilen glikol. Berikut adalah tabel kosolven yang diformulaikan dalam produk sediaan injeksi steril

Tabel 5. 4. Kosolven dalam Formulasi Sediaan Injeksi

Kosolven	LD50 (Dosis IV pada mencit)	Keuntungan	Kerugian
Etanol	1,97 g/kg	Kemampuan melarutkan tinggi	Menimbulkan nyeri
Gliserin	4/25 g/kg	Dapat menghantarkan insulin dan produk protein lain	Kemampuan melarutkan rendah

Kosolven	LD50 (Dosis IV pada mencit)	Keuntungan	Kerugian
Polietilen glikol 400	8,6 g/kg	Stabil, iritasi rendah	Viskos, dapat mengandung cemaran peroksida
Propilen glikol	6,63 g/kg	Stabil, penggunaan luas	Kemampuan melarutkan sedang dibandingkan etanol

(Gibson, 2009).

5.3.8 Antioksidan

Banyak obat dalam bentuk sediaan larutan mengalami degradasi oksidatif yang diperantarai oleh radikal bebas atau molekul oksigen reaktif. Proses ini berhubungan dengan mekanisme transfer elektron yang mengakibatkan terbentuknya anion dan kation yang bersifat reaktif. Beberapa gugus molekul seperti sulfida, amina dan fenol sangat rentan untuk mengalami reaksi degradasi oksidatif ini menjadi sulfon, sulfoksida, N oksida, dan hidroksilamin. Reaksi pembentukan radikal bebas dari gugus ini dapat dipercepat dengan adanya keberadaan ion logam berat, oksigen, dan cahaya (Alfaridz & Musfiroh, 2020). Contoh obat yang memiliki potensi terjadinya degradasi oksidatif adalah epinefrin, morfin, asam askorbat, menadion, dan lain-lain. Reaksi oksidasi dapat diminimalisir dengan peningkatan potensi oksidasi obat atau dengan penambahan antioksidan. Agen yang mempunyai potensi oksidasi yang lebih rendah dibandingkan obat sehingga lebih mudah mengalami oksidasi disebut antioksidan. Zat-zat tersebut ditambahkan ke dalam larutan parenteral dalam bentuk tunggal atau kombinasi dengan zat pengkelat atau antioksidan lain.

Beberapa contoh antioksidan adalah asam askorbat, sodium metabisulfit, sodium bisulfit, natrium etilendiamintetrasetat dan lain-lain.

5.4 Formulasi Sediaan *Small Volume Parenterals*

5.4.1 Injeksi Aminofilin

Bahan	Fungsi	Skala/mL
Aminofilin, USP, anhidrat	Bahan aktif	25 mg
Etilendiamin, USP	Dapar	QS
Nitrogen	Gas	QS
<i>Water for injection</i>	Pelarut	QS to

(Niazi, 2004)

5.4.2 Injeksi Vitamin C

Bahan	Fungsi	Skala/mL
Asam askorbat, USP dilebihkan 20%	Bahan aktif	250 mg
Paraklorometa kresol	Pengawet	1 mg
Natrium bikarbonat	Dapar	145,80 mg
<i>Water for injection, USP</i>	Pelarut	QS
Asam klorida	Bagian asam	QS
Natrium hidroksida	Pembasa	QS
Nitrogen	Gas	QS

5.4.3 Injeksi Amiodaron

Bahan	Fungsi	Skala/mL
Amiodaron	Bahan aktif	1,8 mg
Asam laktat 20%	Dapar	0,02 mL
Dekstrosa anhidrat, USP	Pengisotonis	45,46 mg
Natrium hidroksida	Pembasa	QS
<i>Water for injection</i> , USP	Pelarut	QS to

(Niazi, 2004)

5.4.4 Injeksi Atrofin Sulfat

Bahan	Fungsi	Skala/mL
Atrofin sulfat, USP dilebihkan 10%	Bahan aktif	0,5 mg
Asam asetat	Asam lemah komponen dapar	0,0003 mL
Natrium asetat	Garam komponen dapar	1,2 mg
Natrium klorida	Pengisotonis	6,5 mg
Natrium metabisulfit	Antioksidan	1,0 mg
<i>Water for injection</i> , USP	Pelarut	QS
Nitrogen	Gas	QS

(Niazi, 2004)

DAFTAR PUSTAKA

- Akers, J. M. (2010). *Sterile Drug Products Formulation, Packaging, Manufacturing, and Quality* (J. Swarbrick, Ed.). Informa Healthcare.
- Alfaridz, F., & Musfiroh, I. (2020). Interaksi Antara Zat Aktif dan Eksiipien dalam Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 5(1). <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i1.25755>
- Allen, L. V. J. (2017). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 11th Edition* (11th ed.). Wolters Kluwer.
- Gibson, M. (2009). *Pharmaceutical Preformulation and Formulation* (J. Swarbrick, Ed.). Informa Healthcare.
- Nema, S., & Ludwig, D. J. (2019). *Parenteral Medications* (S. Nema, Ed.; 4th ed.). CRC Press.
- Niazi, K. S. (2004). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Sterile Formulation Volume 6* (Vol. 6). CRC Press.
- Thomas, S., Mahendran, S., & Selvakumar, R. (2018). FORMULATION AND EVALUATION OF AN INJECTABLE SOLUTION AS A DOSAGE FORM. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5), 81-87. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5.1854>

BAB 6

FORMULASI PELET

Oleh Tommy Julianto

6.1 Pendahuluan

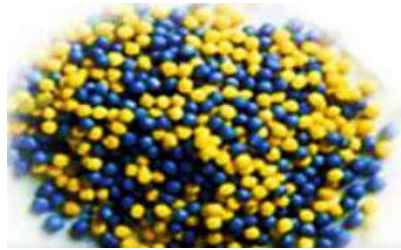
Istilah 'pellet' telah digunakan oleh sejumlah industri untuk menggambarkan berbagai aglomerat yang diproduksi dari berbagai bahan baku, menggunakan peralatan manufaktur yang berbeda. Dalam industri farmasi, pellet dapat didefinisikan sebagai partikulat kecil, bebas mengalir, berbentuk bola yang diproduksi dengan menggabungkan serbuk halus atau granul dari bahan obat dan bahan tambahan menggunakan peralatan pengolahan yang sesuai. Pellet menawarkan tingkat fleksibilitas tinggi dalam desain dan pengembangan bentuk sediaan oral. Mereka dapat dibagi menjadi kekuatan dosis yang diinginkan tanpa perubahan formulasi atau proses, dan juga dapat dicampur untuk memberikan agen bioaktif yang tidak kompatibel secara bersamaan serta memberikan profil pelepasan yang berbeda di lokasi yang sama atau berbeda dalam saluran pencernaan (Patel & Gohel, 2019)

Pellet memiliki sifat mudah mengalir dan ukuran yang kecil, dapat diisi ke dalam kapsul atau dicetak bersama dengan bahan tambahan untuk membentuk tablet. Pellet obat dicetak tanpa atau dengan cara disalut yang dapat memberikan modifikasi pelepasan obat (Chen dkk, 2017, Zaman dkk, 2016).

6.2 Sediaan Pelet

Sebagai salah satu bentuk sediaan farmasi, pellet memiliki kelebihan antara lain (Allen, 2014):

- a. Persiapan bentuk sediaan ganda pelepasan dimodifikasi dengan pola pelepasan yang berbeda seperti pola pelepasan berkelanjutan.
- b. Menutupi rasa pahit obat.
- c. Dikembangkan menjadi pellet yang meleleh di mulut.
- d. Pellet berbasis polimer untuk mengendalikan pola pelepasan obat.
- e. Meningkatkan kekuatan mekanis dari bentuk sediaan.
- f. Memiliki tampilan yang menarik.



Gambar 6. 1. Pellet

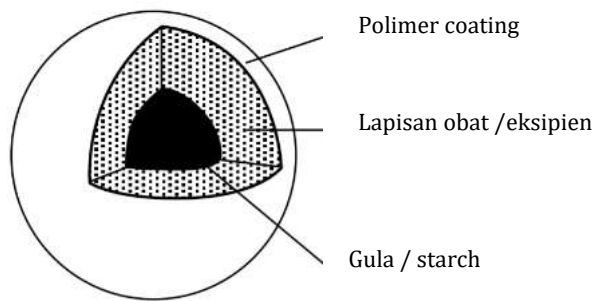
Kekurangan sediaan pelet:

- a. Terminasi cepat tidak mungkin dilakukan.
- b. Kurang fleksibilitas dalam penyesuaian dosis regimen.
- c. Lebih mahal.
- d. Korelasi in vivo in vitro yang buruk.
- e. Ketersediaan sistemik yang kurang.

Dalam pengembangan, beberapa persyaratan pelet yang diperlukan antara lain (Aulton, 2007):

- Memiliki bentuk bulat yang seragam.
- Ukuran homogen.

- Sifat alir yang baik.
- Kemampuan untuk dikemas kembali kepada bentuk sediaan lain yang diperlukan.
- Kekuatan yang tinggi.
- Friabiliti yang rendah.
- Debu yang rendah.
- Permukaan yang licin.
- Mudah untuk disalut.



Gambar 6. 2. Sediaan pelet *sustained release*

6.3 Pembuatan Sediaan Pelet

Seperti dalam pembuatan sediaan farmasi yang lain, dalam pembuatan pelet dimulai dengan perhitungan seluruh bahan-bahan yang diperlukan.

Proses pembentukan pelet (peletisasi) adalah suatu proses aglomerasi yang dapat mengubah serbuk halus bahan obat dan eksipien ke dalam unit-unit kecil, bebas mengalir, berbentuk bola atau setengah bola. Memiliki ukuran 0,5 hingga 2 mm (Mircea & Cecilia, 2011).

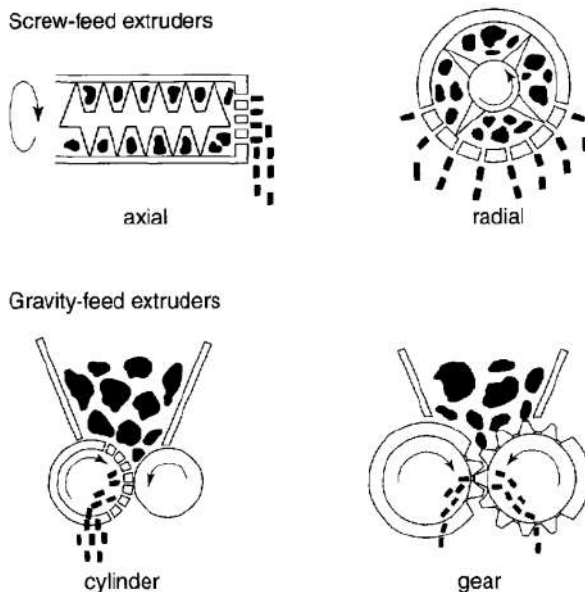
Ekstrusi/sferonisasi adalah proses multistep yang digunakan untuk membuat partikel berbentuk bulat secara seragam. Ini digunakan terutama untuk menghasilkan partikulat untuk aplikasi pelepasan obat yang terkontrol. Keunggulan utama dibandingkan dengan metode lain untuk menghasilkan bola atau

pelet yang mengandung obat adalah kemampuannya yang sangat baik untuk menggabungkan bahan aktif tanpa menghasilkan partikel yang terlalu besar (yaitu, jumlah bahan tambahan minimal diperlukan).

Proses pembuatan pelet dengan metode ekstrusi sferonisasi terdiri dari (Amit dkk, 2015):

- a. Pencampuran kering bahan-bahan.
- b. Pembentukan massa yang basah, dilakukan dengan penambahan dan penggunaan alat seperti untuk proses granulasi basah.
- c. Proses ekstrusi

Proses ekstrusi menghasilkan partikel berbentuk silinder memiliki diameter yang sama. Massa basah ditekan melewati *die* sehingga membentuk silinder kecil yang berdiameter sama dengan menggunakan ekstruder seperti yang terlihat pada gambar 6.3.



Gambar 6. 3. Ekstruder

Sumber: Aulton, 2007.

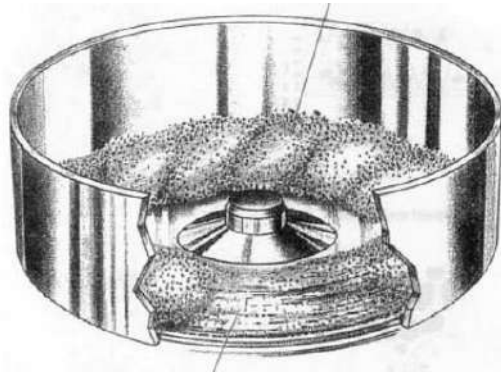
Partikel hasil ekstrusi patah pada panjang yang serupa di bawah beratnya sendiri. Oleh karena itu, hasil ekstrusi harus memiliki plastisitas yang cukup untuk deformasi, tetapi tidak terlalu banyak sehingga *partikel* hasil ekstrusi menempel pada partikel lain saat dikumpulkan atau digulung di sferonizer.

Variable proses *ekstrusi* utama adalah laju ekstrusi dari massa basah, diameter die, panjang die dan kandungan air massa basah.

Sifat-sifat dari hasil ekstrusi atau berupa bola yang dihasilkan, sangat bergantung pada plastisitas dan koherensi dari massa basah. Secara umum, massa basah yang dapat diekstrusi perlu lebih basah daripada untuk granulasi konvensional dengan cara basah.

d. Proses sferonisasi

Step ini adalah proses untuk membentuk bulatan yang berasal dari *silinder* yang dihasilkan proses ekstrusi, dapat dilakukan dengan alat seperti yang terlihat pada gambar 6.4.



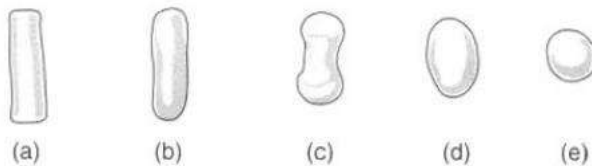
Gambar 6. 4. Sferonizer (Aulton, 2007).

Bagian kerja terdiri dari mangkuk dengan dinding samping yang tetap dan plat atau cakram dasar yang berputar dengan cepat. Pembulatan ekstrudat menjadi bola

bergantung pada gaya gesek yang dihasilkan oleh tumbukan antar partikel dan tumbukan antara partikel dan peralatan. Cakram dasar memiliki permukaan bergelombang untuk meningkatkan gaya-gaya ini. Dua pola geometris yang umum digunakan adalah:

- Pola silang dengan alur berjalan tegak lurus satu sama lain.
- Pola radial dengan alur berjalan secara radial dari pusat cakram.

Beberapa tahap transisi pembentukan bulatan dari silinder dapat dilihat seperti pada gambar 9.5. Transisi dari silinder menjadi bola selama proses sferonisasi terjadi dalam berbagai tahap. Hal ini dapat dijelaskan dengan melihat gambar berikut:



Gambar 6. 5. Transisi pada mekanisme sferonisasi (a) silinder, (b) silinder dengan ujung yang membulat, (c) *Dumbbell*, (d) elip dan (e) bulat/sphere (Aulton, 2007)

Jika massa terlalu kering, bola tidak akan terbentuk; batang hanya akan berubah menjadi *dumbbell*.

- e. Proses pengeringan
Pengeringan diperlukan untuk mendapatkan bola yang terbentuk memiliki kadar air yang diinginkan.
- f. Pengayakan (pilihan)
Pengayakan dilakukan untuk mendapatkan ukuran bulatan yang lebih kecil dan distribusi ukuran yang diinginkan yang kecil.

6.4 Evaluasi Sediaan Pelet

Karakterisasi pelet dapat dijelaskan sebagai berikut (Amit, 2015):

1. Pemeriksaan organoleptik

Pemeriksaan ini dengan mengamati bentuk dan ukuran pellet. Dua ratus butir pelet dipilih secara acak dari setiap bets untuk dianalisis. Pelet ditempatkan pada permukaan hitam non-berkilauan mikroskop (papan kontras hitam-putih) yang berfungsi sebagai latar belakang. Oleh karena itu, 15–20 foto diambil dari setiap bets, dan gambar yang dihasilkan dianalisis. Dalam penelitian ini, ukuran dan bentuk pelet dikarakterisasi oleh kebulatan, rasio aspek (AR), dan diameter Feret. Kebulatan (C) dihitung menggunakan rumus berikut:

$$C = \frac{p^2}{4 \times \pi \times A}$$

Dimana, p adalah keliling dan A adalah luas dari pellet. AR adalah rasio diameter Feret maksimum. Dalam hal ini, nilai untuk bola ideal adalah (Amit, 2015);

- a. Semakin nilai tersebut berbeda dari 1, semakin objek tersebut berbeda dari partikel yang berbentuk bulat sempurna. Nilai yang disajikan untuk setiap jenis pelet adalah rata-rata dan deviasi standar (SD) yang dihitung dari pengukuran 200 pellet individual.
- b. Uji kekuatan ketahanan pelet (*Crushing strength*)
Pengujian kekuatan dilakukan pada 20 butiran pelet dari setiap formulasi dengan menggunakan alat gaya radial yang tersedia.
- c. Densiti dan porositas
Dapat menghitung *bulk densiti* atau *tapped densiti*:

$$\text{Bulk densiti} = \frac{m}{v}$$

Porositas dapat dilakukan dengan menghitung sudut diam (*angle of repose*):

$$\tan^{-1} = \frac{2h}{d}$$

Dalam hal ini, h adalah tinggi dan d adalah diameter tumpukan mikrosfer yang ada di atas kertas setelah mikrosfer mengalir dari corong kaca (Amit, 2015).

d. *Tensile strength* pellet

Dua puluh pellet dari setiap bets diukur dengan menggunakan alat uji tekstur yang beroperasi dengan sel beban 5 kg. Pellet tunggal ditempatkan di atas pelat baja datar. Pukulan silinder dengan diameter 5 mm digerakkan dari bagian atas dengan kecepatan 0,1 mm/detik menuju pellet. Beban penghancuran (F) dan diameter (d) dari setiap pellet individual dicatat selama pengujian. Kekuatan tegangan permukaan dihitung menggunakan persamaan:

$$\sigma_f(S) = \frac{16 \times F}{\pi \times d^2}$$

Rata-rata dari 20 nilai dilaporkan sebagai kekuatan tarik untuk setiap bets (Amit, 2015).

e. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan dengan alat uji keranjang berputar (USP) dengan kecepatan 100 rpm, dalam 900 ml media pelarutan (buffer fosfat pada pH 7,2±0,05), dijaga pada suhu 37±0,5°C, dengan menggunakan spektrofotometer UV yang diotomatiskan (Amit, 2015).

6.5 Teknologi Sediaan Pelet

Beberapa teknik lain dalam proses peletisasi antara lain (Mircea & Cecilia, 2011; Amit, 2015):

- Teknik pelapisan pada serbuk
- Teknik pelapisan pada larutan/suspensi
- Pembentukan bola/aglomerasi
- Spray congealing dan pengeringan

- Cryopeletisasi
- *Melt sferonisasi*

Dalam teknik pelapisan serbuk, beberapa langkah perlu dilakukan seperti pengurangan ukuran serbuk/pengayakan, pencampuran dengan serbuk inti bulat kecil, penyalutan bahan obat, pengeringan, pengayakan kembali dan enkapsulasi (Sirisha dkk, 2014, Zaman dkk, 2016).

Dengan teknik pelapisan pada larutan atau suspensi, semua komponen pertama-tama dilarutkan atau disuspensikan dalam jumlah medium aplikasi yang sesuai untuk memberikan viskositas yang diinginkan, dan kemudian disemprotkan ke atas permukaan produk. Tetesan yang disemprotkan langsung bertemu dengan biji yang sudah ada dan merata di permukaan, asalkan kondisi pengeringan dan dinamika fluida menguntungkan. Ini diikuti oleh fase pengeringan yang membuat bahan yang larut mengendap dan membentuk jembatan padat yang akan lebih memadatkan komponen formulasi secara bertahap pada biji yang sudah ada. Proses ini terus berlanjut hingga jumlah bahan obat yang diinginkan dan karenanya kekuatan target pelet tercapai. Idealnya, tidak ada inti baru yang terbentuk, dan populasi partikel tetap sama. Namun, ukuran pelet meningkat seiring berjalannya waktu, dan akibatnya, massa total sistem juga meningkat. Optimasi variabel proses sulit dilakukan untuk pengembangan produk berpelet. Meskipun mungkin untuk membuat pelet dari formulasi yang tidak mengandung pengikat, hampir selalu, lapisan obat yang diterapkan cenderung terlepas atau patah dari inti pada tahap terakhir dari proses lapisan atau pada langkah pengeringan berikutnya. Oleh karena itu, pengikat secara konsisten digunakan selama proses ini untuk memberikan kekuatan pada pelet. Biasanya, pengikat adalah polimer berberat molekul rendah yang kompatibel dengan bahan obat (Amit, 2015, Handatu dkk, 2021).

"Cryopeletisasi" adalah proses pembentukan pelet dengan menggunakan teknik kriopreservasi atau pembekuan dengan nitrogen cair. Proses ini merujuk pada cara di mana droplet cairan diubah menjadi partikel bulat padat atau pelet dengan menggunakan nitrogen cair sebagai medium pengatur. Teknologi ini, yang awalnya dikembangkan untuk liofilisasi suspensi bakteri yang kental, dapat digunakan untuk menghasilkan pelet yang memuat obat dalam nitrogen cair pada suhu 160°C. Prosedur ini memungkinkan pembekuan dengan cepat dan seragam dari bahan yang diolah karena transfer panas yang cepat antara droplet dan permukaan yang besar memfasilitasi proses pengeringan. Jumlah nitrogen cair yang diperlukan untuk memproduksi sejumlah tertentu tergantung pada kandungan padatan dan suhu larutan atau suspensi yang sedang diolah. Biasanya, jumlahnya berkisar antara 3 dan 5 kg per kilogram pelet jadi (Amit, 2015).

Pada proses 'melt spheronisasi' bahan obat dan eksipien diubah menjadi keadaan meleleh atau setengah meleleh dan selanjutnya dibentuk menggunakan peralatan yang sesuai untuk memberikan bola atau pelet padat. Obat dicampur dengan eksipien, polimer, dan lilin dan diekstrusi pada suhu yang telah ditentukan. Suhu ekstrusi harus cukup tinggi untuk melelehkan setidaknya salah satu dari komponen tersebut. Ekstrudat dipotong menjadi segmen silinder yang seragam dengan pemotong dan kemudian disferonisasi sehingga menghasilkan pelet yang kering (Mircea & Cecilia, 2011).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V & Ansel, H. C. 2014. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Edisi 10. USA: Lippincott William & Wilkins.
- Aman K., Arindam K., & Ujwal H. 2023. Modern Aspects of Suppositories: A Review. European Journal of Pharmaceutical Research. DOI: 10.24018. Vol 3. Issue 4. August 2023.
- Amit M. G., Umesh D. S. & Pravin B. S. 2015. Different Aspects of Pellets Formulation and their Evaluation. 4 (6), 331-336.
- Aulton, M. E. 2007. Aulton's Pharmaceutics the Design and Manufacture of Medicines. Ed 3. Churchill Livingstone Elsevier.
- Chen. T, Jian L, Ting Chen. T, Changquan. C,S, Zheng. Y, 2017. Tablets of Multi-unit Pellet System for Controlled Drug Delivery. Journal of Controlled Release. Volume 262, 222-231
- Handattu MS, Thirumaleshwar S, Prakash GM, Somareddy HK, Veerabhadrapa GH. (2021). A Comprehensive Review on Pellets as a Dosage Form in Pharmaceuticals, Current Drug Targets, Volume 22, Issue 10,
- Mircea H and Cecilia A., 2011. Pelletization techniques used in pharmaceutical fields, Practica farmaceutica.;4:206-211.
- Patel, H & Gohel. M., 2019. A Review on Enteric Coated Pellets Composed of Core Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization, Recent Patents on Drug Delivery & Formulation ;13(2):83-90.
- Sirisha. K.V.R., Suresh, K., Vijayasree, K., Devanna, N., Murthy, P.N. 2014. Recent Advances in Pelletization Techniques - A Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 27(1), July – August; 39, Pages: 217-223.

Zaman M., Saeed-Ul-Hassan S., Sarfraz R., Batool N., Qureshi M., Akram M., Munir S., Danish Z., 2016. Pellets and Pelletization: Emerging Trends in The Pharma Industry. *Acta Pol Pharm.* Nov;73(6):1415-1425.

BAB 7

FORMULASI SEDIAAN TABLET KUNYAH

Oleh Habibie Deswilyaz Ghiffari

7.1 Pendahuluan

Tablet telah menjadi bentuk obat padat yang disukai masyarakat umum karena kenyamanannya bagi pasien, kepraktisan dalam pembuatannya, efektivitas dalam pengobatan, dan kemudahan distribusi. Namun, di balik kelebihan-kelebihan ini terdapat tantangan penting: beberapa orang mengalami kesulitan dalam menelan tablet, sehingga menimbulkan hambatan besar dalam penggunaannya. Peran penting air dalam proses menelan tablet telah memicu minat untuk mengembangkan tablet yang larut atau hancur dengan cepat, yang bertujuan untuk mengoptimalkan efisiensi pengobatan sekaligus mengatasi kesulitan ini.

Upaya saat ini dalam pengembangan farmasi difokuskan pada penyesuaian obat untuk mengakomodasi kemampuan menelan setiap pasien, sebuah upaya penting untuk memastikan bahwa sediaan memenuhi standar kualitas, keamanan, dan kemanjuran yang ketat. Penyesuaian obat agar sesuai dengan kebutuhan spesifik pasien, termasuk pembuatan tablet kunyah, merupakan salah satu cara utama yang dieksplorasi untuk mengatasi kesulitan kesulitan menelan dan meningkatkan pengalaman pengobatan secara keseluruhan. Upaya ini tidak hanya bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap rejimen pengobatan tetapi juga menggarisbawahi pentingnya

mengakomodasi beragam kebutuhan pasien dalam desain dan produksi farmasi (Felipe, Terry, Catherine, & Mine, 2015).

Saat tablet kunyah ini digigit, akan menimbulkan rasa sisa yang nikmat di mulut. Produk ini biasanya dirancang dengan mempertimbangkan anak-anak, terutama dalam berbagai komposisi multivitamin, antasida, dan antibiotik. Membuat tablet kunyah, seperti yang ditemukan dalam pengobatan antasida, adalah salah satu contoh dari proses ini (Syamsuni, 2006). Meskipun tablet kunyah memiliki kelebihan dan kekurangan, target utama tablet kunyah cenderung adalah individu, baik anak-anak maupun orang dewasa, yang kesulitan menelan pil atau tablet.

7.2 Definisi

Tablet adalah bentuk obat kompak yang mengandung bahan aktif, terkadang dengan bahan pengisi tambahan dan terkadang tanpa bahan pengisi. Sesuai dengan USP 26 (halaman 2406), terdapat klasifikasi tablet berdasarkan metode pembuatannya, yakni tablet atau tablet kompresi.

Dalam Farmakope edisi IV, tablet didefinisikan sebagai sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi dan dapat digolongkan sebagai tablet cetak atau tablet kempa (Depkes RI, 1995).

Tablet kunyah, jenis tablet khusus yang dirancang untuk pengunyahan, tidak hanya menawarkan kenyamanan meninggalkan rasa nikmat di mulut tetapi juga memudahkan proses pencernaan tanpa residu pahit atau tidak enak. Formulasinya dirancang khusus untuk kebutuhan pengobatan anak-anak, dan secara menonjol ditampilkan dalam berbagai formulasi seperti multivitamin, antasida, dan antibiotik tertentu. Tablet ini dibuat dengan bahan-bahan yang tidak hanya memenuhi khasiat obat yang dibutuhkan namun juga mengutamakan rasa yang enak, menjadikannya pilihan optimal bagi individu yang

merasa sulit menelan pil konvensional, terutama di kalangan demografi muda. Komposisi dan desainnya bertujuan untuk memberikan metode pemberian yang nyaman dan menyenangkan dengan tetap menjaga efektivitas terapeutik obat.

Produksi tablet kunyah melibatkan metode yang dikenal sebagai kompresi, yang biasanya menggunakan bahan pengemas dan pengisi seperti manitol, sorbitol, atau sukrosa. Komponen-komponen ini tidak hanya berkontribusi terhadap integritas struktural tablet tetapi juga berfungsi sebagai pembawa bahan aktif farmasi. Selain itu, untuk meningkatkan daya tarik tablet ini, pewarna dimasukkan untuk memberikan warna yang cerah, sementara bahan penyedap ditambahkan dengan terampil untuk meningkatkan profil rasa, memastikan pengalaman yang menyenangkan saat dikonsumsi. Kombinasi bahan-bahan yang cermat ini bertujuan tidak hanya untuk mempertahankan bentuk fisik tablet tetapi juga untuk meningkatkan estetika dan palatabilitasnya, menjadikannya lebih menarik dan mengakomodasi berbagai preferensi dan kelompok umur, terutama ditujukan untuk memfasilitasi pemberian obat untuk anak-anak dan individu dengan kesulitan menelan pil atau tablet konvensional.

Tablet kunyah dimaksudkan untuk dikunyah secara menyeluruh di dalam mulut sebelum ditelan, sehingga menawarkan pilihan yang nyaman dan seringkali lebih enak untuk dikonsumsi. Cara konsumsi ini umumnya dirancang untuk menghindari rasa pahit yang mungkin dialami dengan bentuk pengobatan lain. Contoh tablet kunyah tersebut mencakup berbagai produk, termasuk namun tidak terbatas pada Promag, beragam varian antasida yang diformulasikan untuk mudah dikonsumsi, Vitacimin, dan lain-lain. Keuntungan dari bentuk kunyah ini tidak hanya terletak pada kemudahan pemberiannya tetapi juga pada potensinya untuk melayani individu, terutama anak-anak atau mereka yang mengalami kesulitan menelan pil atau

tablet konvensional, dengan menyediakan metode pemberian yang lebih nyaman sekaligus memastikan efektivitas obat.

Ciri – ciri tablet kunyah antara lain :

- Mempertahankan struktur yang ramping dan halus bahkan setelah dihancurkan atau dihaluskan, memastikan penampilan yang konsisten dan seragam;
- Menawarkan profil rasa yang menyenangkan dan menghindari sisa rasa pahit atau tidak menyenangkan.
- Mudah larut dalam garam logam yang digunakan dalam produksi tablet antasida.

Keuntungan dari tablet kunyah ini antara lain :

- a) ketersediaan hayati lebih baik;
- b) meningkatkan laju disolusi;
- c) Memberikan bantuan kepada individu dengan menghilangkan kebutuhan air untuk menelan, sehingga meningkatkan kenyamanan;
- d) Sebagai pengganti obat berbentuk cair yang menuntut kerja obat yang cepat, pilihan ini berfungsi sebagai alternatif yang efektif, mempercepat efek obat tanpa memerlukan asupan cairan.;
- e) Meningkatkan kepatuhan pasien, terutama anak-anak, karena rasanya yang enak, sehingga mendorong kepatuhan minum obat yang lebih baik.

Namun, di balik kelebihanannya, terdapat beberapa kekurangan yang muncul, terutama terkait dengan rasa bahan aktif yang tidak enak dan kompleksitas yang dihadapi dalam memformulasi tablet kunyah yang dapat mengakomodasi dosis obat yang lebih tinggi. Rasa bahan aktif yang tidak enak menjadi kendala dalam memastikan pengalaman konsumsi yang menyenangkan, sehingga berdampak pada kepatuhan pasien, terutama di kalangan anak-anak. Selain itu, proses formulasi menjadi lebih rumit ketika

mencoba untuk memasukkan peningkatan jumlah zat aktif ke dalam tablet kunyah, sehingga memerlukan pertimbangan yang cermat untuk menjaga rasa, tekstur, dan efektivitas sambil mengatasi tantangan yang terkait dengan dosis yang lebih tinggi dalam bentuk sediaan khusus ini.

Banyak aspek yang dipertimbangkan selama formulasi tablet kunyah, yang mencakup spektrum elemen penting. Hal ini termasuk namun tidak terbatas pada kuantitas bahan aktif yang tepat, karakteristik aliran zat dalam proses pembuatan tablet, penggunaan pelumas yang sesuai, kemampuan tablet untuk hancur secara efektif untuk penyerapan optimal, kompresibilitas bahan untuk pembentukan tablet, kompatibilitas dan stabilitas komponen dalam matriks tablet, dan atribut organoleptik memastikan pengalaman yang menyenangkan saat dikonsumsi. Masing-masing faktor ini berkontribusi terhadap desain dan pengembangan tablet kunyah yang rumit, sehingga memerlukan perhatian cermat terhadap detail selama proses formulasi.

Pertimbangan awal, yang mencakup empat faktor pertama, tetap berkaitan dengan tablet konvensional dan tablet kunyah, dengan aspek organoleptik dari bahan aktif yang muncul sebagai prioritas utama di antara aspek-aspek ini.

Formulator memiliki fleksibilitas untuk menggunakan berbagai metodologi dalam menentukan formula dan prosedur ideal yang menghasilkan produk dengan kualitas sensorik yang dapat diterima. Produk ini harus mematuhi kriteria yang memastikan standar aliran, kompresibilitas, dan stabilitas yang tepat.

Empat aspek yang penting dalam pembuatan tablet kunyah adalah :

1. Sifat tersatukannya zat aktif dengan zat warna;
2. Distribusi ukuran partikel;
3. Kadar lembab yang memenuhi syarat;
4. Sifat kekerasan tablet.

7.3 Metode Pembuatan

Dalam Farmakope edisi IV, tablet adalah istilah yang digunakan untuk merujuk kepada sediaan padat yang berisi bahan obat, bisa dengan atau tanpa tambahan bahan pengisi. Dari segi metode pembuatannya, tablet dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet diproduksi dengan metode pengempaan, dan inilah bentuk sediaan yang paling umum digunakan (Depkes, 1995).

Tablet, diklasifikasikan berdasarkan metodologi produksinya, terbagi dalam dua kategori berbeda yang dikenal sebagai tablet terkompresi dan tablet cetakan. Proses pembuatan tablet terkompresi melibatkan penerapan tekanan besar pada bubuk atau butiran menggunakan pukulan atau cetakan baja, sehingga menghasilkan bentuk yang dipadatkan. Sebaliknya, tablet yang dicetak dibuat dengan memberikan tekanan yang lebih rendah untuk membentuk massa bubuk yang dibasahi ke dalam bukaan cetakan, sehingga memungkinkan proses pembentukan yang lebih halus. Teknik pembuatan yang khas ini tidak hanya membedakan atribut fisik tablet tetapi juga menentukan seluk-beluk produksinya, mempengaruhi faktor-faktor seperti kepadatan, porositas, dan integritas struktural secara keseluruhan.

Kepadatan tablet bergantung pada kristalisasi yang terjadi selama fase pengeringan, pembentukannya tidak semata-mata ditentukan oleh tekanan yang diberikan. Khususnya pada tablet yang dikompresi, bentuk padat ini dibentuk dengan memberikan formulasi tertentu pada tekanan tinggi, biasanya di bawah beberapa ratus kg/cm², memadatkan bubuk atau butiran melalui pelubang atau cetakan baja. Proses ini secara rumit menggabungkan penerapan tekanan dengan karakteristik formulasi, sehingga berdampak pada kepadatan dan struktur akhir tablet.

Biasanya, tablet kempa terdiri dari berbagai unsur seperti komponen aktif, bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, dan pelumas, dengan potensi penambahan pewarna, pewangi, dan bahan pemanis. Ketebalannya biasanya kurang dari setengah diameternya.

Varian lainnya, tablet kompresi ganda, dibuat melalui beberapa siklus tekanan. Bentuknya menyerupai tablet biasa dan biasanya dikunyah sebelum ditelan, seringkali tidak menimbulkan sensasi rasa yang tidak enak.

Dalam proses formulasi tablet yang dikempa, tantangan utamanya adalah mengurangi rasa yang tidak diinginkan, diatasi dengan mengintegrasikan perasa, pemanis, dan elemen lainnya untuk memastikan tekstur yang menyenangkan dan kompresibilitas yang sesuai.

Beberapa teknik yang digunakan untuk mengatasi masalah formulasi adalah sebagai berikut :

7.3.1. Menyalut dengan Granulasi Basah

Meskipun teknik granulasi basah biasanya digunakan untuk bahan yang memiliki sifat aliran yang baik dan dapat dikompresi dalam kondisi tertentu, teknik ini juga memiliki tujuan sekunder yaitu melapisi partikel zat aktif untuk mengurangi rasa pahitnya..

Tabel 7. 1. Contoh formulasi tablet kunyah vitamin C :

Zat	Mg/tablet
Asam askorbat (berlebih 10%)	275
Ethocel 7 cp, 10% dalam isopropanol	q.s.
NuTab	275
Sta-Rx-1500	50
Na-sakarin	1

Lake (FD&C)	q.s
Penyedap	q.s
Mg-stearat	5

Pembuatan :

- Asam askorbat + Ethocel, keringkan semalam pada suhu 50 °C di oven, diayak dengan ayakan 16 mesh;
- Tambahkan NuTab + Sta-Rx-1500, kocok 15 menit;
- Tambahkan campuran Na-sakarin, lake, penyedap, dan Mg-stearat yang sebelumnya telah diayak;
- Campur kemudian dicetak.

Formula di atas memanfaatkan ethocel, yang merupakan sejenis polimer yang tidak larut dalam air. Dalam proses ini, vitamin C disalut melalui granulasi basah dengan tujuan meningkatkan stabilitasnya dan mencegah kadar keasaman yang berlebihan.

Biasanya, metode ini menonjol sebagai cara paling mudah untuk mengatasi selera yang tidak menarik. Proses granulasi basah tertentu dapat dilakukan tanpa memerlukan penambahan tambahan seperti laktosa, manitol, sorbitol, sukrosa, dan zat lainnya.

Meskipun menyerupai granulasi basah biasa, proses ini memerlukan pertimbangan aspek-aspek tertentu:

1. Kemampuan zat granulasi untuk membentuk lapisan pelindung di atas zat aktif.
2. Kurangnya rasa atau bau yang tidak enak.
3. Kelarutan rendah dalam air liur.
4. Tidak ada gangguan terhadap pembubaran zat aktif pasca konsumsi tablet.

Sebaiknya dimasukkan secara optimal bahan pengisi manis seperti gula ke dalam granulasi, sedangkan bahan penghancur

harus dimasukkan untuk memastikan pembubaran yang efektif setelah tablet dikunyah. Pendekatan konvensional ini kontras dengan penggunaan suspensi udara atau metode fluidized bed yang lazim. Di sini, partikel zat aktif yang dijadwalkan untuk pelapisan disebarkan dalam aliran udara panas yang terkendali, memfasilitasi pelapisan terkontrol melalui pelat berlubang dalam tabung yang dilapisi.

Selama proses ini, partikel bergerak dalam aliran udara panas, berputar untuk bertemu dengan bahan pelapis yang disemprotkan sebagai larutan atau suspensi. Setelah dibasahi, bahan tersebut dikeluarkan dari area semprotan, dikeringkan dalam aliran udara panas, dan dilapisi berulang kali hingga mencapai ketebalan lapisan yang diinginkan.

Metode ini mengoptimalkan paparan permukaan, mempercepat proses pelapisan dan pengeringan untuk hasil yang efisien. Meskipun pelapisan efektif dalam meningkatkan rasa, namun paling cocok untuk zat aktif dengan rasa yang tidak disukai.

7.3.2 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi melibatkan pembungkusan partikel zat aktif atau tetesan cairan dengan polimer. Tujuannya termasuk menutupi rasa obat yang tidak diinginkan dan meminimalkan interaksi antara bahan-bahan yang mungkin tidak kompatibel secara fisik atau kimia. Metode ini menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran mulai dari 5 hingga 5000 μm , memastikan aliran lancar. Ada berbagai pendekatan untuk menjalankan mikroenkapsulasi, antara lain :

a. Metode Pemisahan Koaservasi

Teknik koaservasi memulai pemisahan molekul besar dari larutannya menjadi dua lapisan cair. Prosedur ini terdiri dari tiga tahap berbeda, yaitu:

- Penciptaan tiga fase kimia terpisah yang tidak bercampur: pembawa air, fase inti (terdiri dari zat

aktif), dan fase pelapis. Fase ini meliputi pelarutan pelapis dalam cairan pembawa, kemudian memasukkan zat aktif untuk menghasilkan suspensi. Berbagai teknik pemisahan digunakan, termasuk menaikkan suhu, memasukkan pelarut yang larut dalam pembawa, menambahkan garam, atau memasukkan polimer yang tidak dapat dicampur seperti gelatin atau gom arab.

- Pada titik ini, campuran tercipta yang menampung molekul besar dengan konsentrasi tertinggi, memulai dimulainya proses pelapisan melalui agitasi.
- Partikel dikeringkan pada suhu rendah.

Dalam koaservasi, bahan pelapis yang berbeda sering digunakan, seperti CMC, CAP (selulosa asetat ftalat), etilselulosa, gelatin, polivinil alkohol, gelatin-gum arab, lak, dan beberapa lainnya, dipilih berdasarkan tujuan penerapannya.

b. Metode Suspensi Udara

Dalam metode ini, zat aktif di-suspensikan dalam udara.

c. Metode Semprot Beku

Teknik semprotan beku memerlukan transformasi zat cair menjadi partikel halus saat bergerak dari pistol semprot ke wadah, menjalani proses pendinginan pada suhu di bawah titik beku.

7.3.3. Dispersi Solida

Bahan aktif yang mempunyai rasa tidak enak dapat dihindari dengan cara mengadsorpsinya pada substrat yang mampu menahan zat aktif di dalam mulut namun melepaskannya setelah mencapai sistem pencernaan. Misalnya, Dekstrometorfan dapat memanfaatkan Mgtrisilikat sebagai substrat. Adsorbat ini diperoleh dalam bentuk bubuk mikronisasi yang mengandung 10% bahan aktif (cukup diblender dan dibentuk).

Beberapa teknik digunakan dalam memproduksi adsorbat ini:

- A. Cara pelarutan: Zat aktif dilarutkan dalam pelarut yang mudah menguap, diikuti dengan penambahan substrat (bahan padat). Setelah pencampuran, pelarutnya menguap, dan campuran tersebut kemudian digiling. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses ini meliputi pemilihan pelarut dan substrat, rasio masing-masing komponen, kondisi pencampuran, laju penguapan, dan suhu.
- B. Metode peleburan: Zat aktif dan pembawa digabungkan dengan pemanasan sampai suhu yang sesuai (tanpa mengurangi zat aktif). Selanjutnya, campuran dengan cepat mendingin, mengeras (biasanya dalam penangas es), dan padatan kemudian diubah menjadi partikel yang diinginkan.

7.3.4 Pertukaran Ion

Pertukaran ion merupakan proses reversibel yang melibatkan pertukaran ion antara fase padat dan cair, sehingga tidak menyebabkan perubahan permanen pada struktur padat. Di sini, bahan padat yang berperan sebagai penyalur ion disebut zat penukar ion, sedangkan ion-ion itu sendiri berperan sebagai zat aktif.

Ketika digunakan sebagai pembawa zat aktif, zat penukar ion berfungsi sebagai mekanisme untuk mengikat zat-zat ini dalam matriks polimer yang tidak larut. Proses ini secara efektif menyembunyikan rasa dan bau zat aktif yang dimasukkan ke dalam tablet kunyah. Resin penukar ion dikategorikan menjadi empat jenis: kation asam kuat, kation asam lemah, anion basa kuat, dan anion basa lemah penukar ion.

7.3.5 Pembentukan garam/turunannya

Upaya dilakukan untuk mengubah struktur kimia bahan aktif, yang bertujuan untuk mengurangi kelarutannya dalam air liur,

sehingga mengurangi sensitivitas rasa atau membuat zat aktif menjadi tidak berasa. Sebagai gambaran, kloramfenikol diubah menjadi kloramfenikol stearat.

7.3.6 Penambahan asam amino dan hidrolisat protein

Pencampuran asam amino dan garamnya atau campurannya berfungsi untuk mengurangi rasa pahit penisilin. Asam amino yang sering digunakan termasuk sarkosin, alanin, taurin, asam glutamat, dan glisin. Misalnya, meningkatkan rasa ampicilin melibatkan peningkatan yang signifikan bila digranulasi dengan glisin. Selanjutnya, pati, pelumas, glidan, perasa, pemanis, dan cetakan ditambahkan untuk mencapai peningkatan rasa yang signifikan.

10.3.7 Kompleks inklusi

Kompleks inklusi melibatkan penggabungan molekul zat aktif ke dalam rongga molekul zat pengompleks, menghasilkan senyawa yang stabil. Kompleks ini secara efektif melawan rasa pahit zat aktif dengan membatasi paparan partikelnya atau dengan mengurangi kelarutannya selama mengunyah.

Interaksi yang penting dalam pembentukan kompleks ini bergantung pada gaya Van der Waals. β -siklodekstrin, yang digunakan sebagai zat pengompleks, merupakan oligosakarida yang berasal dari pati, menunjukkan sifat manis dan karakteristik tidak beracun.

Ada tiga metode utama untuk menghasilkan kompleks inklusi siklodekstrin, dua diterapkan pada skala laboratorium dan satu lagi pada skala industri. Di laboratorium, caranya adalah sebagai berikut:

- a. Larutkan siklodekstrin dalam air panas lalu campurkan dengan bahan aktif. Campuran tersebut kemudian didinginkan untuk membentuk senyawa inklusi, yang kemudian dikeringkan.
- b. Melarutkan zat aktif yang tidak larut dalam air dalam pelarut organik yang tidak dapat bercampur dengan air. Pelarut ini kemudian digabungkan dengan siklodekstrin dalam air yang

terkondensasi, menghasilkan senyawa mengkristal yang mengendap. Kristal mengalami pencucian untuk menghilangkan zat aktif yang tidak membentuk kompleks sebelum dikeringkan.

7.3.8 Kompleks molekular

Pengembangan kompleks molekular melibatkan pemanfaatan zat aktif spesifik yang secara efektif mengikatkan diri pada molekul organik rumit di dalam kompleks. Interaksi ini berfungsi untuk menyembunyikan rasa pahit yang tidak menyenangkan atau bau yang tidak diinginkan yang terkait dengan senyawa ini. Sebagai hasil dari proses yang rumit ini, kelarutan bahan aktif dalam air berkurang secara signifikan, hal ini merupakan aspek penting dalam proses formulasi.

7.3.9. Spray congealing dan spray coating

Spray congealing adalah teknik mendinginkan (atau membekukan) zat cair menjadi partikel-partikel saat bergerak dari nosel semprotan ke area sekitar lokasi semprotan pada suhu yang lebih rendah dari titik lelehnya.

7.4 Keuntungan & Kerugian

7.4.1. Keuntungan Tablet Kunyah

- Meningkatkan bioavailabilitas.
- Menawarkan kenyamanan dengan meniadakan kebutuhan konsumsi air saat menelan.
- Mengalami disintegrasi.
- Meningkatkan laju disolusi.
- Berfungsi sebagai alternatif bentuk cair ketika tindakan cepat diperlukan.

- Memberikan sensasi rasa yang menyenangkan, yang dapat meminimalkan rasa pahit obat, terutama bermanfaat bagi anak-anak yang mungkin menganggap obat tersebut tidak enak.dengan rasa yang enak tersebut dapat pula meningkatkan kepatuhan pasien.
- Meningkatkan penerimaan pasien terutama anak-anak karena cita rasa yang menyenangkan.

7.4.2 Kerugian Tablet Kunyah

- Tantangan muncul bagi formulator karena rasa zat aktif yang tidak menarik dan konsentrasi senyawa aktif tertentu yang tinggi.
- Formulasi tablet yang tidak tepat dapat menyebabkan rasa tidak enak tertinggal di mulut.

7.5 Evaluasi Sediaan

Evaluasi tablet kunyah tidak diatur dalam FI IV. Beberapa parameter yang dievaluasi dibawah sebagian besar mengacu pada evaluasi tablet konvensional.

1) Evaluasi Kimia

- a. Menentukan kandungan
- b. Untuk memastikan konsentrasi zat aktif dalam suatu sampel, berbagai metode analisis digunakan seperti kromatografi, titrimetri, dan spektrofotometri. Biasanya, ini melibatkan analisis sebagian dari sekitar 20 tablet hancur yang dipilih secara acak. Kadar yang dihasilkan dinyatakan sebagai persentase dibandingkan dengan kadar obat yang tertera pada label, untuk memastikan bahwa kadar tersebut berada dalam batas yang ditentukan untuk setiap zat aktif.

- c. Memastikan konsistensi dalam stok
- d. Tablet yang mengandung lebih dari 50 mg zat aktif tidak boleh menunjukkan varian berat melebihi 6% atau 50% dari total berat tablet.
- e. Untuk kandungan bahan aktif di bawah 50 mg, mencapai keseragaman kandungan menjadi suatu keharusan.
- f. Prosedur yang dipatuhi mengikuti pedoman yang dituangkan dalam FI IV.

2) Evaluasi Fisik

- a. Pemeriksaan Fisik meliputi pemeriksaan terhadap adanya *capping* atau rengat dan parameter penampilan lainnya.
- b. Kekerasan ambil 10 – 20 tablet secara acak, tetapkan kekerasan.
- c. Friabilitas 20 tablet digerus, ambil 6 gram, masukkan ke dalam *friabilator* selama 100 putaran, kemudian timbang bobot yang hilang. Nilai friabilitas tidak melebihi 4%.
- d. Waktu hancur
- e. Disolusi
- f. Rasa

3) Uji Stabilitas

- a. Stabilitas dipercepat dengan suhu tertentu
- b. Stabilitas dalam kondisi nyata
- c. Pemeriksaan stabilitas meliputi :
 - Tentukan kadar zat aktif pada waktu tertentu.
 - Periksa perubahan fisik seperti bintik-bintik pada tablet, migrasi pewarna, kristalisasi zat aktif pada permukaan tablet, dan perubahan bau.
 - Evaluasi perubahan kekerasan, kerapuhan, laju disolusi, dan waktu disolusi.
 - Periksa stabilitas rasa yang konsisten secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen L.V., Popovich N.G. and Ansel H.C., 2014, Ansel, Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat, Diterjemahkan oleh Lucia Hendriati dan Kuncoro Foe, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Ansel H., 1989, Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Diterjemahkan oleh Ibrahim F, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, Farmakope Indonesia, ed IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1979, Farmakope Indonesia, ed III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Himanshu.K.Solanki, Basuri, T., H.Thakkar, J., & Patel, C. A. (2010). Advances in granulation technology. Research Journal of Pharmacy and Technology, 5(3), 571–580. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2016.00108.6>
- Purba, P. O., Sari, R., Fahrurroji, A., Farmasi, P. S., Kedokteran, F., & Pontianak, U. T. (2018). Formulasi Sediaan Tablet Kunyah Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrograpis paniculata* Ness.) Dengan Variasi Pengisi Manitol Sukrosa Menggunakan Metode Granulasi Basah. 1–17.
- Siregar, C.J.P. dan S. Wikarsa, 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet DasarDasar Praktis. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Halaman 158-159; 162; 179; 183; 198-199; 223-224; 237-241; 377-378; 379; 397; 399; 417.
- Voigt, R., 1984. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi V. Terjemahan oleh: Soewandi, S. N. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta. Halaman 215.
- Wicaksono, Y., & Syifa', N. (2008). Pengembangan pati singkong-avicel PH 101 menjadi bahan pengisi co-process tablet cetak langsung Development of cassava starch-avicel PH 101 for co-process diluent of direct compression tablet. Majalah Farmasi Indonesia, 19(4), 165–171.

BAB 8

TABLET *EFFERVESCENT*

Oleh Rifkarosita Putri Ginaris

8.1 Definisi Tablet *Effervescent*

Effervescent dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang menghasilkan gelembung gas sebagai hasil reaksi kimia larutan. Gas yang dihasilkan saat pelarutan *effervescent* adalah karbon dioksida sehingga dapat memberikan efek sparkling (Astuti and Wahyu, 2016).

Tablet jenis ini akan terlarut di air dan diminum secara per oral dalam bentuk larutan. Komponen yang berperan 36 dalam keberhasilan suatu tablet *effervescent* yaitu penggunaan variasi asam sitrat dan asam tartrat (Apsari *et al.*, 2018).

Tablet *effervescent* biasa mengandung agen *effervescent* yang bereaksi pada kontak dengan air dan menghasilkan karbondioksida, memungkinkan pelepasan cepat bahan farmasi aktif. Pemadatan tablet *effervescent* umumnya dianggap menantang secara teknis, karena komponen *effervescent* tersebut merupakan campuran yang tidak kompatibel di dalam tablet. Komponen *effervescent* biasanya higroskopis dan labil kelembaban, karena penyerapan air dapat memicu reaksi *effervescent* selama pemrosesan dan penyimpanan (Rosch *et al.*, 2021).



Gambar 11.1 SEDIAAN TABLET *EFFERVESCENT*

(Sumber : Pixels)

8.2 Keuntungan dan Kerugian Tablet *Effervescent*

Keuntungan

1. Kemudahan konsumsi
Tablet mudah dikonsumsi, terutama bagi orang yang kesulitan menelan pil tradisional. Bentuk *effervescent* memberikan minuman bersoda yang menyenangkan yang bisa lebih enak daripada menelan tablet padat.
2. Penyerapan Lebih Cepat
Tablet *effervescent* biasanya larut dengan cepat, memungkinkan penyerapan bahan aktif lebih cepat dibandingkan dengan tablet atau kapsul tradisional. Hal ini dapat menyebabkan onset tindakan yang lebih cepat.
3. Dosis akurat
Tablet *effervescent* sering datang dalam dosis yang telah ditentukan, mengurangi risiko kesalahan dosis. Ini bisa sangat menguntungkan untuk obat-obatan yang membutuhkan dosis yang tepat.

4. Stabilitas Bahan

Tablet *effervescent* dapat meningkatkan stabilitas bahan-bahan tertentu, terutama yang rentan terhadap degradasi dengan adanya oksigen atau kelembaban. Kemasan tertutup membantu melindungi bahan sampai tablet larut.

5. Portabilitas

Tablet *effervescent* biasanya lebih portabel daripada formulasi cair. Mereka juga kurang rentan terhadap tumpahan dibandingkan dengan obat cair.

6. Rasa masking

Reaksi *effervescent* dapat membantu menutupi rasa obat yang tidak menyenangkan atau pahit, membuatnya lebih enak untuk pasien, termasuk anak-anak.

Kerugian

1. Biaya

Tablet *effervescent* bisa lebih mahal untuk diproduksi daripada tablet atau kapsul tradisional. Biaya produksi dan pengemasan mungkin lebih tinggi, berkontribusi pada harga eceran yang lebih tinggi.

2. Masalah Stabilitas

Tablet *effervescent* mungkin kurang stabil dibandingkan tablet tradisional dalam kondisi tertentu. Mereka bisa sensitif terhadap kelembaban dan mungkin kehilangan kemanjuran atau hancur jika tidak disimpan dengan benar.

3. Kompatibilitas Formulasi Terbatas

Tidak semua obat atau bahan aktif cocok untuk formulasi *effervescent*. Beberapa zat dapat bereaksi dengan komponen *effervescent*, membuat tablet tidak efektif atau tidak stabil.

4. Kandungan Natrium

Tablet *effervescent* sering mengandung natrium bikarbonat atau garam natrium lainnya, yang mungkin menjadi perhatian bagi individu pada diet rendah natrium. Pasien dengan kondisi medis tertentu, seperti hipertensi, mungkin perlu memantau asupan natrium mereka.

5. Dampak Lingkungan

Tablet *effervescent* biasanya membutuhkan kemasan individu untuk menjaga stabilitasnya. Ini dapat berkontribusi pada lebih banyak limbah, yang mungkin menjadi perhatian bagi konsumen yang sadar lingkungan.

6. Persyaratan penyimpanan

Tablet *effervescent* mungkin memiliki persyaratan penyimpanan khusus untuk mencegah penyerapan kelembaban atau reaksi. Ini dapat membatasi kenyamanan mereka dibandingkan dengan tablet tradisional yang lebih kuat.

8.3 Komposisi Tablet *effervescent*

Komposisi tablet *effervescent* dapat bervariasi tergantung pada penggunaan yang dimaksudkan (misalnya, vitamin, mineral, obat-obatan) dan formulasi spesifik. Namun, ada beberapa komponen umum yang ditemukan di banyak tablet *effervescent*. Berikut adalah bahan utamanya:

1. Bahan aktif:

Zat utama yang memberikan efek terapeutik. Ini bisa berupa vitamin, mineral, obat, atau senyawa bioaktif lainnya.

2. Asam sitrat:

Asam sitrat adalah komponen kunci yang bereaksi dengan garam karbonat atau bikarbonat untuk menghasilkan gas karbon dioksida, menghasilkan efervesensi. Ini juga berkontribusi pada rasa asam dari larutan.

3. Garam karbonat atau bikarbonat:

Garam-garam ini, seperti natrium bikarbonat atau natrium karbonat, bereaksi dengan asam sitrat untuk menghasilkan gas karbon dioksida. Pelepasan gas menciptakan efek *effervescent* atau bersoda.

4. Pemanis:

Tablet *effervescent* sering mengandung pemanis untuk meningkatkan rasa. Pemanis umum termasuk sukrosa, fruktosa, atau pemanis buatan seperti aspartam atau sakarin.

5. Perasa:

Perasa ditambahkan untuk meningkatkan palatabilitas larutan *effervescent*. Rasa alami dan buatan dapat digunakan.

6. Agen Pewarna:

Bahan pewarna bersifat opsional dan digunakan untuk memberikan solusi *effervescent* warna yang menarik secara visual, berasal dari alami atau buatan.

7. *Binder*:

Binder digunakan untuk menyatukan tablet dan meningkatkan integritas strukturalnya. Pengikat umum termasuk polyvinylpyrrolidone (PVP) dan turunan selulosa tertentu.

8. Pengisi:

Pengisi, juga dikenal sebagai pengencer, digunakan untuk menambahkan massal ke tablet dan memfasilitasi proses pembuatan. Pengisi umum termasuk laktosa, sorbitol, dan manitol.

9. Stabilisator:

Stabilisator dapat disertakan untuk meningkatkan stabilitas tablet dan mencegah degradasi bahan aktif. Contohnya termasuk pati atau polimer tertentu.

10. Anti-caking agen:

Agen anti-caking digunakan untuk mencegah bahan-bahan menggumpal bersama. Agen anti-caking yang umum termasuk silika atau magnesium stearat.

11. Pengawet:

Dalam beberapa kasus, pengawet dapat ditambahkan untuk mencegah kontaminasi mikroba dan memperpanjang umur simpan tablet *effervescent*.

8.4 Formulasi Tablet Effervescent

Tabel 8. 1. Formulasi Tablet *effervescent* Ekstrak Buah Mengkudu

Komponen	Berat (%)
Serbuk Mengkudu	15
Laktosa	39.7
Asam sitrat	7.2
Asam tartart	11.2
Na Bikarbonat	25.6
Mg Stearat	0.1
Aspartam	1
PVP	0.2

Sumber: Tanjung dan Puspita

Preparasi:

Ekstrak digranulasi dengan laktosa. Butiran yang dihasilkan disebut butiran ekstrak. Butiran asam dibuat dengan mencampur butiran ekstrak, asam sitrat, asam tartarat dan beberapa PVP. Butiran alkali, di sisi lain, dibuat dengan mencampurkan natrium bikarbonat dengan sisa PVP. Butiran *effervescent* diproduksi di ruangan dengan suhu dan kelembapan ruangan terjaga. PVP ditambahkan dalam bentuk kering kemudian dibasahi tetes demi tetes dengan etanol 95%. Massa yang akan digranulasi kemudian diayak melalui ayakan 1 mesh untuk mendapatkan butiran berukuran seragam. Granul kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 0-60°C. Setelah kering, magnesium stearat ditambahkan ke dalam butiran.

Granula kemudian dikompres menjadi tablet *effervescent*. Ruang kompresi tablet dikondisikan selama 30 menit dengan menjaga suhu ruangan di bawah 25°C dan menjaga kelembapan ruangan. Tablet dibuat dengan menuangkan butiran dalam jumlah tertentu dari hopper ke dalam rongga cetakan dengan ukuran tertentu dan menghancurkannya dengan tekanan dari tumbukan pukulan atas dan bawah (Tanjung and Puspitasari, 2019).

Tabel 8. 2. Formulasi Tablet *effervescent* kulit rambutan

Komponen	Berat (mg)
Serbuk Kulit Rambutan	591
Asam sitrat	337.6
Asam Tartat	361.7
Natrium bikarbonat	404.9
Polivinilpir benzoat	2
Aspartam	10
Manitol	202
Mg Stearat	40

Sumber: Khumaida

Preparasi:

Granul yang telah jadi kemudian ditimbang sebanyak 500 mg. Kemudian dimasukkan ke dalam pencetak tablet single punch yang berbentuk bulat. Cara kerja dari pencetak tablet ini yaitu pengempaan granul ketika terjadi gerakan punch atas dan punch bawah. Ketika akan dicetak, alat pencetak diolesi magnesium stearat terlebih dahulu yang berfungsi sebagai pelincir/ lubrikan agar granul tidak menempel pada alat (Khumaida *et al.*, 2017).

8.5 Evaluasi Tablet Effervescent

Mengevaluasi tablet *effervescent* melibatkan penilaian berbagai aspek formulasi, produksi, dan kinerjanya (Gillani *et al.*, 2023). Berikut adalah faktor-faktor kunci yang perlu dipertimbangkan dalam evaluasi tablet *effervescent*:

1. Komposisi kimia:
 - a. Bahan Aktif: Pastikan bahwa bahan aktif hadir dalam jumlah dan bentuk yang diinginkan.

- b. Eksipien: Mengevaluasi eksipien yang digunakan, seperti pengikat, disintegrant, dan pelumas, untuk memastikan mereka memenuhi standar farmasi.
2. Proses Manufaktur:
- a. Konsistensi: Menilai konsistensi proses manufaktur untuk memastikan keseragaman dalam properti tablet.
 - b. *Good Manufacturing Practices* (GMP): Verifikasi bahwa tablet diproduksi sesuai dengan GMP untuk memastikan kualitas dan keamanan.
3. Karakteristik fisik:
- a. Penampilan: Evaluasi tampilan visual tablet, periksa warna, bentuk, dan cacat apa pun.
 - b. Kekerasan: Ukur kekerasan tablet untuk memastikannya cukup kuat untuk penanganan dan transportasi.
 - c. Kerapuhan: Menilai ketahanan tablet terhadap kerusakan selama penanganan dan transportasi.
 - d. Keseragaman Berat: Periksa keseragaman dalam berat tablet untuk memastikan dosis yang akurat.
4. Profil Effervescence:
- a. Waktu Efervesensi: Ukur waktu yang dibutuhkan tablet untuk larut sepenuhnya dan melepaskan gas.
 - b. Evolusi CO₂: Mengukur jumlah karbon dioksida yang berevolusi selama efervesensi, yang berkaitan dengan fungsi tablet yang dimaksudkan.
5. Profil Disolusi:
- a. *Rate of Dissolution*: Mengevaluasi seberapa cepat bahan aktif larut dalam lingkungan fisiologis simulasi.
 - b. pH larutan: Ukur pH larutan setelah pembubaran tablet untuk memastikannya selaras dengan kondisi fisiologis yang diinginkan.
6. Stabilitas:
- a. Stabilitas kimia: Menilai stabilitas kimia bahan aktif dari waktu ke waktu.
 - b. Stabilitas Fisik: Mengevaluasi perubahan penampilan, kekerasan, dan karakteristik fisik lainnya selama penyimpanan.

7. Kemasan:
 - a. Penghalang kelembaban: Pastikan bahwa kemasan memberikan perlindungan yang memadai terhadap kelembaban, karena tablet *effervescent* sering sensitif terhadapnya.
 - b. *Seal Integrity*: Pastikan segel kemasan masih utuh untuk mencegah degradasi.
8. Rasa dan Palatabilitas:
 - a. Rasa: Evaluasi rasa tablet terlarut untuk memastikan penerimaan pasien.
 - b. Palatabilitas: Pertimbangkan faktor-faktor seperti mouthfeel dan aftertaste.
9. Ketersediaan hayati:

Kinerja in vivo: Menilai bioavailabilitas dan kemanjuran terapeutik bahan aktif dalam pengaturan klinis.
10. Kepatuhan terhadap Peraturan:

Kepatuhan terhadap Standar Farmakope: Pastikan bahwa tablet *effervescent* memenuhi standar yang ditetapkan oleh farmakope atau otoritas pengatur terkait.

Singkatnya, evaluasi tablet *effervescent* melibatkan penilaian komprehensif komposisi kimia, proses pembuatan, karakteristik fisik, profil effervescence, profil disolusi, stabilitas, kemasan, rasa, palatabilitas, bioavailabilitas, dan kepatuhan terhadap peraturan. Pendekatan multifaset ini membantu memastikan kualitas, keamanan, dan kemanjuran produk.

DAFTAR PUSTAKA

- Apsari, P. A. *et al.* (2018) 'Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Menggunakan PEG 6000 Sebagai Lubrikan dan Asam Sitrat-Asam Tartrat Sebagai Sumber Asam', *EKSAKTA: Journal of Sciences and Data Analysis*, 18, pp. 30–41. doi: 10.20885/eksakta.vol18.iss1.art4.
- Astuti, R. D. and Wahyu, A. W. (2016) 'FORMULASI DAN UJI KESTABILAN FISIK GRANUL EFFERVESCENT INFUSA KULIT PUTIH SEMANGKA (*Citrullus vulgaris* S.) DENGAN KOMBINASI SUMBER ASAM', *Jurnal Kesehatan*, 11(1), pp. 162–171. Available at: <https://jurnal.poltekkespalembang.ac.id/index.php/JPP/article/view/199>.
- Gillani, H. A. *et al.* (2023) 'Vitamin C and Cranberry Extract Effervescent Tablet Formulation, Characterization, and Evaluation', *International Journal of Pharmacy & Integrated Health Sciences*, 4(1), pp. 22–34.
- Khumaida, A. *et al.* (2017) 'FORMULASI TABLET EFFERVESCENT BERBAHAN BAKU EKSTRAK KULIT BUAH RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum*) SEBAGAI ANTIOKSIDAN', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(1), pp. 27–36.
- Rosch, M. *et al.* (2021) 'Formulation and Characterization of an Effervescent Hydrogen-Generating Tablet', *Pharmaceuticals*, 14(12), pp. 1–22. doi: 10.3390/ph14121327.
- Tanjung, Y. P. and Puspitasari, I. (2019) 'Formulasi dan Evaluasi Fisik Tablet Effervescent Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)', *Jurnal Farmaka*, 17(1), pp. 1–14.

BAB 9

FORMULASI SEDIAAN KAPSUL

Oleh Ika Ristia Rahman

9.1 Kapsul

Menurut Farmakope IV Kapsul adalah sediaan padat dalam cangkang keras atau lunak yang mengandung bahan obat baik bentuk padat atau cair.

Kapsul dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan padat, di mana satu macam bahan obat atau lebih atau bahan inert lainnya yang dimasukkan ke dalam cangkang atau wadah kecil yang umumnya dibuat dari gelatin yang sesuai (Ansel, 1898). Umumnya cangkang kapsul berbahan dasar gelatin, pati atau bahan-bahan yang sesuai.

9.2 Keuntungan dan kerugian kapsul

Adapun Keuntungan sediaan kapsul sebagai berikut

1. Dapat meningkatkan stabilitas, menutup aroma dan rasa yang tidak menyenangkan
2. Memiliki efek yang lebih cepat di banding tablet
3. Mudah dalam penggunaan dibandingkan dengan serbuk
4. Dapat digunakan untuk obat kombinasi dengan penyesuaian dosis sesuai kebutuhan pasien
5. Memiliki bentuk yang menarik dan berbagai macam ukuran

Kerugian sediaan kapsul meliputi:

1. Tidak untuk zat yang bereaksi dengan cangkang kapsul
2. Tidak dapat digunakan untuk bahan yang bersifat higroskopis
3. Kesukaran menelan pada beberapa pasien
4. Tidak untuk obat dengan dosis terbagi.

9.3 Jenis-Jenis Kapsul

Jenis kapsul dibedakan berdasarkan konsistensi dan cara pemakaian. Kapsul berdasarkan konsistensi dibedakan menjadi kapsul keras (*hard capsule*) dan Kapsul lunak (*soft capsule*). Kapsul menurut pemakaiannya dibedakan menjadi peoral, per- rektal, Pervaginal dan topikal.

Kapsul keras adalah kapsul yang terbuat dari cangkang keras yang umumnya berbahan dasar gelatin dengan bahan isian obat serta bahan tambahan lainnya. Selain gelatin bahan yang dapat digunakan dalam pembuatan kapsul berupa pati (Amaliyah and Ihsan, 2021) (Cahya, Herawati and Aprilia, 2021), pektin (Khairunnisa *et al.*, 2019), kitosan (Puteri, 2019; Mashuni *et al.*, 2021) dan karagenan (Mahardika *et al.*, 2022). Kapsul keras berisi bahan padat, kering dapat berupa serbuk, granul, pellet, tablet dan cairan (Hadisoewignyo and Fudholi, 2016). Keuntungan dan kerugian kapsul keras dapat dilihat pada tabel 9.1.

Tabel 9. 1. Keuntungan dan kerugian kapsul keras

No	Keuntungan	Kerugian
1	Bioavaibilitas lebih baik dibanding sediaan tablet	Harga relatif mahal
2	Pelepasan obat cepat	Perlu kontrol kelembapan (13-15%)
3	Kapsul keras merupakan pelindung baik terhadap	Sukar dalam penggunaan

No	Keuntungan	Kerugian
	oksigen	pada pasien tertentu
4	Mudah dalam formulasi	Formulasi dengan banyaknya bubuk akan menjadi masalah (<i>very bulky material</i>)

Sumber: (Hadisoewignyo and Fudholi, 2016)

Kapsul keras memiliki ukuran tertentu yang menunjukkan volume dari kapsul. Kapsul keras yang umumnya digunakan oleh manusia terdiri dari delapan ukuran dinyatakan dalam nomor kapsul. Semakin besar penomoran semakin kecil volume tampung kapsul. Nomor kapsul berkaitan dengan volume jumlah obat, sebagai gambaran hubungan dan volume obat dapat dilihat pada tabel 9.2. Ukuran cangkang pada tabel 9.2 merupakan ukuran yang umumnya digunakan manusia, sedangkan pada hewan ukuran kapsul yang digunakan adalah nomor 10, 11 dan 12.

Tabel 9. 2. Kapasitas cangkang kapsul

Nomor Kapsul	Perkiraan Volume (ml)	Asetosal (g)	Na Bikarbonat (g)	Nitras Bismuth Basa (g)
000	1.4	1	1.4	1.7
00	0.95	0.6	0.9	1.2
0	0.68	0.5	0.7	0.9
1	0.5	0.3	0.5	0.6
2	0.37	0.25	0.4	0.5
3	0.3	0.2	0.3	0.4
4	0.21	0.15	0.25	0.25

5	0.13	0.1	0.12	0.12
---	------	-----	------	------

Sumber: (Tunggadi, 2017)

Pengisian kapsul memerlukan ketepatan dan kecepatan yang didapatkan dari pengalaman serta perhitungan perencanaan pada pemilihan ukuran kapsul. Hal – hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan ukuran kapsul adalah sebagai berikut

1. Jumlah bahan pengisi
2. Densitas dan kompersibilitas bahan pengisi
3. Besar kapsul yang digunakan

Kapsul lunak (*soft kapsul*) umumnya tersusun oleh bahan dasar dengan kombinasi bahan tambahan seperti pelunak, pewarna, pengawet, perasa dan air. Bahan dasar pembentuk kapsul lunak berupa polimer misalnya PVA, Pati (Aliyatunnaim *et al.*, 2022), Gelatin (Febriana *et al.*, 2021), bahan pelunak seperti Aglinat, karagenan, sorbitol (Fauzi, 2016),

Tabel 9. 3. Keuntungan dan kerugian kapsul lunak

No	Keuntungan	Kerugian
1.	Cocok untuk bahan obat bentuk cair	Terbatas hanya untuk obat bentuk cair dan semi padat
2.	Kedap udara	Kemungkinan terjadi interaksi antar cangkang dan isi kapsul
3.	Cocok untuk obat yang mudah teroksidasi	Memerlukan alat pengisi khusus
4.	Mengurangi iritasi lambung dibanding sediaan tablet	Tidak cocok untuk obat dengan kelembapan tinggi 20-30%
5.	Mudah ditelan, dengan berbagai macam	Pemilihan bahan tambahan yang terbatas dalam

No	Keuntungan	Kerugian
	ukuran.	formulasi.
6.	Penampilan menarik	Harga lebih mahal

9.4. Formulasi Kapsul

Pada formulasi yang menggunakan cangkang kapsul keras hal yang perlu diperhatikan adalah bahan-bahan yang digunakan tidak boleh berinteraksi dengan cangkang kapsul seperti melarutkan cangkang dan mengubah konsistensi cangkang. Adapun jenis bahan tambahan dalam pengisian kapsul berupa zat pengisi, pelicin, pelincir, penghancur dan pembasah. Persyaratan bahan tambahan dalam sediaan kapsul bertujuan untuk meningkatkan stabilitas, fungsi, penampilan dan memfasilitasi manufaktur. Kriteria bahan tambahan yang harus diperhatikan

1. Tidak berbahaya dalam jumlah yang digunakan
2. Tidak melebihi jumlah minimum yang diperlukan
3. Tidak mempengaruhi bioavailabilitas dan keamanan
4. Tidak boleh mempengaruhi cara penetapan, penentuan kadar dan pengujian menurut kompendial.

Bahan pengisi berfungsi sebagai peningkat volume bahan kapsul. Bahan pengisi kapsul seperti laktosa (Firdausi, Bestari and Sari, 2017), pati, dikalsium fosfat, microcrystalin selulosa, maltodextrin. Bahan pelicin pada formulasi kapsul berfungsi sebagai bahan pembantu untuk mengurangi gesekan pada saat pengisian antara permukaan alat dengan bahan, contohnya magnesium stearat dan asam stearat. Bahan pelincir berfungsi sebagai peningkat sifat alir dari bahan, contoh bahan pelincir yaitu *talcum*, magnesium stearat. Bahan penghancur berfungsi untuk membantu penghancur kapsul bahan yang digunakan seperti *pregelatinized* pati, *sodium starch glycolate*, *croscarmellose*. Bahan

pembasah digunakan sebagai pembasah serbuk kering, contohnya Na lauril Sulfat.

Bahan tambahan pada cangkang kapsul keras tidak hanya bahan yang berupa serbuk, granul, pellet, tablet atau pil, tetapi bahan cair. Bahan cair yang cocok dan tidak merusak cangkang kapsul yaitu :

1. Bahan tambahan bersifat lipofilik
 - a. Minyak sayur
 - Minyak kacang
 - Minyak jarak
 - Minyak zaitun
 - Minyak kelapa terfraksinasi
 - Minyak jagung
 - Minyak sayur terhidrogenasi
 - Minyak kedelai
 - Golongan ester
 - Gliserol stearate
 - Glikol setearat
 - Isoprofil miristat
 - Etil oleat
 - b. Asam lemak
 - Asam stearat
 - Asam laurat
 - Asam plamitat
 - Asam oleat
 - c. Lemak Alkohol
 - Setil Alkohol
 - Stearil Alkohol
2. Bahan Tambahan hidrofilik
 - a. Polietilen Glikol (PEG) dengan BM 3000-6000

3. Bahan Tambahan Ampifilik

- a. Poloksamer
- b. Lesitin
- c. Ester- ester PEG

Pembuatan kapsul meliputi tahapan penentuan formula dan ukuran kapsul, pengisian kapsul, penutupan kapsul, pembersihan kapsul dan pengkilapan kapsul. Secara farmasetis tahapan pembuatan kapsul yaitu pencampuran bahan aktif dan bahan tambahan sampai homogen, Pengecilan ukuran partikel hingga ukuran yang diinginkan 50-100 μ m dan ukuran 10-20 μ m.

Cara pengisian kapsul ada beberapa metode dengan tangan, dengan alat bukan mesin, dan dengan mesin

1. Dengan tangan

Metode pengisian kapsul dengan tangan biasa digunakan di apotek dalam melayani resep dokter. Metode ini peracik menggunakan sarung tangan guna menjaga higienitas obat serta menghindari peracik terhadap reaksi alergi dengan obat- obat tertentu. Metode pengisian dengan tangan dimaksudkan pada pengisian kapsul keras, setelah obat dibagi sesuai jumlah yang diminta lalu obat dimasukkan ke badan kapsul dan ditutup.

2. Dengan alat bukan mesin

Metode pengisian dengan alat bukan mesin adalah metode pengisian kapsul keras menggunakan tangan tetapi dibantu dengan alat bantu seperti gambar 2. Kelebihan dari metode ini adalah dapat menghasilkan kapsul yang lebih cepat dan banyak dari pada metode pengisian menggunakan tangan. Cara kerja metode ini adalah badan kapsul dimasukan ke alat sesuai dengan jumlah kapsul yang akan dibuat. Taburkan serbuk obat yang akan diisi pada badan kapsul, ratakan. Kapsul ditutup dengan menekan penutup kapsul ke badan kapsul.

3. Dengan mesin

Pengisian kapsul dengan mesin digunakan pada industri Farmasi. Kelebihan dari metode ini adalah digunakan untuk produksi jumlah kapsul yang masal atau banyak, selain itu keseragaman volume terjamin, dapat digunakan untuk pengisian kapsul keras dan lunak, serta sistem otomatis dari mesin menyebabkan waktu yang efisien dalam pengisian dan penutupan kapsul.

9.5 Syarat kapsul

Pengujian sediaan kapsul bertujuan untuk memastikan bahwa kapsul yang dibuat sesuai dengan persyaratan atau tidak. Beberapa pengujian kapsul harus memenuhi syarat keseragaman bobot dan waktu hancur (Depkes, 1979).

9.5.1 Keseragaman bobot

1. Kapsul yang berisi bahan padat/ kering
 - a. Timbang 20 kapsul, kemudian timbang kapsul satu persatu dan catat bobotnya
 - b. Seluruh isi kapsul dikeluarkan, lalu timbang bobot cangkang kapsul
 - c. Hitung bobot isi kapsul dan bobot rata-rata isi tiap kapsul.
 - d. Hitung persen perbedaan bobot tiap kapsul. Perbedaan persen bobot kapsul terhadap bobot rata-rata kapsul tidak boleh lebih dari yang ditetapkan pada kolom A dan untuk tiap 2 kapsul tidak boleh lebih dari yang ditetapkan pada kolom B.
2. Kapsul yang berisi bahan cair

- Timbang 10 kapsul, kemudian timbang kapsul satu persatu dan catat bobotnya
- Seluruh isi kapsul dikeluarkan,
- Cuci cangkang kapsul dengan eter P, buang cairan cucian, tunggu hingga bau eter hilang.
- Hitung bobot isi kapsul dan bobot rata-rata isi tiap kapsul.
- Hitung persen perbedaan bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata kapsul. Kapsul memenuhi syarat jika persen perbedaan bobot tidak lebih dari 7,5%.

Tabel 9. 4. Persyaratan keseragaman bobor kapsul

Bobot rata-rata isi tiap kapsul	Perbedaan bobot isi tiap kapsul (%)	
	A	B
≤ 120 mg	10	20
≥ 120 mg	7,5	15

Sumber: (Depkes, 1979)

9.5.2 Waktu Hancur

Pengujian ini dilakukan untuk melihat lama waktu yang dibutuhkan suatu sediaan untuk bisa hancur di dalam cairan tubuh. Alat yang digunakan untuk pengujian waktu hancur sediaan kapsul adalah *disintegrant tester*. Kapsul memenuhi syarat waktu hancur jika tidak dinyatakan lain waktu hancur tidak lebih dari 15 menit (Depkes, 1979).

DAFTAR PUSTAKA

- Aliyatunnaim, N.A. *et al.* (2022) 'Karakteristik Pati Biji Nangka (*Artocarpus Heterophyllus*) yang Berpotensi Sebagai Pengganti Gelatin pada Pembuatan Cangkang Kapsul Lunak', *Prosiding Sains Nasional dan Teknologi*, 12(1), p. 9. Available at: <https://doi.org/10.36499/psnst.v12i1.7184>.
- Amaliyah, D.M. and Ihsan, H. (2021) 'Karakterisasi sifat fungsional pati sagu (*Metroxylon sagu* Rottb) dengan modifikasi taut silang sebagai bahan cangkang kapsul', *Jurnal Riset Industri Hasil Hutan*, 13(2), p. 65. Available at: <https://doi.org/10.24111/jrihh.v13i2.6743>.
- Ansel, H.C. (1898) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi keem. Edited by F. Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia press.
- Cahya, A.D., Herawati, D. and Aprilia, H. (2021) 'Studi Pustaka Perbandingan Waktu Hancur Cangkang Kapsul Berbahan Pati dan Pektin', *Prosiding Farmasi*, 7(2). Available at: <https://doi.org/10.29313/.v0i0.30493>.
- Depkes, R. (1979) *Farmakope Indonesia Edisi III*. Edisi Ke 3. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fauzi, M.A.R.D. (2016) *Kopolimer Alginat-Karaginan Dengan Adisi Plasticizer Sorbitol Sebagai Material Drug Delivery Carrier*. Universitas Airlangga.
- Febriana, L.G. *et al.* (2021) 'Potensi Gelatin dari Tulang Ikan sebagai Alternatif Cangkang Kapsul Berbahan Halal: Karakteristik dan Pra Formulasi', *Majalah Farmasetika*, 6(3), p. 223. Available at: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i3.33183>.
- Firdausi, N., Bestari, A.N. and Sari, I.P. (2017) *Optimasi Formula Kapsul Ekstrak Bengkoang Dengan Variasi Komposisi Bahan Pengisi Laktosa Dan Bahan Penghancur Amilum Manihot*. Universitas Gadjah Mada.

- Hadisoewignyo, L. and Fudholi, A. (2016) *Sediaan Solida*. Edisi REvisi. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Khairunnisa, S.S. *et al.* (2019) 'Prosiding Farmasi Karakterisasi Pektin dari Kulit Buah Kopi Robusta (*Coffea canephora* Pierre ex A.Froehner) dalam Pembuatan Cangkang Kapsul Keras', in *Prosiding Farmasi*. UNISBA.
- Mahardika, M. *et al.* (2022) 'Sintesis Dan Karakterisasi Cangkang Kapsul Non-Gelatin Dari Lidah Buaya (*Aloe Vera* L)-Keragenan', *J-MedSains*, 2022(2), pp. 76–88. Available at: <http://jurnal.unmabanten.ac.id/index.php/medsains>.
- Mashuni, M. *et al.* (2021) 'Pemanfaatan Kitosan dari Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) dengan Metode Microwave sebagai Bahan Dasar Kapsul Obat', *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), p. 74. Available at: <https://doi.org/10.20961/alchemy.17.1.42038.74-82>.
- Puteri, C.I.A. (2019) *Pembuatan dan Evaluasi Cangkang Kapsul Alginat-Kitosan Mengandung Teofilin Menggunakan Metode Crosslink Tripolifosfat*. Universitas Sumatra Utara.
- Tunggadi, R. (2017) *Teknologi Sediaan Solida*. Cetakan pertama. Wade Group.

BAB 10

FORMULASI SEDIAAN SUPPOSITORIA/OVULA

Oleh Sri Budiasih

10.1 Pendahuluan

Suppositoria adalah sediaan padat yang ditujukan untuk pemberian pada rongga badan dan akan meleleh, melunak atau melarut untuk melepaskan bahan berkhasiat dan memberikan efek lokal atau sistemik (Aulton, 2007).

Penggunaannya dapat diberikan melalui rektal, vagina atau uretra. Suppositoria memiliki bentuk, ukuran serta berat yang bervariasi. Untuk penggunaan pada rektum dapat memiliki berat 1 hingga 2 gram, pada vagina (ovula) bisa mencapai 5 gram dan untuk penggunaan pada uretra 2 hingga 4 gram dan panjang sehingga 7cm. Suppositoria dapat memberikan efek lokal seperti untuk mengatasi konstipasi, anti iritasi, mengurangi rasa gatal, anti inflamasi, haemoroid dan sebagai anestetik lokal. Dan untuk efek sistemik seperti analgesik, antipiretik, anti muntah, dan migrain (Aulton, 2007).

10.2 Sediaan Suppositoria

10.2.1 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Suppositoria

Sebagai salah satu bentuk sediaan farmasi, suppositoria memiliki kelebihan sebagai berikut (Allen, 2014):

- a. Dapat digunakan untuk obat-obat yang tidak efektif dalam pemakaian oral seperti dirusak oleh asam lambung dan enzim
- b. Untuk obat yang dapat mengiritasi lambung.
- c. Untuk menghindari *first pass efek* metabolisme.
- d. Dapat digunakan untuk pasien yang tidak dapat menelan, muntah atau hilang kesadaran.
- e. Sediaan dapat digunakan untuk bayi dan anak-anak.
- f. Untuk obat yang dosisnya besar bila digunakan secara oral.
- g. Untuk pemakaian obat yang memberikan rasa dan bau yang tidak enak.
- h. Untuk mendapatkan efek sistemik yang cepat setelah bentuk sediaan injeksi.

Namun demikian terdapat juga kekurangan dari sediaan ini, seperti (Allen, 2014):

- a. Memiliki efektifitas yang bervariasi seperti keadaan patologi lesi anorektal.
- b. Penyerapan barangkali dipengaruhi oleh keadaan defekasi (buang air besar).
- c. Area permukaan penyerapan dan jumlah cairan yang kecil jika dibandingkan usus halus.
- d. Kemungkinan kerusakan bahan obat karena microflora di rectum.
- e. Dosis yang berbeda dengan pemberian secara oral (lebih besar atau lebih kecil).

10.2.2 Ovula

Ovula adalah suppositoria yang digunakan pada vagina, dan ditujukan untuk mendapatkan efek lokal atau sistemik. Biasanya sediaan ini sering menggunakan basis larut air gelatin tergliserinasi, daripada basis polietilen glikol (PEG) karena sedikit mengiritasi. Digunakan untuk mengobati beberapa infeksi, anti bakteri atau anti jamur seperti candidiasis juga beberapa hormon untuk mengobati gangguan ovulasi/menstruasi. Obat memiliki bioavailabilitas yang tinggi dibandingkan pemberian secara oral, dan langsung memberikan efek sistemik.

10.2.3 Penyerapan Obat di Rektum

Dosis obat dalam sediaan suppositoria akan lebih besar atau lebih kecil daripada dosis obat yang diberikan untuk sediaan oral. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi ketersediaan obat di rektum, untuk siap diserap masuk ke dalam pembuluh darah dan kemudian memberikan efek, yaitu (1) faktor fisiologi dan (2) faktor fisikokimia obat dan basis yang digunakan.

1. Faktor Fisiologi

Rektum pada manusia memiliki panjang antara 15 hingga 20 cm, dimana dalam keadaan kosong hanya mengandung 2-3 mL saja cairan mukosa yang bersifat inert. Dalam keadaan istirahat rektum tidak bergerak dan tidak ada mikrovili, namun sangat banyak mengandung pembuluh darah dan pembuluh limfatik. Hal ini berpengaruh pada penyerapan bahan obat yang terdapat dalam sediaan suppositoria dan juga karena pengaruh pH dan tidak adanya kapasitas dapar dari cairan di sini (Ansel, 1999)

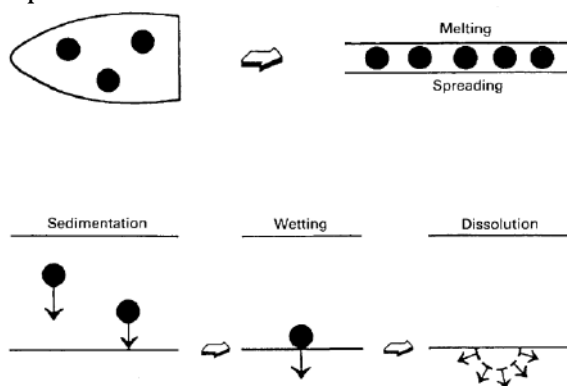
Dalam keadaan ini membuat obat memiliki kesempatan yang tinggi untuk diserap. Permukaan rektum dan usus besar (kolon) yang dalam keadaan kosong dan pH cairan di rektum yang netral membuat bahan obat tidak berubah ketika berada di sini. Penyerapan terjadi dan

tanpa melalui first pass metabolisme. Adanya gangguan kolon, diare, dan pertumbuhan tumor, mempengaruhi kecepatan dan derajat penyerapan obat di rektal ini. (Ansel, 1999).

Perbedaan basis suppositoria mempengaruhi jenis bahan obat yang akan dicampurkan ke dalamnya untuk memberikan efek. Bentuk obat yang terionisasi akan lebih baik daripada bentuk yang tidak terionisasi untuk pelepasan bahan obat yang dicampur dengan basis Cocoa butter. Cocoa butter tidak larut dalam cairan mukosa yang ada di rektum. Sedangkan untuk bahan obat yang tidak terionisasi dalam basis polietilen glikol dan gliserin gelatin akan mudah dilepaskan karena basis ini akan larut dalam cairan mukosa rektum dan akan diserap karena faktor koefisien partisi obat (Ansel, 1999).

2. Faktor Fisikokimia Obat dan Basis Suppositoria.

Faktor fisikokimia obat melibatkan kelarutannya dalam lemak dan air, dan ukuran partikel obat yang terdispersi dalam basis.



Gambar 10. 1. Proses pelepasan bahan obat dari suspensi suppositoria.

(Sumber: Aulton, 2007)

Dari basis itu sendiri, yang berpengaruh seperti kemampuannya untuk meleleh, melunak atau melarut pada suhu badan dan juga karena karakter hidrofilik dan lipofilik dari basis yang berbeda untuk pelepasan bahan obat.

10.3 Basis Suppositoria

Seperti bentuk sediaan farmasi lain, dalam pembuatan sediaan suppositoria juga memerlukan bahan tambahan atau basis. Basis ini berperan dalam pelepasan bahan obat yang terkandung di dalamnya yang tersedia untuk diserap dan akhirnya memberikan efek sistemik atau lokal setelah meleleh, melunak atau melarut pada suhu badan dan dengan segera obat akan cepat diserap.

Secara garis besar basis suppositoria dapat dikelompokkan dalam (1) basis lemak, (2) basis larut air dan (3) basis emulsi (Allen, 2014)

1. Basis lemak, seperti lemak coklat (*cocoa butter*) dan basis pengganti lemak coklat (*cocoa butter substitut*) seperti Witepsol.
2. Basis larut air, seperti Polietilen glikol (PEG) dan gelatin tergliserinasi.
3. Basis emulsi, seperti surfaktan.

10.3.1 Lemak coklat (*cocoa butter*).

Lemak coklat atau *cocoa butter* dihasilkan dari tanaman *Theobroma cacao*, L., yang dapat dilihat pada gambar 10.1. Pada suhu kamar berwarna putih atau sedikit kekuningan seperti yang terlihat pada gambar 10.2, dan memiliki bau seperti coklat.



Gambar 10. 2. Tumbuhan *Theobroma cacao*, L

(Sumber:

https://en.wikipedia.org/wiki/Theobroma_cacao#/media/File:Matadecacao.jpg)

Secara kimia merupakan sebuah trigeliserida daripada oleopalmitostearin dan oleodistearin. Meleleh pada suhu 30°C hingga 36°C , hal ini membuat cocoa butter merupakan basis suppositoria yang ideal, yang akan mengeras pada suhu kamar dan meleleh hanya pada beberapa derajat di bawah titik lelehnya. Basis ini biasa digunakan untuk suppositoria yang masukkan ke dalam rektum dan pelepasan bahan berkhasiat adalah dengan cara meleleh pada suhu tubuh (Allen, 2014).

Basis ini memiliki densiti 0,858 hingga 0,864 g/mL. Karena kandungan trigliseridanya, cocoa butter memiliki sifat polimorfisma, ada 4 bentuk kristal yang berbeda pada titik lelehnya, yaitu bentuk α (titik leleh 22°C), β (titik leleh 34°C - 35°C), β' (titik leleh 28°C) dan γ (titik leleh 18°C). Dari keempat bentuk ini, yang paling stabil adalah bentuk β . Proses pemanasan pada suhu yang tinggi atau tidak terkontrol akan membuat cocoa butter berubah menjadi bentuk kristal yang tidak stabil, yang memiliki titik leleh di bawah titik leleh asalnya, sehingga tidak akan mengeras pada suhu kamar.



Gambar 10. 3. Basis lemak coklat (*cocoa butter*)

Beberapa sifat yang dimiliki *cocoa butter* antara lain daya melembutkan atau efek emolien yang paling baik dibandingkan dengan basis lainnya, cepat meleleh apabila dipanaskan dan mengeras kembali apabila didinginkan (untuk jenis β mengeras pada suhu 12° - 13° di bawah titik lelehnya).

Pencampuran dengan bahan lain seperti kloralhidrat dan fenol dapat menurunkan titik leleh *cocoa butter*. Tapi jika pencampuran ini tidak dapat dihindari, dapat diatasi dengan penambahan setil wax ester sehingga 20% dan beeswax 4% untuk membantu pengerasan sediaan.

Suppositoria yang menggunakan basis ini harus disimpan dalam wadah tertutup baik dan pada suhu rendah (2°C hingga 8°C).

10.3.2 Witepsol

Basis ini dihasilkan dari reaksi esterifikasi, hidrogenasi atau fraksinasi dari beberapa minyak tumbuhan. Merupakan campuran dari beberapa ester trigliserida dari asam lemak jenuh dan memiliki titik leleh lebih kurang 35°C - 37°C . Setelah pencetakan sangat cepat untuk mengeras setelah dituang ke dalam cetakan.

10.3.3 Gelatin tergliserinasi

Gliserin gelatin merupakan basis yang larut air, dan memberikan efek setelah melepaskan bahan aktif dengan melarut dalam cairan tubuh. Biasa digunakan untuk sediaan suppositoria

yang dimasukkan ke dalam vagina. Basis ini merupakan kombinasi antara 70 bagian gliserin, 20 bagian gelatin dan 10 bagian air. Merupakan basis suppositoria yang lembut dengan konsistensi seperti jeli dan berwarna kekuningan. Sebelum digunakan biasanya dicelupkan terlebih dahulu sebentar ke dalam air. Biasanya penggunaannya ditambahkan bahan pengawet yang sesuai.

10.3.4 Polietilen glikol (PEG)

Polietilen glikol merupakan basis suppositoria yang larut dalam air. Ia merupakan gabungan antara beberapa PEG yang memiliki berat molekul yang berbeda, seperti dapat dilihat dalam formula di bawah ini:

- Basis 1, terdiri dari campuran:

PEG8000	50%
PEG1540	30%
PEG400	20%
- Basis 2

PEG8000	60%
PEG1540	25%
Setil alkohol	5%
Water	10%
- Basis 3

PEG8000	40% (20%)
PEG400	60% (80%)

PEG memiliki densiti (ρ) 1.125 g/mL dan basis dipersiapkan dengan meleburkan seluruh bahan PEG sehingga suhu 60°C. Basis ini tidak dapat bercampur (*incompatible*) dengan beberapa bahan obat seperti garam-garam silver, asam tanat, aminopirin, quinin, ichthamol, aspirin, benzokain, klioquinol dan sulfonamida.

10.3.5 Basis Surfaktan

Beberapa surfaktan yang biasa dipergunakan adalah non ionik surfaktan dalam bentuk tunggal atau kombinasi. Dapat mengandung 60 bagian Tween 61 dan 40 bagian Tween 60.

10.4 Perhitungan dan Pembuatan Suppositoria

Seperti dalam pembuatan sediaan farmasi yang lain, dalam pembuatan suppositoria juga dimulai dengan perhitungan dari seluruh bahan-bahan yang diperlukan.

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan basis suppositoria antara lain (Allen, 2014):

1. Dengan mengetahui cara kerja suppositoria yang diinginkan apakah melebur atau melarut dalam cairan tubuh.
2. Mempertimbangkan kenyamanan dari pemakai, seperti basis lemak atau *cocoa butter* memiliki kenyamanan lebih baik dan tidak memberikan rasa terbakar atau rasa keinginan untuk buang air dibandingkan dengan basis PEG.
3. Pertimbangan stabilitas suppositoria, dimana basis lemak kurang reaktif terhadap bahan lain tetapi lebih sensitive terhadap panas jika dibandingkan dengan basis PEG.
4. Rute pemberian basis lemak *cocoa butter* lebih sesuai untuk penggunaan di rektum, PEG untuk penggunaan pada vagina dan uretra, dan basis gliserin gelatin adalah untuk penggunaan di vagina.

Dalam pembuatan suppositoria perhitungan dapat dilakukan dengan cara perhitungan Densiti Faktor (Allen, 2014).

Perhitungan Densiti Faktor

Densiti faktor adalah jumlah/bagian bahan obat yang dapat digantikan oleh satu bagian lemak coklat (*cocoa butter*). Pada tabel 10.1 adalah nilai densiti faktor beberapa bahan obat terhadap lemak coklat (Allen, 2014).

Tabel 10. 1. Nilai Densiti Faktor Cacao butter.

Alum	1.7
Aminofilin	1.1
Asam benzoat	1.5
Asam borat	1.5
Aspirin	1.3

Barbital	1.2
Bismuth karbonat	4.5
Bismuth salisilat	4.5
Bismuth subgallat	2.7
Bismuth subnitrat	6.0
Castor oil	1.0
Digitalis	1.6
Fenobarbital	1.2
Fenol	0.9
Kloralhidrat	1.3
Kokain HCl	1.3
Gliserin	1.6
Ichtamol	1.1
Iodoform	4.0
Mentol	0.7
Morfin HCl	1.6
Opium	1.4
Parafin	1.0
Potassium bromida	2.2
Potassium iodida	4.5
Prokain	1.2
Quinin HCl	1.2
Resorsinol	1.4
Sodium bromida	2.3
Spermaceti	1.0
Sulfatiazol	1.6
Zink oxida	4.0
Zink sulfat	2.8

Sumber: Thompson, 2004

Karena pengambilan bahan obat ditentukan dalam dosis (diambil dalam bentuk bobot/berat), sedangkan penyediaannya suppositoria dibuat dengan cetakan yang memiliki volume tertentu, maka perlu diketahui atau dihitung berapa bagian cocoa

butter yang masuk dalam cetakan, dapat menggantikan total bahan obat yang diperlukan.

Contoh:

Hitung jumlah basis lemak coklat yang perlu ditambahkan untuk menyiapkan 10 buah suppositoria yang mengandung bahan obat 300 mg untuk setiap suppositoria. Diketahui densiti faktor bahan obat adalah 1,3 dan densiti 0,86 gr/mL (volume cetakan adalah 2mL).

Jawaban:

- Berat total bahan obat adalah:
 $300\text{mg} \times 10 = 3000\text{mg} (3\text{gr})$
- Berat total 10 suppositoria (hanya mengandung lemak coklat) adalah:
 $0,86 (\text{gr/mL}) \times 2\text{mL} \times 10 = 17,2 \text{ gr}$
- Jumlah lemak coklat yang digantikan oleh total bahan obat adalah: $\frac{3}{1,3} \times 1 \text{ gr} = 2,307 \text{ gr}$
- Jadi jumlah lemak coklat yang perlu ditambahkan adalah:
 $17,2 \text{ gr} - 2,307 \text{ gr} = 14,893 \text{ gr}$

Setelah perhitungan jumlah bahan berkhasiat dan bahan tambahan atau basis yang diperlukan, suppositoria dapat dibuat dengan metoda yaitu (1) peleburan dan pencetakan (*fusion*), (2) pengempaan dengan mesin dan (3) pembuatan dengan tangan (Aulton, 2007).

10.5.1 Peleburan dan pencetakan

Pada dasarnya pembuatan suppositoria dengan cara ini terdiri dari:

- Peleburan basis
- Penambahan bahan obat
- Penuangan bahan yang telah dilelehkan
- Proses pengerasan suppositoria
- Pelepasan suppositoria dari cetakan.

Atau dapat juga dilakukan dengan metoda '*Double casting*' yaitu dengan cara dua kali proses pelelehan dari campuran basis dan bahan obat. Metoda ini dilakukan apabila tidak diketahui densiti faktor atau bilangan pengganti bahan obat dengan basis yang akan digunakan.

Metoda ini dapat dilakukan dengan cara:

- Hitung dan siapkan basis dan bahan aktif yang akan digunakan.
- Bahan aktif ditriturat terlebih dahulu.
- Sediakan cetakan suppositoria dengan memberikan lubrikan yang sesuai terlebih dahulu.
- Campurkan seluruh bahan aktif dengan sebagian basis suppositoria (sepertiga bagian), dan lelehkan.
- Tuangkan seluruh campuran ke dalam seluruh cetakan yang akan digunakan (isi masing-masing cetakan sepertiga atau setengah).
- Tambahkan sehingga penuh dan sedikit berlebih cetakan yang telah terisi tadi dengan sisa basis suppositoria.
- Biarkan dingin dan mengeras.
- Potong dan ratakan kelebihan basis yang telah mengeras.
- Keluarkan suppositoria dari cetakan, kumpulkan dan masukkan dalam wadah untuk dilelehkan kembali.
- Setelah itu tuang kembali ke dalam cetakan tadi yang telah dibersihkan dan diberi lubrikan.
- Biarkan dingin dan mengeras.

10.5.2 Pengempaan dengan mesin

Proses ini dimulai dengan pencampuran semua bahan suppositoria sehingga menjadi bentuk seperti pasta, dan kemudian dilanjutkan dengan pengempaan dengan menggunakan mesin.

Dalam pembuatan dalam jumlah yang besar, pencampuran dapat dilakukan dalam mixer secara mekanik, sebuah vesel pencampur yang hangat.

10.5.3 Pembuatan dengan tangan

Pembuatan suppositoria dengan cara ini memerlukan keahlian dalam mempersiapkannya. Setelah seluruh bahan disediakan, kemudian dicampur homogen, dilanjutkan dengan penggilingan secara cepat membentuk silinder kemudian dipotong sesuai dengan berat dan ukuran yang ditentukan.

10.6 Evaluasi Sediaan Suppositoria

Setelah selesai suppositoria perlu diperiksa apakah memenuhi persyaratan yang ada. Pemeriksaan atau evaluasi perlu dilakukan terhadap sediaan suppositoria seperti:

1. Penampilan
Seluruh suppositoria harus memiliki bentuk dan ukuran yang sama dan diperiksa bau, warna, dan keadaan permukaannya.
2. Keseragaman bobot
Suppositoria ditimbang sebanyak 10 buah, diambil secara acak. Lalu ditentukan bobot rata-ratanya. Persyaratan tidak boleh lebih dari 2 suppositoria yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 5% dan 10 % berdasarkan bobot rata-ratanya.
3. Kekuatan mekanis suppositoria (*Mechanical strength test*)
Merupakan tes untuk mengetahui kemampuan suppositoria menahan atau menanggung gaya atau tekanan mekanis tanpa mengalami deformasi atau kerusakan. Suppositoria dapat diklasifikasikan sebagai rapuh atau elastis dengan mengevaluasi gaya mekanis yang diperlukan untuk memecahkannya. Uji ini menggunakan pengukuran massa (dalam kilogram) yang dapat ditahan oleh suatu suppositoria tanpa patah. Hasil yang baik adalah tekanan minimal 1,8–2 kg.
4. Waktu pencairan atau melunak (*Liquefaction time*)
Merupakan waktu tertentu yang membuat suppositoria untuk meleleh seluruhnya. Test ini menunjukkan tingkat kekerasan basis suppositoria.

5. Disintegrasi

Merupakan waktu yang diperlukan suppositoria untuk melarut dalam cairan badan, yaitu mengukur kecepatan pelepasan obat dari suppositoria. Lipofilik suppositoria di uji dengan menggunakan alat sel dialisis, sedangkan suppositoria dengan basis larut air menggunakan alat uji disolusi USP yang dilengkapi keranjang dengan pedel berputar. Proses disintegrasi ini dianggap selesai apabila sediaan suppositoria benar-benar telah larut/komponen benar-benar telah tersebar merata atau suppositoria telah melunak.

Waktu yang diperlukan untuk proses disintegrasi adalah tidak lebih dari 30 menit untuk suppositoria dengan basis lemak dan tidak lebih dari 60 menit untuk suppositoria dengan basis larut air

6. Kandungan bahan aktif

Uji dilakukan terhadap 10 suppositoria dengan menggunakan alat yang sesuai dengan metoda untuk analisis, dan masing-masing suppositoria harus mengandung jumlah bahan aktif yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V & Ansel, H. C. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 10. USA: Lippincott William & Wilkins.
- Anonym. 2020. *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel, H.C. Allen L.V. & Popovich N.G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ed 7. Lippincott William & Wilkins.
- Aulton, M. E. 2007. *Aulton's Pharmaceuticals the Design and Manufacture of Medicines*. Ed 3. Churchill Livingstone Elsevier.
- Jones, D. 2008. *Pharmaceutics – Dosage Form and Design*. USA: Pharmaceutical Press.
- Lachman, L. Lieberman, H. A. & Kanig, J. L. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Edisi 3. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Mahato, R. I. 2007. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*. CRC Press Taylor & Francis Group LLC.
- Rowe, R. C. Sheskey, P. J & Owen, S. C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 5. UK: Pharmaceutical Press.
- Thompson, J. E & Lawrence, W. D. 2004. *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice*. Edisi 2. Lippincott William & Wilkins.
- Winfield, A. J & Richards, R. M. E. 2000. *Pharmaceutical Practice*. Edisi 2. Churchill Livingstone.
- Aman K., Arindam K., & Ujwal H. 2023. *Modern Aspects of Suppositories: A Review*. European Journal of Pharmaceutical Research. DOI: 10.24018. Vol 3. Issue 4. August 2023.

BAB 11

FORMULASI SEDIAAN AEROSOL

Oleh Rahmayulis

11.1 Pendahuluan

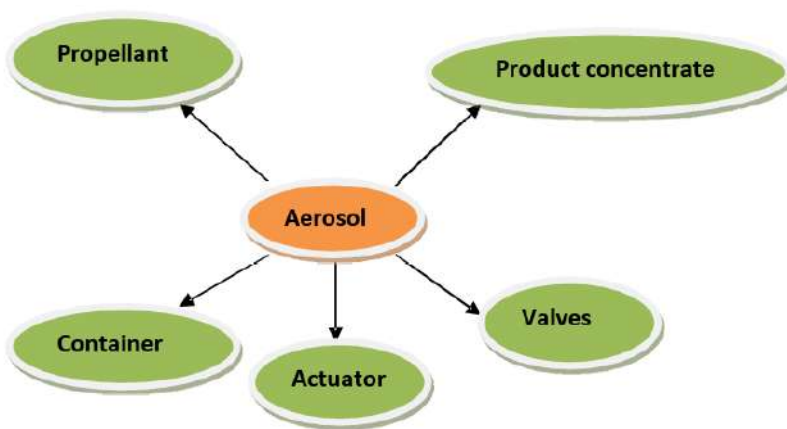
Dalam beberapa tahun terakhir, bentuk sediaan farmasi seperti aerosol, telah menyumbang beragam aplikasi canggih, karena pertumbuhan teknologinya yang cepat, yang pada gilirannya menciptakan minat besar dalam penghantaran obat inhalasi untuk mengobati penyakit paru dan non paru (Dolovich and Dhand, 2011). Istilah “aerosol” umumnya disebut sebagai system bertekanan yang melepaskan secara kontinu atau terukur dosis semprotan kabut halus melalui aktivasi system katub yang sesuai. Aerosol juga dapat digambarkan sebagai bentuk sediaan yang mengandung bahan aktif farmasi (API), yang dilarutkan atau tersebar dalam propelan di dalam wadah bertekanan (Dep *et al*, 2020).

Aerosol disiapkan untuk berbagai keperluan seperti penerapan bahan aktif pada kulit untuk efek topical, ke paru-paru seperti aerosol inhalasi, ke mulut seperti aerosol lingual dan ke hidung dalam bentuk aerosol hidung untuk memberikan efek lokal (Dep *et al*, 2020). Keuntungan utama aerosol farmasi diamati dari kemampuannya untuk menawarkan efek lokal dengan menghantarkan sejumlah kecil partikel obat aerosol ke lokasi yaitu langsung menuju permukaan saluran udara dan menghasilkan respons klinis yang cepat (Dolovich and Dhand, 2011). Paru-paru dianggap sebagai salah satu tempat pilihan ideal untuk penghantaran formulasi yang ditargetkan karena luas permukaan

yang sangat besar dan kemungkinan tinggi penyerapan obat, pada saat yang sama tidak perlu disebutkan peran penting yang ditawarkan oleh selaput lendir tipis dan suplai darah tinggi. Karena rute pemberian ini dikenal non invasive. Bersama dengan kemampuan untuk menghindari metabolisme first-pass hati, telah mendapatkan banyak perhatian terhadap pengembangan obat-obatan inhalasi untuk pengobatan berbagai kondisi paru (Dep *et al*, 2020). Keuntungan yang dapat disesuaikan diperoleh dengan menggunakan system penghantaran obat paru, apalagi aerosol telah terbukti menawarkan aplikasi langsung obat-obatan ke paru-paru, karena memfasilitasi pengobatan kondisi pernafasan, seperti hipertensi arteri paru (PAH), dimana sejumlah obat yang sedikit diperlukan untuk memberikan respons yang diinginkan dibandingkan dengan rute pemberian lainnya (Dep *et al*, 2020). Dalam bab ini akan dibahas beberapa hal mengenai formulasi dan komponen aerosol farmasi.

11.2 Aerosol

Aerosol adalah system penghantaran obat yang kompleks, terdiri dari konsentrat, katup, aktuator, wadah, dan propelan. Parameter yang bisa mempengaruhi karakteristik fisik aerosol (misalnya ukuran tetesan, struktur busa) meliputi bahan formulasi, kekentalan dan tegangan permukaan dari formulasi, desain katup, dimensi serta bentuk aktuator orifice (Kulkarni and Saw, 2016)



Gambar 11. 1. Komponen Aerosol

11.2.1 Konsentrat Produk

Formulasi aerosol terdiri dari dua komponen yaitu konsentrat produk dan propelan. Konsentrat produk adalah obat aktif yang dikombinasikan dengan bahan tambahan atau kosolven yang dibutuhkan untuk membuat produk menjadi stabil dan berkhasiat. Propelan memberikan kekuatan untuk mengeluarkan konsentrat produk dari wadah, dan bertanggung jawab untuk mengirimkan formulasi dalam bentuk yang tepat (yaitu semprotan, busa). Beberapa propelan juga bisa bertindak sebagai pelarut untuk konsentrat (Kulkarni and Saw, 2016). Konsentrat produk bisa berupa air atau berbasis pelarut, dan berbentuk larutan, suspensi atau semipadat (misalnya emulsi) (Kulkarni and Saw, 2016).

- Berbasis air : produk berbasis air biasanya diisi fenolik, uretan atau kaleng berlapis epoksi. Ketika propelan berbasis air diisi ke dalam kaleng yang tidak bergaris, diperlukan inhibitor korosi yang efektif dalam formulasi. Propelan yang biasa digunakan untuk produk berair adalah hidrokarbon, campuran hidrokarbon, dimetil eter, hidrofluorokarbon (HFC) dan nitrogen. Satu-satunya propelan yang biasanya tidak digunakan

dengan formulasi berbasis air adalah karbon dioksida. Dalam media berair, propelan ini akan membentuk asam karbonat, menyebabkan potensi masalah korosi wadah dan masalah stabilitas produk terkait pH. Bahan khas yang digunakan dalam formulasi berair termasuk inhibitor korosi, antioksidan dan bioksida (Kulkarni and Saw, 2016). Konsentrat produk yang berbasis air atau pelarut terdiri dari larutan bahan aktif yang dilarutkan langsung dalam propelan gas cair atau dalam campuran pelarut dan propelan. Produk-produk ini umumnya dikeluarkan sebagai semprotan yang membentuk tetesan yang cukup kecil (sekitar 0,5-1,0 μm) hingga yang cukup besar (sekitar 50-100 μm), tergantung pada karakteristik katup dan sifat serta jumlahnya dari propelan (Sciarra,1974).

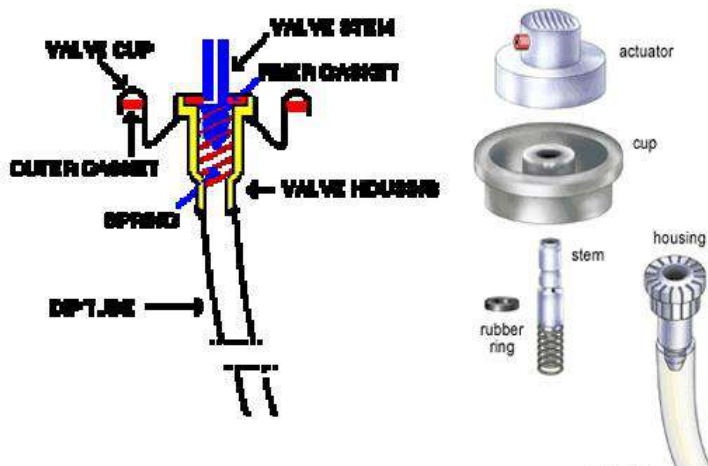
- Berbasis pelarut : wadah tanpa garis biasanya digunakan untuk formulasi berbasis pelarut, karena sebagian besar pelarut akan berinteraksi dengan atau melarutkan pernis internal kaleng. Jika kadar air konsentrat lebih besar dari 0,1%, maka diperlukan inhibitor korosi. Propelan yang biasanya digunakan untuk formulasi berbasis pelarut adalah hidrokarbon, campuran hidrokarbon, HFC, dimetil eter, karbon dioksida dan nitrogen.
- Aerosol larutan : sistem dua fase yang terdiri dari konsentrat produk dalam propelan, campuran propelan, atau campuran propelan dan pelarut. Karena banyak campuran propelan atau propelan-pelarut nonpolar, aerosol larutan cenderung menjadi pelarut yang buruk untuk konsentrat produk. Etanol adalah produk yang paling umum digunakan. Propilen glikol, dipropilen glikol, etil asetat, heksilenglikol, dan aseton juga telah digunakan.
- Aerosol suspensi : terdiri dari konsentrat produk yang tidak larut dalam campuran propelan atau propelan-pelarut, atau ketika penggunaan pelarut tidak diinginkan. Obat antiasthmatic, steroid dan antibiotik adalah contoh produk aerosol suspensi. Ketika katup digerakkan, formulasi suspensi dikeluarkan sebagai aerosol dan propelan dengan cepat menguap meninggalkan dispersi halus konsentrat produk. Masalah formulasi yang tidak diatasi dengan aerosol suspensi meliputi: (1) mengontrol ukuran partikel aerosol yang terdispersi; (2)

aglomerasi dan pertumbuhan ukuran partikel yang menyebabkan penyumbatan katup; dan (3) kadar air bahan formulasi. Pelumas surfaktan digunakan untuk mengatasi kesulitan aglomerasi ukuran partikel, pertumbuhan partikel dan masalah penyumbatan (Kulkarni and Saw, 2016). Suspensi terdiri dari dispersi atau suspensi bahan aktif dalam campuran propelan, pelarut, dan zat pendispersi yang sesuai. Produk-produk ini juga tersebar sebagai semprotan halus dengan berbagai tingkat kebasahan, tergantung pada pelarut dan propelan yang digunakan (Sciarra,1974).

- Formulasi semisolid umumnya tersebar dalam keadaan aslinya, dengan pengecualian beberapa gel postfoaming yang lebih baru (Sciarra,1974). Aerosol emulsi : konsentrat produk terdiri dari bahan aktif, penghantar berair dan atau tidak berair, dan surfaktan. Tergantung pada komponennya, produk yang dikeluarkan dapat membentuk busa yang stabil (misalnya, krim cukur) atau busa pemecah cepat. Busa diproduksi ketika propelan berada dalam fase internal emulsi (Kulkarni and Saw, 2016). Emulsi dapat dikeluarkan baik sebagai busa atau semprotan, tergantung pada formulasi spesifik. Umumnya, emulsi jenis air dalam minyak (propelan dalam fase minyak) dikeluarkan sebagai tetesan halus, sementara jenis minyak dalam air dikeluarkan sebagai busa. Stabilitas busa dapat sangat bervariasi, dari sangat kaku hingga cepat pecah (Sciarra,1974).

11.2.2 Katup

Katup memberikan obat dalam bentuk yang diinginkan dan mengatur aliran konsentrat produk dari wadah. Katup harus bisa menahan tekanan oleh konsentrat produk dan wadah serta harus tahan korosi. Dua jenis katup yang tersedia adalah katup semprot kontinu dan katup kerja. Klasifikasi komponen katup aerosol diberikan pada gambar 14.1 dibawah ini (Sunita, 2012)



Gambar 11. 2. Komponen Katup Aerosol

(Sunita,2012)

Keterangan gambar komponen katup aerosol :

1. Steam

Aktuator ini didukung oleh steam dan formulasi dikirimkan dalam bentuk yang tepat ke ruang aktuator oleh steam. Steam terbuat dari nilon, derlin, kuningan dan stainless steel.

2. Gasket

Batang dan klep ditempatkan erat pada tempatnya oleh gasket dan kebocoran formulasi dicegah dengan gasket. Gasket ini terbuat dari karet Buna N dan neoprene.

3. Spring

Gasket dipegang ditempatnya pada spring dan juga membantu menjaga katup dalam posisi tertutup saat tekanan dilepaskan saat aktivasi formulasi.

4. Mounting Cup atau Ferrule

Mouning cup atau ferrule umumnya terbuat dari aliminium yang berfungsi untuk menempatkan katup pada posisinya dan menempel pada wadah aerosol. Bagian bawah mounting cup

atau ferrule terpapar pada isi sehingga tidak menimbulkan interaksi. Mounting cup atau ferrule dilapisi dengan bahan inert seperti pelapis vinil karena mencegah adanya interaksi dengan kandungan korosi dari uminium.

5. Housing atau Valve Body

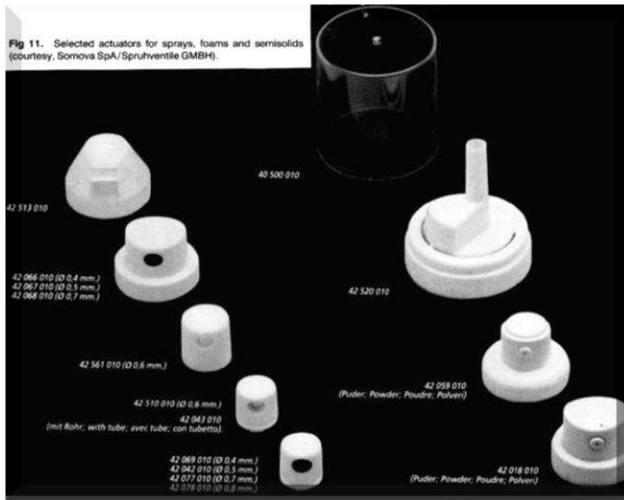
Housing atau katup yang terletak tepat di bawah mounting cup atau ferrule terdiri dari nilon atau deldrin, bekerja untuk menghubungkan tabung celup, steam dan aktuator. Tingkat penghantaran produk dan bentuk yang diinginkan dimana produk dipancarkan ditentukan oleh orificemnya.

6. Dip Tube

Tabung celup terbuat dari polietilena atau polipropilena yang memanjang dari badan perumahan atau badan katup ke dalam konsentrat produk bekerja untuk membawa formulasi dari wadah ke katup. Diameter dalam dari tabung celup tergantung pada viscositas formulasi. Untuk larutan yang kurang kental, diameter dalam berkisar dari 0,12 inci sampai 0,125 inci. Sementara untuk larutan kental, diameter dalam sebesar 0,195 inci (Sunita, 2012).

11.2.3 Aktuator

Aktuator adalah tombol yang pengguna tekan untuk mengaktifkan rakitan katup dan mengontrol pembukaan dan penutupan katup, juga mengarahkan semprotan ke area yang diinginkan. Aktuator berisi lubang dengan ukuran dan bentuk yang bervariasi serta ruang ekspansi yang menentukan jenis dan jumlah propelan yang digunakan, rancangan aktuator dan karakteristik fisik dari konsentrat produk yang dipancarkan dalam bentuk semprotan atau busa, terutama dalam keudahan penghirupan aerosol di mana perlu untuk mengontrol ukuran partikel yang tepat dari konsentrat produk. Jenis aktuator dapat dilihat pada gambar di bawah ini (Sunita, 2012) :



Gambar 11. 3. Aktuator untuk semprotan, busa dan semipadat

Parameter yang bisa mempengaruhi karakteristik fisik aerosol (misalnya, ukuran tetesan, struktur busa) meliputi :

- Formulasi bahan
- Kekentalan dan tegangan permukaan dari formulasi
- Desain katup
- Dimensi serta bentuk actuator orifice.

Saat memformulasikan produk aerosol, seluruh paket harus dipertimbangkan (Kulkarni and Saw, 2016).

11.2.4 Wadah

Wadah aerosol umumnya terbuat dari kaca, logam (misalnya timah berlapis baja, aluminium, stainless steel) dan plastik. Bahan wadah aerosol yang akan dipilih harus mampu menahan tekanan tinggi. Dengan demikian wadah aerosol harus menahan tekanan setinggi 140 sampai 180 psig (pound per sq inci gauge) pada suhu 130°F. Selain itu, biaya, kompatibilitas bahan dengan formulasi juga harus dipertimbangkan (Sunita, 2012).

1. Kaca

Salah satu bahannya adalah kaca, yang kerapuhannya membatasi penggunaannya dalam wadah aerosol. Wadah kaca digunakan dalam tekanan rendah dengan jumlah propelan rendah, seperti tekanan kurang dari 25 psig dan kandungan propelan kurang dari 15 %. Untuk melindungi wadah kaca akibat kerusakan karena tekanan tinggi, dilapisi dengan lapisan plastik dalam dua lapisan. Resin epoksi dan vinil dapat digunakan sebagai pelapis. Resin vinyl tidak tahan terhadap suhu uap tinggi sekitar 200°F. Tapi cocok untuk produk berbasis air dengan pH rendah (Sunita, 2012)

2. Logam (Timah Baja)

Menyediakan wadah aerosol yang ringan dan murah. Kedua sisi wadah dilapisi dengan pelat baja sehingga bisa melindungi bagian dalam wadah dari korosi dan juga untuk mencegah interaksi antara timah dan formulasi. Lapisan oleoresin, fenolik, vinil atau epoksi digunakan sebagai bahan pelapis. Tangki baja berlapis timah digunakan dalam aerosol topikal (Sunita, 2012)

3. Aluminium

Wadah aluminium ringan dan kurang rentan terhadap korosi dibanding logam lainnya. Aluminium digunakan pada kebanyakan inhaler dosis terukur (MDI) dan aerosol topikal. Epoxy, vinil atau pelapis resin fenolat ditambahkan pada container aluminium untuk mengurangi interaksi antara aluminium dan formulasi. Wadah aerosol yang diproduksi dengan proses ekstruksi memiliki dampak keamanan lebih besar terhadap kebocoran, ketidakcocokan dan korosi. Wadah itu sendiri tersedia dalam ukuran mulai dari 10 mL sampai lebih dari 1.000 mL (Sunita, 2012).

4. Stainless Steel

Karena kuat dan tahan terhadap korosi, tidak ada lapisan yang dibutuhkan. Jyga bisa menahan tekanan tinggi. Kelemahannya adalah kemahalan yang membatasi ukurannya pada wadah berukuran kecil (Sunita, 2012).

5. Plastik

Karena plastic sangat permeable terhadap uap dan udara seperti oksigen, maka interaksi dengan formula dapat terjadi dan juga menyebabkan degradasi oksidatif formulasi. Wadah Polyethylene tetra phthalate (PET) seperti yang digunakan untuk beberapa produk non farmasi (Sunita, 2012)

Pembatasan tekanan wadah aerosol diberikan pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 11. 1. Keterbatasan Tekanan Wadah Aerosol

Material Wadah	Tekanan Maksimum (psig)	Temperatur (°F)
Kaca tanpa lapis	< 18	70
Kaca berlapis	< 25	70
Plastik	< 25	70
Aluminium	180	130
Baja tahan karat	180	130
Baja berlapis timah	180	130

11.2.5 Propelan

Propelan memberikan kekuatan untuk mengeluarkan konsentrat produk dari wadah, dan bertanggung jawab menghantarkan formulasi dalam bentuk yang tepat (yaitu semprotan, busa). Propelan yang biasa digunakan dalam aerosol farmasi mencakup :

1. Gas yang dicairkan
CFC, hidrokarbon, hidroklorofluorokarbon (HCFC) dan HPC
2. Gas Terkompresi
Nitrogen, nitrous oxide dan karbon dioksida (Kulkarni and Saw, 2016).

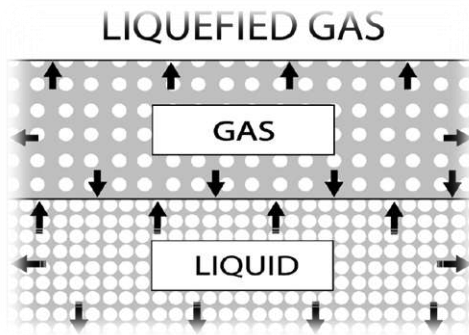
Gas yang Dicairkan

Bila propelan gas cair tertutup dalam wadah aerosol dengan konsentrat produk, suatu kesetimbangan terbentuk antara propelan yang tetap dicairkan dan bagian yang menguap menempati ruang kepala bagian wadah. Bila katup tabung aerosol digerakkan, tekanan memaksa fasa cair ke atas tabung celup dan keluar dari wadah. Ketika propelan mencapai udara, propelan menguap karena penurunan tekanan dan membuat produk terkonsentrasi sebagai tetesan cairan di udara atau partikel kering. Karena cairan (konsentrat ditambah propelan) dikeluarkan dari wadah, kesetimbangan antara fase cair dan uap propelan cepat terbentuk Kembali. Penguapan propelan cair ini menyebabkan produk menjadi dingin (karena panas laten penguapan propelan cair), mengakibatkan penurunan tekanan yang sangat kecil dalam wadah. Karena turunnya tekanan kecil, produk ini dilepaskan dengan kecepatan dan dorongan yang sama. Suhu produk (dan tekanan uap) dengan cepat Kembali ke kondisi normal begitu katup dilepaskan (Kulkarni and Saw, 2016).

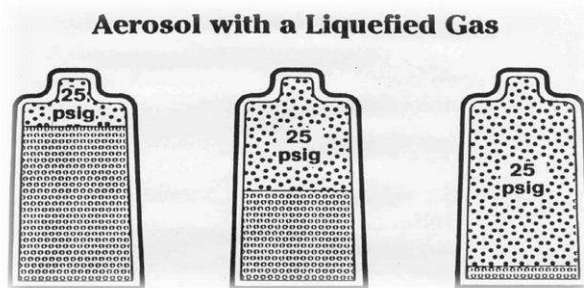
Karakteristik aerosol adalah densitas dari sistem propelan :

- Klorofluorokarbon, HCFC, dan HFC lebih padat daripada air, dan akan berada di dasar wadah
- Hidrokarbon kurang padat daripada air, dan akan berada pada lapisan atas berair.

Panjangnya tabung celup harus memperhitungkan konsentrasi dan propelan yang berada di dalam kaleng, misalnya : dengan propelan hidrokarbon, tabung celup dapat menyebar melalui propelan cair ke bagian bawah wadahnya (Kulkarni and Saw, 2016).



Gambar 11. 4. Ilustrasi Gas yang Dicairkan



Gambar 11. 5. Aerosol dengan gas yang dicairkan (Tekanan tetap sampai aerosol habis)

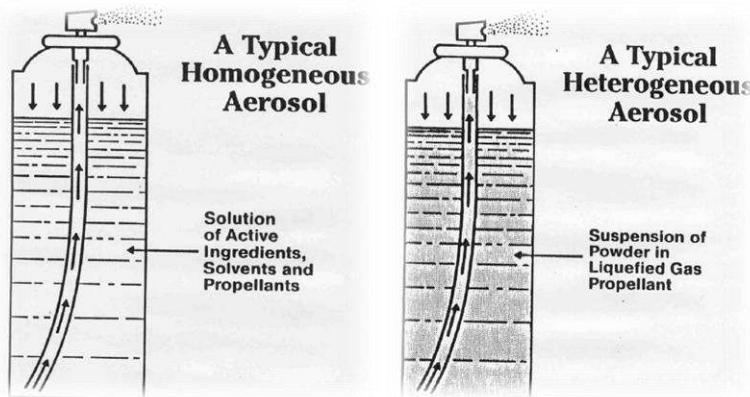
Sistem homogen dan heterogen dapat diformulasikan ketika gas cair digunakan sebagai propelan.

- Sistem Homogen (Dua Fasa)

Terbentuk saat konsentrat produk dilarutkan atau didispersi dalam propelan cair (campuran pelarut propelan). Propelan itu ada, baik dalam fasa cair dan fasa uap. Bila katup aerosol digerakkan, beberapa propelan cair (campuran pelarut propelan) yang mengandung konsentrat produk dikeluarkan dari wadah. Aerosol dirancang untuk menghasilkan kabut halus atau semprotan basa. Sistem dua fasa biasanya digunakan untuk memformulasikan aerosol untuk inhalasi atau aplikasi hidung.

- Sistem Heterogen (Tiga Fasa)

Terdiri dari propelan cair tak bercampur air, cairan bercampur propelan (biasanya air) yang mengandung konsentrat produk dan fasa uap. Bila katup aerosol digerakkan, tekanan fasa uap menyebabkan fasa cair naik di tabung celup dan dikeluarkan dari wadah. Bila beberapa propelan cair dicampur ke dalam fasa berair yang dikeluarkan, propelan evaporating menghasilkan gelembung dalam formulasi, menghasilkan produk busa. Dengan jenis formulasi ini, wadah harus segera diguncang sebelum digunakan.

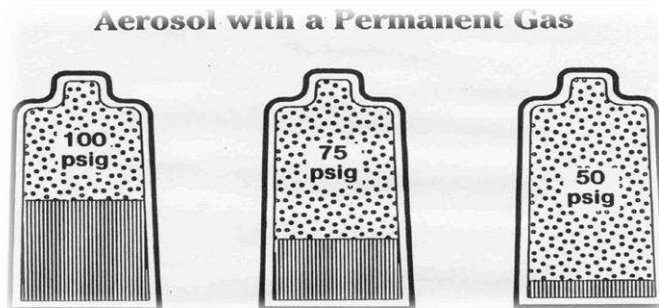


Gambar 14.5 Sistem Aerosol Homogen dan Heterogen (Anonim)

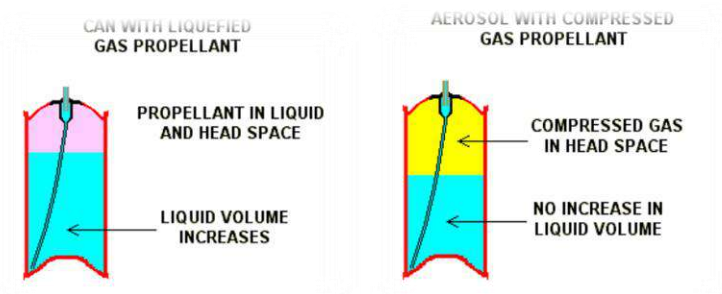
Gas Terkompresi

Dalam kasus propelan gas terkompresi, tekanan gas yang dikompresi diruang kepala wadah aerosol mengeluarkan konsentrat produk, pada dasarnya bentuknya sama seperti yang ditempatkan ke dalam wadah. Tidak seperti aerosol yang mengandung propelan gas cair, tidak ada reservoir propelan. Akibatnya, diperlukan tekanan gas yang lebih tinggi untuk aerosol yang menggunakan gas terkompresi dan tekanan di dalam aerosol berkurang saat produk digunakan.

Gas nitrogen (N_2), nitrous oxide (N_2O), dan karbon dioksida (CO_2) telah digunakan sebagai propelan aerosol untuk produk yang disalurkan seperti kabut halus, busa, atau semipadat termasuk produk makanan, krim gigi, sediaan rambut dan salep. Karena rasio ekspansi yang rendah, semprotannya cukup basah, dan busa tidak stabil seperti yang dihasilkan oleh propelan gas cair.



Gambar 11. 6. Aerosol dengan gas yang terkompresi (Tekanan berkurang saat aerosol habis)



Gambar 11. 7. Gambaran gas propelan yang dicairkan dan gas yang terkompresi di dalam tabung aerosol

Penandaan Numerik Propelan Hidrokarbon Berfluorinasi.

Penunjukan numerik untuk propelan hidrokarbon berfluorinasi telah dirancang sedemikian rupa sehingga struktur kimia senyawa bisa jadi ditentukan dari nomor.

- Angka di ujung kanan – jumlah atom fluorin
- Digit kedua dari kanan – (jumlah atom hydrogen) ditambah 1
- Digit ketiga dari kanan – (jumlah atom karbon) dikurangi 1. Jika digit ketiga adalah "0", maka angka tersebut dihilangkan dan angka dua digit digunakan

- Huruf kapital “C” digunakan sebelum angka untuk menunjukkan sifat siklik suatu senyawa.
- Huruf-huruf kecil setelah angka digunakan untuk menunjukkan penurunan simetri senyawa isomer. Senyawa yang paling simetris diberi nomor yang ditunjuk dan semua isomer lainnya diberi huruf (yaitu, a, b, dll) dalam urutan simetri menurun.
- Jumlah atom klorin dalam molekul dapat ditentukan dengan mengurangi jumlah atom hydrogen dan fluor dari jumlah total atom yang diperlukan untuk menjenuhkan senyawa.
- Digit ke 4 dari belakang menunjukkan ikatan rangkap.

a. Propelan Chlorofluorocarbon (CFC)

Contoh propelan CFC adalah :

- Trichlorofluoromethane (CCl_3F ; Propelan 11)
- Dichlorodifluorometana (CCl_2F_2 ; Propelan 12)
- 2-dichloro-1,1,2,2-tetrafluoroetana ($\text{ClF}_2\text{C}-\text{CClF}_2$; Propelan 114)

Propelan ini berupa gas pada suhu kamar, dapat dicairkan dengan pendinginan di bawah titik didihnya atau dengan menekan pada suhu kamar. Gas cair ini juga memiliki rasio ekspansi yang sangat besar dibandingkan dengan gas terkompresi (misalnya : nitrogen, karbon dioksida). Selama bertahun-tahun propelan CFC banyak digunakan dalam produk aerosol. Namun, karena propelan CFC berperan dalam menipiskan lapisan ozon di atmosfer, penggunaan propelan CFC kini dibatasi pada penggunaan aerosol dalam perawatan asma dan penyakit paru obstruktif kronik. Propelan 11, 12 dan 114 adalah pilihan untuk aerosol oral, nasal dan inhalasi karena toksisitas dan radang yang relatif rendah.

b. Propelan Hydrochlorofluorocarbon (HCFC) dan Hydrofluorocarbon (HFC).

Propelan HCFC dan HFC rusak di atmosfer pada tingkat yang lebih cepat daripada CFC, menghasilkan efek deplesi ozon yang lebih rendah.

Contoh propelan HCFC dan HFC adalah :

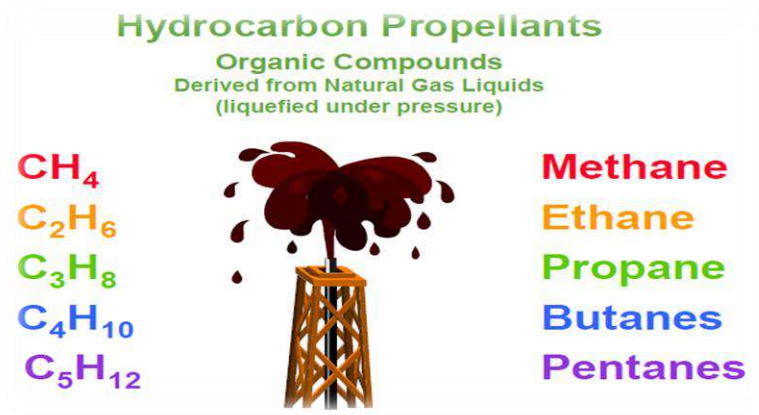
- Chlorofluorometana (CHClF_2 ; Propelan 22)
- 1,1,1,2-tetrafluoroetana ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$; Propelan 134a)
- 1-Chloro-1,1-difluoroetana (CH_3CClF_2 ; Propelan 142b)
- 1,1-difluoroetana (CH_3CHF_2 ; Propelan 152a)
- 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropana ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$; Propelan 227)

Propelan 22, 142b, dan 152a digunakan dalam obat-obatan topical. Tiga propelan ini memiliki kemampuan miscibility yang baik dengan air, yang membuat mereka lebih banyak digunakan sebagai pelarut dibandingkan propelan lainnya. Obat-obatan aerosol seperti inhaler asma menggunakan propelan HFC 134a, 227 atau kombinasi diantara dua.

c. Propelan Hidrokarbon

Propelan hidrokarbon digunakan dalam aerosolfarmasi topical karena penerimaan lingkungan, toksisitas rendah, dan kurang reaktif. Propelan hidrokarbon berguna dalam Sistem aerosol tiga fasa (dua lapisan) karena tidak bercampur dengan air dan memiliki kerapatan kurang dari 1. Hidrokarbon tetap berada di atas lapisan berair, dan memberi kekuatan untuk mengeluarkan isi dari wadah. Karena tidak mengandung halogen, hidrolisis tidak terjadi sehingga menjadi propelan yang baik untuk aerosol berbasis air. Kekurangannya adalah bahwa propelan hidrokarbon mudah terbakar dan bisa meledak. Propana (C_3H_8 ; Propelan A-108), butana (C_4H_{10} ; Propelan A-17), dan isobutana (C_4H_{10} ; Propelan A-31) adalah hidrokarbon yang paling umum digunakan. Propelan A-31 digunakan sendiri, sebagai campuran, atau dicampur dengan gas lainnya untuk

mendapatkanteakanan uap, kerapatan, dan derajat mudah terbakar.



Gambar 11. 8. Propelan Hidrokarbon dihasilkan dari gas alam

11.3 Pengisian Aerosol

Pengisian produk aerosol ke dalam wadah dengan dua metode:

1. Metode pengisian dingin : Dua metode yang terlibat, yaitu :
 - Metode pertama : konsentrat produk didinginkan sampai suhu 30-40°F. Konsentrat produk dingin ditambahkan ke wadah aerosol dingin. Propelan dingin ditambahkan melalui katup inlet yang ada di bawah sisi katup wadah aerosol.
 - Metode kedua : konsentrat produk dan propelan didinginkan 30-40°F, kemudian campuran ditambahkan ke wadah dingin.

Pada kedua metode tersebut, setelah wadah aerosol terisi, katup dipasang pada tempatnya dan wadah aerosol yang diisi dilewatkan melalui water bath di mana isi kontainer dipanaskan sampai 130°F untuk menguji kebocoran dan kekuatan.

Kemudian wadahnya kering di udara, ditutup dan diberi label. Metode pengisian dingin sangat menguntungkan untuk pengisian tekanan pada katup mering wadahnya yang mengandung aerosol.

2. Metode pengisian tekanan : Konsentrat produk diisi ke wadah aerosol melalui buret pengisian tekanan bahan pada suhu kamar. Propelan ditambahkan melalui katup masuk yang terletak di dasar katup atau di bawah katup setelah katup dikerutkan. Aliran propelan ke wadah aerosol berlanjut sampai tekanan propelan yang diisi menjadi sama dengan tekanan di dalam wadah. Wadah aerosol ditutup dan diberi label.

Metode pengisian tekanan memiliki kelebihan daripada metode pengisian dingin, antara lain:

- Emulsi, suspensi tidak stabil pada suhu yang sangat rendah. Jadi metode pengisian tekanan adalah metode yang disukai daripada metode pengisian dingin.
- Tidak adanya kelembaban mengurangi kemungkinan kontaminasi.
- Tingkat produksi tinggi
- Kemungkinan hilangnya propelan rendah.

Metode pengisian tekanan lebih menonjol daripada metode pengisian dingin, karena sebagian besar formula tidak dapat didinginkan sampai suhu yang sangat rendah.

11.4 Efek Formulasi Aerosol

Dengan sistem aerosol dua fasa (larutan), penambahan cosolvent ke formulasi (seperti etanol dan gliserin) akan menghasilkan tetapan aerosol yang lebih besar. Pelumas seperti isopropil miristat dan minyak mineral ringan, dan surfaktan seperti sorbitan trioleat, asam olet dan lesitin telah digunakan untuk mengontrol aglomerasi dan pertumbuhan ukuran partikel, yang

pada gilirannya dapat menyebabkan masalah katup aerosol menyumbat.

11.5 Prinsip Pelepasan Produk Konsentrat dari Wadah

Campuran propelan atau propelan ada dalam ekuilibrium dengan konsentrat produk dalam wadah aerosol tertutup. Bahan propelan yang dicairkan menguap dan menempati bagian atas wadah aerosol. Propelan cair ada dalam ekuilibrium dengan propelan fasa uap dalam wadah aerosol. Tekanan konstan dipertahankan dalam wadah aerosol. Oleh karena itu, disebut sebagai wadah aerosol bertekanan. Tekanan yang diberikan oleh propelan disebut sebagai tekanan uap, diukur dalam psig ; adalah karakteristik propelan spesifik. Setelah aktuasi katup, tekanan yang diberikan oleh propelan didistribusikan secara merata ke semua arah dalam wadah aerosol, memaksa produk berkonsentrasi ke tabung celup dan keluar dari wadah aerosol. Karena tekanan uap propelan diudara lebih rendah daripada wadah aerosol, maka propelan tersebut menguap saat mencapai udara dan konsentrat produk mengering seperti partikel kering.

11.6 Keunggulan Aerosol

Keunggulan aerosol adalah sebagai berikut: sensitivitas obat terhadap efek oksigen atau kelembaban terlindungi dan stabilitas ditingkatkan, obat bisa langsung diaplikasikan ke daerah yang terkena, pemberian obat dengan aerosol adalah proses yang cepat, melindungi obat dari degradasi saluran gastrointestinal, metabolisme lewat hati hepatik dapat dihindari, aerosol digunakan untuk aplikasi sistemik dan lokal, mudah diterapkan dan dosis obat steril disalurkan serta dapat mencegah kontaminasi obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 'An Introduction to Aerosol Propellants'
- Deb, Pran Kishore (2020). *Drug Delivery System "Aerosols in pharmaceutical product development"*, (), 521-577.
Doi:10.1016/B978-0-12-814487-9.00011-9
- Lahkar Sunita (2012) 'International Research journal of Pharmacy', 3(9), pp. 68-75
- Myrna B Dolovich; Rajiv Dhand (2011). Aerosol drug delivery; developments in device design and clinical use. *Lancet* 377 (9770), 1032 1045. doi:10.1016/s0140-6736(10)60926-9
- Sciarra, J. J. (1974) 'and the pharmacist', *Journal of the American Pharmaceutical Association: Practical Pharmacy Edition*. Elsevier Masson SAS, 19(11), pp. 672-674.
doi:10.1016/S0095-9561(15)30124-9
- Sunita, L. (2012) 'International research journal of pharmacy', 3(9), pp. 68-75.

BIODATA PENULIS



Hariyadi Dharmawan Syahputra, M. Farm., apt.

Dosen Pendidikan Farmasi
Program Studi Sarjana Farmasi Klinis
Universitas Prima Indonesia

Penulis lahir di Kisaran, Kabupaten Asahan tanggal 18 Juli 1994. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi Klinis, Universitas Prima Indonesia. 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. Istianatus Sunnah, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran

Penulis lahir di Kudus tanggal 29 Oktober 1977. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang, Pendidikan profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia dan melanjutkan S2 di Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis pernah bekerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit sebagai Kepala Bagian Instalasi Farmasi Rawat Inap yang salah satu sebagai apoteker farmasi klinis dalam Handling Sitostatika. Saat ini penulis mengajar dalam bidang peminatan Farmasetika dan Teknologi Farmasi Prodi Farmasi Universitas Ngudi Waluyo Ungaran.

BIODATA PENULIS



apt, Indri Dwi Rahasasti, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi Farmasi
Stikes An Nasher Cirebon

Penulis lahir di Brebes pada tanggal 24 Juni 1985. Telah menyelesaikan pendidikan S1 pada jurusan farmasi pada tahun 2007 dan profesi apoteker pada tahun 2008 di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, kemudian melanjutkan S2 Magister Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Penulis memiliki pengalaman kerja dibidang industri obat pada PT. Sanbe Farma dari tahun 2010-2014 sebagai Supervisor Quality Assurance. Saat ini penulis bekerja sebagai dosen tetap pada Program Studi Farmasi di Stikes An Nasher Cirebon.

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Widyastuti, S.Si., M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia

Penulis lahir di Bukittinggi tanggal 12 April 1975. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker pada Jurusan Farmasi Universitas Andalas, melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi dengan bidang peminatan Teknologi Farmasi di Universitas Andalas, mengikuti Program Doktorat S3 Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Menjadi dosen sejak tahun 2003 dengan mata kuliah yang diampu antara lain Farmasetika, Teknologi Farmasi, Formulasi Sediaan Cair dan Semisolid, Kosmetologi, Sistem Penghantaran Obat dan Farmakokinetika. Tahun 2015 menerima Sertifikasi Dosen pada bidang ilmu Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Sebagai dosen selain mengajar juga membimbing penelitian mahasiswa. Berbagai hasil penelitian yang terkait dengan bidang farmasetika dan kosmetika telah dipublikasikan diberbagai jurnal baik nasional maupun internasional. Memperoleh penghargaan sebagai *Master Agent of Change* GeMa CerMat dari Kementerian Kesehatan RI tahun 2018.

BIODATA PENULIS



Risa Ahdyani, S. Farm., M. Pharm., Sci

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Marabahan tanggal 19 Februari 1993. Penulis merupakan dosen pada Program Studi S1 Farmasi tetap bidang keilmuan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Bidang Teknologi Farmasi di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penulis memiliki minat dalam bidang teknologi farmasi, khususnya nanoteknologi dengan bahan aktif obat sintetis maupun bahan alam. Penulis juga aktif menulis artikel di berbagai jurnal yang diterbitkan baik nasional maupun Internasional. Penulis pernah menulis buku yang berjudul Teknologi Bahan Alam, Sediaan Tablet (Teori dan Aplikasinya), dan Bahan Tambahan Sediaan Farmasi.

BIODATA PENULIS



Dr. Apt. Tommy Julianto, S.Si., M.Sc.

Dosen Jurusan Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis lahir di Pekanbaru, Riau tanggal 3 Juli 1969. Penulis adalah dosen dan menjabat sebagai Ketua Jurusan Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda (IKMB) Batam. Penulis telah menyelesaikan pendidikan S1 dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang dan melanjutkan pendidikan S2 di *School of Pharmaceutical Science*, Universiti Sains Malaysia (USM), Pulau Pinang, Malaysia, dan S3 di Universiti Teknologi Mara (UiTM), Malaysia. Menekuni bidang ilmu kefarmasian Nanoteknologi. Sebagai dosen, dan pernah mengajar di Fakultas Farmasi, UiTM, Malaysia, penulis telah melakukan penelitian di bidang terutama dalam bidang Sediaan Farmasi dan system penghantaran obat Nanoteknologi serta dibidang kosmetik.

BIODATA PENULIS



apt. Habibie Deswilyaz Ghiffari, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda Batam

Penulis lahir di Bukittinggi, Sumatera Barat tanggal 01 Desember 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda, Batam. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Andalas (UNAND) Padang pada tahun 2017 dan menyelesaikan Profesi Apoteker pada tahun 2018 serta menyelesaikan Program Magister Farmasi pada tahun 2020 di UNAND. Penulis menekuni bidang Menulis, Karya Tulis atau Jurnal Ilmiah yang telah diterbitkan bidang Penelitian dan Pengabdian Masyarakat antara lain :

1. Tingkat Kepuasan Pasien Rawat Jalan Peserta Jaminan Kesehatan Nasional Terhadap Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Sekupang Kota Batam, SEHATMAS: Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat, 1, 4, 622-628, 2022.
2. Antifungal Activity Test of Ethanol Extracts and Ethyl Acetate and N-Hexane Fraction of Sea Grapes (*Caulerpa racemosa*) on the Growth of the Fungi *Trichophyton mentagrophytes*, Open

Access Macedonian Journal of Medical Sciences (OAMJMS),11,A,76-82,2023.

3. Sosialisasi Perilaku Hidup Bersih dan Sehat di Panti Asuhan Ar-Rohmah Kota Batam,Jurnal Pustaka Mitra (Pusat Akses Kajian Mengabdikan Terhadap Masyarakat),3,4,158-163,2023.
4. FORMULATION OF ETHANOL EXTRACT CREAM OF RED GUAVA LEAVES (PSIDIUM GUAJABA L) AND STABILITY TEST, WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, Volume 11, Issue 8, 1-20, 2022.
5. Formulation and antioxidant activity test of sea kale cream (Ipomoea pes-caprae) with DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) method, Volume 11, No 4, 667-675, 2023.

BIODATA PENULIS



Rifkarosita Putri Ginaris., M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Tujuh Belas

Penulis lahir di Surakarta tanggal 04 Mei 1994 dan sekarang menetap di Sukoharjo. Menyelesaikan pendidikan dasar di SD N Bratan 1 Surakarta lulus pada tahun 2006, melanjutkan pendidikan sekolah menengah pertama di SPM N 1 Wonogiri lulus pada tahun 2009 dan pendidikan sekolah menengah atas di SMA N 1 Wonogiri lulus pada tahun 2012. Menyelesaikan pendidikan Ilmu Farmasi S1 pada Prodi Farmasi FST-OA dan melanjutkan S2 pada Prodi Farmasi Sains. Sekarang penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Tujuh Belas.

BIODATA PENULIS



apt. Ika Ristia Rahman M.Farm

Dosen Program Studi DIII Farmasi
Akademi Farmasi Yarsi Pontianak

Penulis lahir di Pontianak pada tanggal 04 Juli 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Studi DIII Farmasi Akademi Farmasi Yarsi Pontianak. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Muhammadiyah Surakarta, program profesi Apoteker di Universitas Muhammadiyah Surakarta pada tahun 2011 dan melanjutkan S2 pada Fakultas Farmasi Jurusan Pengembangan Obat Bahan Alam di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta pada tahun 2017. Penulis bergabung di Akademi Farmasi Yarsi mulai dari tahun 2011 sampai sekarang, menjadi dosen pengampu mata kuliah teknologi sediaan solid, teknologi sediaan steril, mikrobiologi Farmasi.

BIODATA PENULIS



Apt. Sri Budiasih, S.Si., M.Sc.

Dosen Jurusan Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis lahir di Kijang, Kabupaten Bintan, Kepulauan Riau tanggal 15 Nopember 1969. Penulis adalah dosen pada Jurusan Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda (IKMB) Batam. Penulis telah menyelesaikan pendidikan S1 dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang dan melanjutkan pendidikan S2 di *School of Pharmaceutical Science*, Universiti Sains Malaysia (USM), Pulau Pinang, Malaysia, yang menekuni bidang ilmu kefarmasian. Sebagai dosen, dan pernah mengajar di Jurusan Farmasi, Universiti Malaya (UM) dan di *School of Pharmacy, Management and Science University* (MSU), Malaysia, penulis telah melakukan penelitian di bidang farmasetika sediaan cair, emulsi, sediaan semi padat krim, gel dan sediaan padat tablet dan kapsul, serta bidang kosmetologi dan juga penelitian pada beberapa tanaman herbal untuk pengembangan kosmetik.

BIODATA PENULIS



Rahmayulis, S.Si., M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi

Penulis lahir di Bukittinggi tanggal 16 Oktober 1973. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Jurusan Kimia pada Fakultas MIPA Universitas Mulawarman Samarinda Kalimantan Timur pada tahun 2011 dan memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). Penulis melanjutkan Pendidikan S2 Jurusan Kimia Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang Sumatera Barat dan memperoleh gelar Magister Farmasi (M. Far.) pada tahun 2019.