

# **BAHAN TAMBAHAN SEDIAAN FARMASI**

**Nasri  
Rastria Meilanda  
Ana Maria Ulfa  
Ayu Rahmawati  
Juliyanty Akuba  
Habibie Deswilyaz Ghiffari  
Asti Rahayu  
Tommy Julianto  
Sri Budiasih  
Hanina Liddini Hanifa  
Risa Ahdyani**



**GET PRESS INDONESIA**

# BAHAN TAMBAHAN SEDIAAN FARMASI

## **Penulis :**

Nasri  
Rastria Meilanda  
Ana Maria Ulfa  
Ayu Rahmawati  
Juliyanty Akuba  
Habibie Deswilyaz Ghiffari  
Asti Rahayu  
Tommy Julianto  
Sri Budiasih  
Hanina Liddini Hanifa  
Risa Ahdyani

## **ISBN :**

**Editor :** Dr. Neila Sulung, S.Pd., Ns., M.Kes.

**Penyunting :** Aulia Syaharani, S.Tr. Kes

**Desain Sampul dan Tata Letak :** Atyka Trianisa, S.Pd

**Penerbit :** GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

## **Redaksi :**

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah  
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat  
Website : [www.getpress.co.id](http://www.getpress.co.id)  
Email : [adm.getpress@gmail.com](mailto:adm.getpress@gmail.com)

Cetakan pertama, November 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan  
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

## **KATA PENGANTAR**

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Bahan Tambahan Sediaan Farmasi ini.

Buku ini membahas Pengantar Bahan Tambahan Sediaan Farmasi, Peran Bahan Tambahan dalam Sediaan Farmasi, Bahan Tambahan dalam Sediaan Cair, Pengawet dan Antimikroba, Bahan Tambahan dalam Sediaan Topikal, Bahan Pewarna dan Aroma, Bahan Tambahan dalam Sediaan Suppositoria, Bahan Tambahan dalam Sediaan Aerosol, Bahan Pengemulsi dan Stabilisator, Bahan Tambahan dalam Sediaan Parenteral, Mengenali bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan plester transdermal.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, November 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>KATA PENGANTAR .....</b>                           | <b>i</b>  |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                               | <b>ii</b> |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                            |           |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                             |           |
| <b>BAB 1 PENGANTAR BAHAN TAMBAHAN</b>                 |           |
| <b>SEDIAAN FARMASI.....</b>                           | <b>1</b>  |
| 1.1 Pendahuluan.....                                  | 1         |
| 1.2 Klasifikasi Bahan Tambahan Sediaan Farmasi.....   | 2         |
| 1.2.1 Berdasarkan Tempat Asalnya.....                 | 2         |
| 1.2.2 Berdasarkan Fungsinya.....                      | 3         |
| 1.3 Pemilihan Bahan Tambahan Sediaan Farmasi.....     | 3         |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                   | 8         |
| <b>BAB 2 PERAN BAHAN TAMBAHAN DALAM</b>               |           |
| <b>SEDIAAN FARMASI.....</b>                           | <b>11</b> |
| 2.1 Pendahuluan.....                                  | 11        |
| 2.2 Meningkatkan Stabilitas Obat.....                 | 12        |
| 2.3 Meningkatkan Kelarutan dan Bioavailabilitas ..... | 13        |
| 2.4 Meningkatkan Keamanan Penggunaan.....             | 13        |
| 2.5 Aspek Estetika dan Penampilan Fisik.....          | 14        |
| 2.6 Pengendalian Pelepasan Obat .....                 | 15        |
| 2.7 Kestabilan Zat Aktif dan Umur Simpan .....        | 15        |
| 2.8 Keamanan Mikrobiologis.....                       | 16        |
| 2.9 Meningkatkan Rasionalitas Penggunaan .....        | 17        |
| 2.10 Pengawasan dan Peraturan.....                    | 17        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                   | 19        |
| <b>BAB 3 BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN CAIR .....</b>  | <b>21</b> |
| 3.1 Pendahuluan.....                                  | 21        |
| 3.2 Zat Tambahan Yang Digunakan Untuk Sediaan.....    | 21        |
| 3.2.1 Zat Pewarna.....                                | 21        |
| 3.2.2 Flavoring Agent.....                            | 23        |
| 3.2.3 Penutup Rasa .....                              | 23        |
| 3.2.4 Pengawet .....                                  | 24        |
| 3.2.5 Pengemulsi dan Pensuspensi .....                | 24        |
| 3.2.6 Pelarut atau Pembawa.....                       | 24        |
| 3.2.7 Konsolvensi.....                                | 24        |

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.8 Buffer .....                                                           | 25        |
| 3.2.9 Antioksidan .....                                                      | 25        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                         | 26        |
| <b>BAB 4 PENGAWET DAN ANTIMIKROBA .....</b>                                  | <b>27</b> |
| 4.1 Pendahuluan.....                                                         | 27        |
| 4.2 Asam Sorbat/Acid Sorbic/Sorbic Acid.....                                 | 28        |
| 4.3 Asam Benzoat/Benzoic Acid.....                                           | 29        |
| 4.4 Etil Para-Hidroksibenzoat/etil paraben .....                             | 31        |
| 4.5 Metil Para-Hidroksibenzoat/Metil Paraben .....                           | 32        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                         | 34        |
| <b>BAB 5 BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN</b>                                    |           |
| <b>TOPIKAL .....</b>                                                         | <b>37</b> |
| 5.1 Pendahuluan.....                                                         | 37        |
| 5.2 Zat Tambahan.....                                                        | 37        |
| 5.3 Memperbaiki Konsistensi .....                                            | 37        |
| 5.4 Pengawet.....                                                            | 38        |
| 5.5 Pendapar .....                                                           | 39        |
| 5.6 Pelembab.....                                                            | 41        |
| 5.7 Antioksidan.....                                                         | 41        |
| 5.8 Peningkat Penetrasi .....                                                | 43        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                         | 45        |
| <b>BAB 6 BAHAN PEWARNA DAN PENGAROMA</b>                                     |           |
| <b>PADA SEDIAAN FARMASI .....</b>                                            | <b>47</b> |
| 6.1 Zat Pewarna pada Sediaan Farmasi .....                                   | 47        |
| 6.2 Zat Pengaroma pada Sediaan Farmasi.....                                  | 53        |
| 6.3 Bahaya Penggunaan Zat Pewarna dan Pengaroma<br>pada Sediaan Farmasi..... | 55        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                         | 57        |
| <b>BAB 7 BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN</b>                                    |           |
| <b>SUPPOSITORIA.....</b>                                                     | <b>61</b> |
| 7.1 Klasifikasi basis supositoria berdasarkan USP .....                      | 61        |
| 7.2 Kelebihan dan Kekurangan Basis Cocoa butter .....                        | 61        |
| 7.3 Kelebihan dan Kekurangan Basis Witepsol.....                             | 62        |
| 7.4 Kelebihan dan Kekurangan Basis Gliserin.....                             | 63        |
| 7.5 Kelebihan dan Kekurangan Basis Cocoa butter<br>Substitutes.....          | 64        |

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.6 Kelebihan dan Kekurangan Basis Polietilen<br>glikol (PEG).....                      | 65        |
| 7.7 Kelebihan dan Kekurangan Basis Surfaktan .....                                      | 66        |
| 7.8 Kelebihan dan Kekurangan Basis Tablet Supositoria<br>dan insert.....                | 67        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                     | 76        |
| <b>BAB 8 BAHAN TAMBAHAN DALAM</b>                                                       |           |
| <b>SEDIAAN AEROSOL .....</b>                                                            | <b>77</b> |
| 8.1 Pendahuluan.....                                                                    | 77        |
| 8.2 Sediaan Farmasi Aerosol.....                                                        | 78        |
| 8.3 Bahan Tambahan Sediaan Aerosol.....                                                 | 81        |
| 8.3.1 Produk Konsentrat.....                                                            | 81        |
| 8.3.2 Propelen.....                                                                     | 85        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                     | 89        |
| <b>BAB 9 BAHAN PENGEMULSI DAN STABILISATOR.....</b>                                     |           |
| <b>91</b>                                                                               |           |
| 9.1 Pendahuluan.....                                                                    | 91        |
| 9.2 Bahan Pengemulsi.....                                                               | 93        |
| 9.2.1 Bahan pengemulsi yang diperoleh secara<br>alami dan turunannya.....               | 94        |
| 9.2.2 Surfaktan Sintetis dan Semisintetis .....                                         | 96        |
| 9.2.3 Serbuk halus terbagi.....                                                         | 105       |
| 9.3 Sistem HLB ( <i>Hydrophilic Lipophilic Balance</i> ) .....                          | 105       |
| 9.4 Stabilisator .....                                                                  | 106       |
| 9.4.1 Antioksidan .....                                                                 | 106       |
| 9.4.2 Pengatur viskositas .....                                                         | 107       |
| 9.4.3 Dapar.....                                                                        | 107       |
| 9.4.4 Pengatur density .....                                                            | 107       |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                     | 108       |
| <b>BAB 10 BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN</b>                                              |           |
| <b>PARENTERAL.....</b>                                                                  |           |
| <b>109</b>                                                                              |           |
| 10.1 Pendahuluan .....                                                                  | 109       |
| 10.2 Pengaruh penggolongan Sediaan Parenteral<br>terhadap Penentuan Bahan Tambahan..... | 110       |
| 10.2.1 Bentuk sediaan parenteral .....                                                  | 110       |
| 10.2.2 Penggolongan berdasarkan volume.....                                             | 111       |
| 10.2.3 Penggolongan berdasarkan cara pemberian.....                                     | 112       |
| 10.3 Bahan Tambahan Sediaan Parenteral.....                                             | 112       |

|                                                      |            |
|------------------------------------------------------|------------|
| 10.3.1 Pelarut/Pembawa.....                          | 113        |
| 10.3.2 Pengisotonis .....                            | 115        |
| 10.3.3 Pengawet .....                                | 118        |
| 10.3.4 Antioksidan .....                             | 119        |
| 10.3.5 Dapar.....                                    | 120        |
| 10.3.6 Agen pengatur pH .....                        | 123        |
| 10.3.7 Agen pensuspensi.....                         | 123        |
| 10.3.8 Agen pembasah.....                            | 124        |
| 10.3.9 Anestesi lokal.....                           | 124        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                 | 125        |
| <b>BAB 11 MENGENALI BAHAN TAMBAHAN YANG</b>          |            |
| <b>DIGUNAKAN DALAM PEMBUATAN PLESTER</b>             |            |
| <b>TRANSDERMAL.....</b>                              | <b>127</b> |
| 11.1 Pendahuluan.....                                | 127        |
| 11.2 Kulit .....                                     | 128        |
| 11.3 Sistem Transdermal.....                         | 129        |
| 11.3.1 Kelebihan dan Kekurangan Sistem Transdermal.. | 129        |
| 11.3.2 Faktor yang mempengaruhi absorpsi obat        |            |
| secara transdermal.....                              | 130        |
| 11.4 Plester Transdermal .....                       | 132        |
| 11.4.1 Komponen plester transdermal .....            | 133        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                 | 140        |
| <b>BIODATA PENULIS</b>                               |            |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Gambar 4.1.</b> Struktur kimia asam askorbat.....                                                                 | 29  |
| <b>Gambar 4.2.</b> Struktur kimia asam benzoat.....                                                                  | 30  |
| <b>Gambar 4.3.</b> Struktur kimia Nipagin A .....                                                                    | 31  |
| <b>Gambar 4.3.</b> Struktur kimia metagin .....                                                                      | 32  |
| <b>Gambar 8.1.</b> Komponen katup aerosol. ....                                                                      | 78  |
| <b>Gambar 8.2.</b> Hubungan ukuran partikel dengan<br>penetrasi obat di dalam saluran pernapasan ..                  | 80  |
| <b>Gambar 8.3.</b> Deposisi partikel obat di paru-paru.....                                                          | 80  |
| <b>Gambar 8.4.</b> Klorofluorokarbon (CFC):<br>(a) Diklorodifluorometan,<br>(b) Diklorotetrafluorometan .....        | 85  |
| <b>Gambar 9.1.</b> Emulsi minyak mineral dalam air (M/A) .....                                                       | 92  |
| <b>Gambar 9.2.</b> Metil selulosa.....                                                                               | 95  |
| <b>Gambar 9.3.</b> Ester sorbitan .....                                                                              | 100 |
| <b>Gambar 9.4.</b> Struktur formula umum polisorbat/<br>polioksietilen sorbitan monoester (a),<br>triester (b) ..... | 101 |
| <b>Gambar 9.5.</b> Struktur $\alpha$ -Fosfatidilkolin .....                                                          | 105 |
| <b>Gambar 10.1.</b> Contoh sediaan parenteral .....                                                                  | 109 |
| <b>Gambar 11.1.</b> Anatomi Kulit .....                                                                              | 129 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabel 4.1.</b> Pengawet antimikroba dan aktivitasannya .....                                        | 27  |
| <b>Tabel 4.2.</b> Penggunaan asam benzoat pada beberapa<br>sediaan dan konsentrasi yang digunakan..... | 30  |
| <b>Tabel 4.3.</b> Konsentrasi penggunaan metilparabek<br>pada beberapa jenis sediaan.....              | 33  |
| <b>Tabel 5.1.</b> Zat Pengemulsi yang biasa digunakan<br>dalam sediaan .....                           | 38  |
| <b>Tabel 5.2.</b> Jenis – jenis pengawet yang biasanya<br>digunakan dalam kosmetika .....              | 39  |
| <b>Tabel 5.3.</b> Polimer responsive perubahan pH beserta<br>aplikasinya secara topikal.....           | 40  |
| <b>Tabel 5.4.</b> Antioksidan dikelompokkan menjadi dua .....                                          | 42  |
| <b>Tabel 5.5.</b> Kriteria Peningkat penetrasi .....                                                   | 43  |
| <b>Tabel 5.6.</b> Terpen yang digunakan sebagai peningkat<br>penetrasi .....                           | 44  |
| <b>Tabel 7.1.</b> Karakteristik PEG sebagai Basis Suppositoria.....                                    | 66  |
| <b>Tabel 7.2.</b> Titik Leleh Basis Suppositoria .....                                                 | 68  |
| <b>Tabel 8.1.</b> Beberapa propelen klorofluorokarbon. ....                                            | 86  |
| <b>Tabel 8.2.</b> campuran propelen fluorokarbon untuk<br>farmasetikal aerosol.....                    | 86  |
| <b>Tabel 9.1.</b> Penggunaan sorbitan ester sebagai<br>bahan pengemulsi.....                           | 100 |
| <b>Tabel 9.2.</b> Penggunaan polisorbitat sebagai bahan<br>pengemulsi.....                             | 102 |
| <b>Tabel 9.3.</b> Nilai HLB beberapa surfaktan.....                                                    | 103 |
| <b>Tabel 9.4.</b> Nilai HLB yang diperlukan ( <i>Required HLB</i> )<br>untuk beberapa bahan. ....      | 104 |
| <b>Tabel 11.1.</b> Contoh Produk Plester Transdermal .....                                             | 133 |
| <b>Tabel 11.2.</b> Jenis Polimer dan Contohnya .....                                                   | 134 |



# **BAB 1**

## **PENGANTAR BAHAN TAMBAHAN SEDIAAN FARMASI**

*Oleh Nasri*

### **1.1 Pendahuluan**

Dalam formulasi bentuk sediaan farmasi, peran eksipien sangatlah penting. Komponen-komponen yang tercantum, selain bahan aktif farmasi, merupakan penyusun berbagai bentuk sediaan. Salah satu dari banyak peran yang dimainkan oleh bahan tambahan sediaan farmasi adalah sebagai agen pelindung, dan juga berperan dalam pembentukan massa. Dalam beberapa keadaan, bahan tambahan farmasi juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obatan (Chaudhari & Patil, 2012).

Bahan aktif farmasi hanyalah salah satu komponen dari berbagai bentuk sediaan saat ini, yang biasanya merupakan sistem kompleks yang terdiri dari sejumlah komponen berbeda. Untuk mencapai berbagai tujuan, senyawa-senyawa ini biasanya digabungkan dengan bahan tambahan farmasi. Stabilitas formulasi harus dipertahankan, ditingkatkan, atau didukung sebagai bagian dari tujuan penambahan ini. Sudah menjadi rahasia umum bahwa bahan aktif farmasi dalam bentuknya yang paling murni tidak stabil seiring berjalannya waktu, yang dapat menyebabkan zat tersebut hancur atau menempel pada sisi wadah penyimpanannya. Akibat langsung dari hal ini, kehilangan kegunaannya dan tidak dapat digunakan. Eksipien (BTF) ditambahkan ke bahan aktif farmasi untuk menstabilkannya dan mengatasi masalah ini. Eksipien ini sangat penting dalam memastikan bahwa zat aktif stabil untuk jangka waktu yang sangat lama dan menjaga konsistensi produk dalam jangka waktu yang lama. Sebagai konsekuensi langsung dari hal ini, stabilitas formulasi sediaan dari waktu ke waktu meningkat secara signifikan. Disarankan untuk meningkatkan volume formulasi untuk meningkatkan proses formulasi obat kuat dan

untuk memastikan pengembangan bentuk sediaan yang tepat. meningkatkan tingkat penerimaan pasien (Gunjal dkk., 2023).

Eksipien, di hampir semua kasus, berkontribusi pada bahan aktif farmasi menjadi lebih tersedia secara hayati. Hal ini menunjukkan bagaimana BTF memfasilitasi peningkatan penyerapan dan distribusi obat di dalam tubuh. Zat aktif, seperti aspirin, mungkin sulit diserap tubuh manusia dalam berbagai situasi. Solusi untuk masalah ini adalah dengan melarutkan bahan aktif dalam eksipien atau menggabungkannya dengan bahan lain. Fungsi utama eksipien ini adalah sebagai pelarut atau memberikan bantuan dalam proses penyerapan obat oleh tubuh manusia, meningkatkan tingkat keamanan dan efektivitas formulasi secara keseluruhan di seluruh tahap penggunaannya, termasuk penyimpanan. Eksipien adalah istilah yang sering digunakan untuk menyebut komponen yang dimaksud (Swarbrick, 2002).

Menurut definisi yang diberikan oleh Dewan Eksipien Farmasi Internasional, eksipien adalah zat apa pun yang bukan merupakan obat aktif atau pro-obat yang dimasukkan ke dalam proses pembuatan atau ditemukan dalam bentuk sediaan farmasi akhir. Definisi ini diberikan oleh Dewan Eksipien Farmasi Internasional. Formularium Farmakope-Nasional Amerika Serikat (USPNF) mengkategorikan eksipien ke dalam kelompok berdasarkan peran yang dimainkannya dalam proses formulasi. Contoh dari kelompok ini termasuk bahan pengikat dan penghancur. Senyawa ini biasanya ditambahkan bersama dengan bahan aktif farmasi untuk: melindungi, mendukung, atau meningkatkan stabilitas formulasi (Bhattacharyya dkk., 2006).

## **1.2 Klasifikasi Bahan Tambahan Sediaan Farmasi**

### **1.2.1 Berdasarkan Tempat Asalnya**

Berdasarkan tempat asalnya, cara penggunaannya dalam bentuk sediaan, dan fungsinya, eksipien dapat dikategorikan sebagai berikut:

1. Bahan eksipien yang diklasifikasikan menurut tempat asalnya Produk yang berasal dari hewan antara lain laktosa, gelatin, asam stearat, lilin lebah, madu, lanolin, musk, dan lain-lain.

2. Bahan-bahan yang berasal dari sayur-sayuran antara lain pati, pepermin, kunyit, guar gum, arginat, akasia. Kalsium fosfat, silika, bedak, kalamín, asbes, kaolin, parafin, dan mineral lainnya merupakan sumber mineral tersebut. Asam borat, sakarin, asam laktat, polietilen glikol, polisorbat, povidon, dan zat sejenis lainnya merupakan contoh bahan kimia sintetik (Pifferi & Restani, 2003).

### **1.2.2 Berdasarkan Fungsinya**

Eksipien dikategorikan berdasarkan fungsi, seperti berikut ini: Berbagai jenis eksipien yang digunakan dalam bentuk sediaan padat masing-masing memiliki tujuan tertentu, misalnya sebagai pengikat, pengencer, pelumas, bahan penghancur. bahan pemlastis agen, dan sebagainya. Misalnya, penggunaan pati lima persen dalam suatu formulasi menyebabkannya berfungsi sebagai pengikat formulasi tablet, sedangkan penggunaan pati dalam bentuk kering menyebabkannya mampu berperan sebagai penghancur (Chaudhari & Patil, 2012).

Berikut ini contoh eksipien yang digunakan dalam bentuk sediaan cair: Berbagai jenis pelarut, zat pelarut bersama, buffer, zat pengemulsi, dan zat anti mikroba, zat pemanis, pemberi rasa, dan sebagainya. Beberapa eksipien mempunyai nilai terapeutik, yang dapat dibagi menjadi beberapa kategori berikut: - Obat yang digunakan untuk menghilangkan rasa sakit 10: kloroform, antara lain Bentonit, psyllium, gom xanthan, gom guar, dan gom lainnya adalah contoh obat pencahar. Asam sitrat digunakan sebagai pengatur pH. Kayu manis, tawas, dan seng sulfat adalah contoh zat astringen. Kayu manis, air dill, dan air adas manis adalah contoh karminatif. Agar, laktosa, dan gula lainnya adalah contoh sumber nutrisi (Airaksinen dkk, 2005).

## **1.3 Pemilihan Bahan Tambahan Sediaan Farmasi**

Dalam produksi obat-obatan, pemilihan eksipien yang tepat merupakan langkah penting. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa eksipien merupakan komponen penting yang seringkali terdapat dalam jumlah lebih besar dibandingkan bahan aktif farmasi. Karena eksipien merupakan bagian terbesar dari formulasi, sangatlah

penting untuk memilih eksipien yang memiliki karakteristik yang diperlukan untuk penggunaan tertentu, karena hal ini akan menjamin keberhasilan formulasi. Saat memilih eksipien, formulator biasanya memikirkan sifat-sifat bermanfaat yang dimilikinya, seberapa seragam bahannya, seberapa baik bahan tersebut memenuhi standar peraturan, berapa biayanya, dari mana asalnya, dan seberapa mudah bahan tersebut diperoleh. Ketika formulator mempertimbangkan sifat material seperti sifat kimia, termal, reologi, dan mekanik, formulator dapat melihat bahwa eksipien mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap sejauh mana kemajuan formulasi obat. Ketika memilih eksipien untuk digunakan dalam pengembangan formulasi, formulator perlu mempertimbangkan banyak pertimbangan terhadap berbagai faktor. Ini termasuk sifat farmakokinetik, masalah stabilitas dan kompatibilitas, karakteristik permeasi, perilaku penyerapan segmental, platform penghantaran obat, dan masalah kekayaan intelektual (Chaudhari & Patil, 2012).

Masalah lainnya termasuk sifat fisikokimia eksipien. Mempertimbangkan faktor-faktor ini dapat membantu dalam mengidentifikasi potensi tantangan penyerapan dan menentukan platform pengiriman yang paling efektif untuk bahan aktif farmasi. Pemanfaatan kualitas berdasarkan desain (QbD) memudahkan untuk memahami variabilitas inheren eksipien serta potensi pengaruhnya tentang proses pengembangan formulasi. Uji kompatibilitas eksipien memungkinkan untuk mengidentifikasi interaksi antara obat dan eksipien. Interaksi ini kemudian dapat dicegah, diminimalkan, atau ditingkatkan untuk meningkatkan efektivitas operasional dan menurunkan risiko yang terkait dengannya. Berbagai rute pemberian akan menentukan eksipien mana yang dapat digunakan dalam formulasi. Saat memilih eksipien, pengambilan keputusan harus didasarkan pada sifat-sifat yang dimiliki oleh masing-masing eksipien (Crowley & Martini, 2001).

Berikut ini adalah daftar karakteristik eksipien yang ideal:

1. Eksipien harus memiliki: Stabilitas bahan kimia
2. inert; tidak bereaksi
3. Peralatan yang digunakan dalam pengaturan ini menunjukkan tingkat kompleksitas yang rendah dan

- terbuka terhadap variasi dalam prosedur operasional yang dilakukan pada peralatan tersebut.
4. Selain itu, penting untuk menyoroti fakta bahwa komponen yang digunakan bersifat non-reaktif dan tidak menimbulkan risiko kesehatan apa pun bagi manusia. zat yang tidak beracun.
  5. Dapat diterima dalam hal kualitas dan karakteristik sensorik Istilah "ekonomis" mengacu pada distribusi dan pemanfaatan sumber daya yang efektif untuk menjamin tingkat produktivitas setinggi mungkin sehubungan dengan tujuan yang ingin dicapai (QOLBI MAGFIROH, 2021).

Banyak orang yang salah paham bahwa eksipien adalah zat yang tidak berbahaya; namun, bahan-bahan tersebut mampu berinteraksi tidak hanya dengan komponen obat tetapi juga dengan eksipien lain dan bahkan sistem pengemasan. Kehadiran pengotor dalam eksipien berpotensi menyebabkan degradasi bahan aktif farmasi dalam suatu formulasi, yang pada gilirannya mempengaruhi stabilitas keseluruhan dan umur panjang formulasi. Pengotor dapat ditemukan dalam bentuk alami dan sintetis. Berbagai jenis interaksi yang dapat terjadi antara obat dan eksipien secara kolektif disebut sebagai "interaksi obat- eksipien", dan istilah "interaksi obat-eksipien" digunakan untuk jelaskan interaksi tersebut. Interaksi antara eksipien farmasi yang berbeda dan formulasinya Interaksi antara berbagai jenis kemasan dan eksipien yang berbeda Pilih bahan Anda dengan hati-hati (Chaudhari & Patil, 2012).

Karena bahan aktif farmasi membentuk sebagian besar formulasi, pemilihan eksipien yang memenuhi sifat ideal untuk eksipien tertentu selalu diperlukan. Eksipien dapat dianggap sebagai komponen penting dari produk obat, dan dalam sebagian besar formulasi, eksipien terdapat dalam proporsi yang lebih besar dibandingkan bahan aktif farmasi. Pemilihan eksipien biasanya didasarkan pada keinginan sifat-sifatnya, seperti fungsinya, konsistensi bahan, penerimaan peraturan, biaya, ketersediaan, dan sumber. Dalam proses pengembangan formulasi obat baru, sifat bahan seperti mikromeritik, kimia, termal, reologi, dan mekanik, semuanya memainkan peran penting (Baldrick, 2000).

Ketika memilih eksipien untuk pengembangan formulasi, formulator perlu mempertimbangkan sejumlah faktor lain, termasuk sifat fisikokimia, masalah stabilitas dan kompatibilitas, atribut farmakokinetik, karakteristik permeasi, perilaku penyerapan segmental, platform penghantaran obat, masalah kekayaan intelektual, dan sebagainya. Hal ini dapat membantu dalam menentukan tantangan yang terkait dengan penyerapan dan platform penyampaian yang dipilih untuk bahan aktif farmasi. Memahami variabilitas normal eksipien dan potensi dampaknya terhadap proses pengembangan formulasi menjadi lebih mudah dengan bantuan konsep kualitas berdasarkan desain, yang juga dikenal sebagai QbD. Uji kompatibilitas eksipien memungkinkan kami memastikan interaksi obat-eksipien yang dapat dihindari seluruhnya atau diubah sehingga dapat digunakan secara efektif, sehingga berkontribusi pada pengurangan risiko yang terkait dengan eksipien. Pemilihan eksipien juga harus mempertimbangkan berbagai rute pemberian. Pemilihan suatu eksipien perlu dilakukan berdasarkan karakteristik yang ditawarkan oleh suatu eksipien (Feranovita Ruchyati, 2021).

Berikut ini adalah daftar persyaratan yang harus dipenuhi oleh suatu eksipien agar dianggap sah:

1. Stabil pada tingkat kimia
2. Tidak bereaksi sama sekali
3. Sensitivitas rendah baik pada peralatan maupun prosesnya, dan lembam terhadap tubuh manusia
4. Tidak beracun
5. Dapat diterima dari segi sifat organoleptiknya
6. Untuk menghemat uang
7. Memiliki efisiensi yang sesuai dengan fungsi yang dijalankan.
8. Eksipien, meskipun dianggap sebagai zat inert, memiliki kecenderungan untuk bereaksi dengan komponen obat, dengan eksipien lain, dan bahkan dengan sistem pengemasan. Eksipien juga dapat mengandung berbagai pengotor, yang dapat menyebabkan bahan aktif farmasi dalam formulasi terurai, yang pada gilirannya mengubah umur simpan formulasi.

9. Interaksi antara eksipien dan obat disebut sebagai interaksi obat- eksipien dan dapat terjadi dalam berbagai bentuk.
10. Interaksi antara eksipien yang berbeda
11. Interaksi antara bahan dengan kemasan (Feranovita Ruchyati, 2021).

## DAFTAR PUSTAKA

- Airaksinen, S., Karjalainen, M., Kivikero, N., Westermarck, S., Shevchenko, A., Rantanen, J., & Yliruusi, J. 2005. Excipient selection can significantly affect solid-state phase transformation in formulation during wet granulation. *AAPS PharmSciTech*, 6(2), E311–E322. <https://doi.org/10.1208/pt060241>
- Baldrick, P. 2000. Pharmaceutical excipient development: The need for preclinical guidance. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 32(2), 210–218.
- Bhattacharyya, L., Schuber, S., Sheehan, C., & William, R. 2006. Excipients: Background/introduction. Dalam *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems* (hlm. 21–22). CRC Press. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781420004137-4/excipients-background-introduction-lokesh-bhattacharyya-stefan-schuber-catherine-sheehan-roger-william>
- Chaudhari, S. P., & Patil, P. S. 2012. Pharmaceutical excipients: A review. *Int J Adv Pharm Biol Chem*, 1(1), 21–34.
- Crowley, P., & Martini, L. G. 2001. Drug-excipient interactions. *Pharm Technol*, 4, 7–12.
- Feranovita Ruchyat, R. 2021. *Review Perbandingan Pengaruh Metode Ekstruksi-Sferonisasi dan Metode Fluid bed Layering terhadap Karakteristik Mikropartikulat Sediaan Pelet*. <http://repository.bku.ac.id/xmlui/handle/123456789/3498>
- Gunjal, V. B., Sonawane, D. S., Ahire, S. K., Jadhav, P. K., Deore, Y. K., Jadhav, S. P., & Patil, D. M. 2023. *A Review On Novel Excipients*. [https://www.researchgate.net/profile/Shivraj-Jadhav/publication/373927884\\_A\\_Review\\_On\\_Novel\\_Excipients/links/650aba6bc05e6d1b1c1d9173/A-Review-On-Novel-Excipients.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Shivraj-Jadhav/publication/373927884_A_Review_On_Novel_Excipients/links/650aba6bc05e6d1b1c1d9173/A-Review-On-Novel-Excipients.pdf)
- Pifferi, G., & Restani, P. 2003. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58(8), 541–550.

- QOLBI MAGFIROH, E. 2021. *REVIEW EKSIPIEN PEMBENTUK MULTIPARTIKULAT SEDIAAN PELET DENGAN METODE EKSTRUSI-SFERONISASI*.  
<http://repository.bku.ac.id/xmlui/handle/123456789/3534>
- Swarbrick, J. 2002. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, pdf*.  
<https://vsip.info/encyclopedia-of-pharmaceutical-technology-third-editionpdf-pdf-free.html>



# **BAB 2**

## **PERAN BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN FARMASI**

*Oleh Rastria Meilanda*

### **2.1 Pendahuluan**

Sediaan farmasi adalah hasil dari upaya yang cermat dan terkoordinasi untuk menghasilkan obat yang berkualitas tinggi. Di balik setiap sediaan obat yang kita temui di pasaran, ada peran yang penting yang dimainkan oleh bahan tambahan. Bahan tambahan dalam formulasi obat bukan hanya pendukung, tetapi juga elemen kunci yang mempengaruhi segala sesuatu mulai dari stabilitas obat hingga cara obat tersebut diserap oleh tubuh. Penggunaan bahan tambahan dalam industri farmasi telah menjadi topik penelitian yang semakin penting, mengungkapkan dampaknya yang luas dalam pengembangan sediaan farmasi yang efektif (Allen et al, 2017).

Sediaan farmasi merupakan bagian integral dari perawatan kesehatan modern, memberikan sarana untuk administrasi yang tepat dan efisien dari obat-obatan. Namun, sediaan farmasi yang efektif dan aman tidak hanya terdiri dari zat aktif obat itu sendiri. Di balik setiap tablet, kapsul, sirup, atau bentuk sediaan lainnya, bahan tambahan memainkan peran yang sangat penting. Bahan tambahan adalah komponen tambahan yang digunakan dalam formulasi obat untuk berbagai tujuan, termasuk meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas obat (Aulton et al, 2013).

Pentingnya pemahaman yang mendalam tentang peran bahan tambahan dalam sediaan farmasi semakin meningkat seiring dengan kemajuan dalam penelitian farmasi. Bagaimana bahan-bahan ini memengaruhi karakteristik fisik, kimia, dan biologis dari sediaan farmasi merupakan pertanyaan kunci yang perlu dijawab dalam pengembangan obat yang berkualitas tinggi (Rowe et al, 2009).

Dalam bab ini, kami akan menyelidiki berbagai peran bahan tambahan dalam sediaan farmasi, yang mencakup peningkatan stabilitas, kelarutan, bioavailabilitas, keamanan penggunaan, penampilan fisik, kontrol pelepasan obat, dan banyak aspek lainnya yang memengaruhi kualitas dan efektivitas obat. Pengetahuan tentang peran ini penting bagi para ahli farmasi, ilmuwan, dan praktisi kesehatan yang terlibat dalam pengembangan, formulasi, dan penggunaan obat-obatan modern.. Pemahaman yang lebih baik tentang peran ini akan membantu memastikan bahwa obat-obatan yang dihasilkan dapat memberikan manfaat terbaik bagi pasien (Florence et al, 2016).

## **2.2 Meningkatkan Stabilitas Obat**

Stabilitas obat adalah faktor penting dalam perancangan sediaan farmasi yang efektif dan aman. Penyimpanan dan penggunaan obat dapat mengakibatkan perubahan fisik atau kimia yang dapat mengurangi kualitas dan efektivitas obat. Oleh karena itu, peran bahan tambahan dalam meningkatkan stabilitas obat sangatlah penting (Aulton et al, 2013).

Salah satu cara utama di mana bahan tambahan dapat meningkatkan stabilitas adalah melalui perlindungan terhadap obat dari pengaruh faktor lingkungan. Bahan tambahan seperti antioksidan dapat digunakan untuk melindungi obat dari oksidasi yang dapat mengubah sifat kimia obat. Selain itu, penggunaan penyerap kelembaban dapat menghindari degradasi akibat kelembaban yang dapat merusak sediaan farmasi (Rowe et al, 2009).

Selain melindungi dari faktor lingkungan, bahan tambahan juga dapat mencegah reaksi kimia yang tidak diinginkan antara komponen-komponen obat dalam sediaan farmasi. Ini dapat mencakup penggunaan bahan tambahan penghambat reaksi kimia yang dapat terjadi antara zat aktif dan bahan lain dalam formulasi.3 (Florence et al, 2016).

## **2.3 Meningkatkan Kelarutan dan Bioavailabilitas**

Kelarutan obat dalam cairan tubuh adalah faktor kunci dalam penyerapan dan efektivitas obat. Namun, banyak obat memiliki kelarutan yang rendah dalam air, yang dapat mengurangi bioavailabilitasnya. Untuk mengatasi masalah ini, bahan tambahan dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat tersebut (Serajuddin, A.T, 2007).

Salah satu pendekatan yang umum digunakan adalah penggunaan bahan tambahan peningkat kelarutan (solubility enhancers) seperti surfaktan. Surfaktan dapat membantu obat melarut dalam fase air, sehingga memudahkan penyerapan obat oleh tubuh (Haus, D.J, 2007).

Peningkatan kelarutan obat juga dapat dicapai melalui penggunaan teknologi sediaan farmasi seperti nanoteknologi atau formulasi berbasis partikel. Ini memungkinkan pembentukan partikel obat yang lebih kecil dan meningkatkan interaksi antara obat dan sistem biologis (Date et al, 2008).

Bioavailabilitas obat adalah ukuran sejauh mana obat yang diberikan secara oral dapat mencapai sirkulasi sistemik dengan konsentrasi yang cukup untuk memberikan efek terapeutik. Meningkatkan kelarutan obat dapat secara signifikan meningkatkan bioavailabilitasnya, sehingga mengoptimalkan efektivitas terapeutik obat tersebut (Amidon et al, 1995).

## **2.4 Meningkatkan Keamanan Penggunaan**

Keamanan penggunaan obat adalah faktor utama dalam perawatan kesehatan. Bahan tambahan dalam sediaan farmasi memiliki peran penting dalam memastikan bahwa obat-obatan dapat digunakan secara aman oleh pasien. Penggunaan bahan tambahan dapat mengurangi risiko efek samping atau reaksi yang tidak diinginkan saat mengonsumsi obat (Rowe et al, 2009).

Salah satu peran bahan tambahan dalam meningkatkan keamanan adalah melalui penggunaan bahan tambahan penghambat reaksi kimia. Bahan tambahan ini dapat menghambat reaksi-reaksi yang dapat terjadi antara zat aktif obat dan komponen lain dalam sediaan farmasi, yang dapat mengurangi risiko

pembentukan senyawa berbahaya atau tidak diinginkan (Allen et al, 2017).

Bahan tambahan juga dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dengan tepat, sehingga dosis obat yang diambil oleh pasien tetap konsisten. Ini dapat menghindari risiko overdosis atau di bawah dosis yang dapat terjadi jika pelepasan obat tidak terkontrol dengan baik (Banker et al, 1986).

Pentingnya peran bahan tambahan dalam meningkatkan keamanan penggunaan obat diperkuat oleh regulasi ketat dalam industri farmasi yang mengatur penggunaan bahan tambahan dalam formulasi obat (U.S Food and Drug Administration, 2020).

## **2.5 Aspek Estetika dan Penampilan Fisik**

Selain efektivitas dan keamanan, penampilan fisik dan estetika sediaan farmasi juga memiliki peran penting dalam pemilihan dan penggunaan obat. Bagaimana obat tersebut dipersepsikan oleh pasien dapat memengaruhi tingkat kepatuhan penggunaan obat. Bahan tambahan sering digunakan untuk meningkatkan estetika dan penampilan fisik sediaan farmasi (Florence et al, 2016).

Penggunaan pewarna adalah salah satu cara yang umum digunakan untuk memberikan warna dan penampilan yang menarik pada sediaan farmasi. Pewarna dapat memberikan identitas visual yang khas kepada produk obat, membedakan antara produk-produk yang berbeda, dan meningkatkan daya tarik visual bagi pasien (Gennari et al, 2006).

Selain itu, pelapisan (*coating*) dapat digunakan untuk memberikan lapisan luar yang halus dan mengkilap pada tablet atau kapsul. Ini tidak hanya meningkatkan penampilan fisik obat, tetapi juga dapat memberikan perlindungan tambahan dan mengurangi rasa obat yang tidak diinginkan (Aulton et al, 2013).

Estetika sediaan farmasi juga dapat memengaruhi persepsi pasien terhadap rasa dan aroma obat. Penggunaan bahan tambahan seperti perasa (*flavoring agents*) atau penutup rasa (*masking agents*) dapat membantu meningkatkan rasa dan aroma obat, sehingga obat lebih mudah diterima oleh pasien, terutama anak-anak (Banker et al, 2002).

Pentingnya aspek estetika dan penampilan fisik dalam sediaan farmasi telah menjadi fokus penelitian dan pengembangan untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat dan pengalaman pengobatan secara keseluruhan (Cetin et al, 2016).

## **2.6 Pengendalian Pelepasan Obat**

Pengendalian pelepasan obat adalah aspek penting dalam perancangan sediaan farmasi yang memastikan bahwa obat diberikan dengan dosis yang tepat dan sesuai dengan kebutuhan pasien. Bahan tambahan dalam formulasi sediaan farmasi memiliki peran kunci dalam mengontrol bagaimana obat dilepaskan ke dalam tubuh (Aulton et al, 2013).

Sistem pengendalian pelepasan obat dapat dirancang dengan menggunakan bahan tambahan yang mengatur laju pelepasan obat. Misalnya, pemakaian matriks hidrofilik atau hidrofobik dapat mengontrol kecepatan pelepasan obat dari tablet atau kapsul (Banker et al, 2002).

Selain itu, penggunaan teknologi pembungkus (*coating*) dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam waktu tertentu atau di lokasi tertentu dalam saluran pencernaan. Pelapisan ini dapat melindungi obat dari degradasi dalam lambung atau usus, dan memastikan bahwa obat dilepaskan pada lokasi yang sesuai untuk penyerapan yang optimal (Florence et al, 2016).

Penggunaan bahan tambahan dalam pengendalian pelepasan obat juga dapat digunakan untuk menciptakan formulasi obat berfrekuensi dosing yang lebih rendah, yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat (Robinson et al, 1997).

## **2.7 Kestabilan Zat Aktif dan Umur Simpan**

Dalam perancangan sediaan farmasi, Kestabilan zat aktif obat adalah faktor kunci yang memastikan bahwa obat tetap efektif selama masa penyimpanan dan penggunaan. Umur simpan (*shelf life*) sediaan farmasi adalah periode waktu di mana obat dapat disimpan dan tetap mempertahankan tingkat keefektifan yang diharapkan. Bahan tambahan dalam formulasi obat memiliki peran

utama dalam menjaga stabilitas zat aktif dan memperpanjang umur simpan obat tersebut (Aulton et al, 2013).

Penyimpanan obat dalam kondisi yang sesuai adalah langkah penting dalam menjaga stabilitas zat aktif. Namun, penggunaan bahan tambahan seperti antioksidan dapat membantu melindungi zat aktif dari oksidasi yang dapat merusak kualitas obat (Rowe et al, 2009).

Selain itu, penggunaan bahan tambahan penyerap kelembaban atau desikan (*desiccants*) dapat mengurangi kelembaban di dalam kemasan obat. Hal ini penting karena kelembaban dapat menyebabkan degradasi zat aktif yang dapat mengurangi efektivitas obat (Florence et al, 2016).

Penggunaan bahan tambahan pengawet (*preservatives*) juga dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme yang dapat merusak obat cair atau sediaan farmasi yang mengandung air (Gennari et al, 2006).

## **2.8 Keamanan Mikrobiologis**

Keamanan mikrobiologis adalah aspek penting dalam perancangan dan produksi sediaan farmasi yang aman dan efektif. Sediaan farmasi harus bebas dari kontaminasi mikroba yang dapat mengancam kesehatan pasien. Bahan tambahan dalam formulasi obat dapat berperan dalam menjaga keamanan mikrobiologis sediaan farmasi tersebut (Aulton et al, 2013).

Penggunaan bahan tambahan pengawet (*preservatives*) adalah salah satu strategi utama dalam menjaga keamanan mikrobiologis sediaan farmasi yang mengandung air. *Preservatives* dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme seperti bakteri dan jamur yang dapat merusak kualitas dan keamanan obat (Rowe et al, 2009).

Selain itu, proses pembuatan obat juga harus memenuhi standar keamanan mikrobiologis yang ketat. Hal ini termasuk sterilisasi sediaan farmasi yang akan digunakan dalam penyuntikan intravena atau pemasangan implan medis (Gennari et al, 2006).

Pemantauan dan pengujian rutin keamanan mikrobiologis sediaan farmasi merupakan langkah kunci dalam memastikan bahwa obat yang disediakan untuk pasien aman dari kontaminasi

mikroba yang berpotensi berbahaya (European Medicines Agency, 2015).

## **2.9 Meningkatkan Rasionalitas Penggunaan**

Meningkatkan rasionalitas penggunaan obat adalah tujuan penting dalam perawatan kesehatan yang bertujuan untuk memastikan bahwa pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan mereka, dengan dosis yang tepat, dan dalam durasi yang sesuai. Bahan tambahan dalam sediaan farmasi memiliki peran yang signifikan dalam mencapai tujuan ini dan memastikan bahwa penggunaan obat lebih efektif dan aman (Rowe et al, 2006).

Penggunaan bahan tambahan dapat memungkinkan pembuatan sediaan farmasi dengan dosis yang tepat, yang sangat penting untuk menghindari risiko overdosis atau penggunaan obat yang kurang efektif. Bahan tambahan seperti pengisi (fillers) dapat digunakan untuk mengontrol bobot dan volume tablet atau kapsul (Allen et al, 2017).

Selain itu, bahan tambahan dapat digunakan untuk menghasilkan formulasi obat yang mudah diambil oleh pasien. Ini dapat mencakup penggunaan bahan tambahan pemberi rasa (flavoring agents) atau penutup rasa (masking agents) untuk meningkatkan rasa dan aroma obat, sehingga pasien lebih cenderung untuk mengikuti pengobatan mereka (Banker et al, 2000).

Bahan tambahan juga dapat memengaruhi pelepasan obat dalam tubuh, memastikan bahwa obat mencapai sasaran dengan efektif. Pengendalian pelepasan obat dapat dicapai melalui penggunaan matriks atau pelapisan yang mengatur laju pelepasan obat, sehingga dosis obat terdistribusi secara konsisten dalam tubuh (Aulton et al, 2013).

## **2.10 Pengawasan dan Peraturan**

Pengawasan dan peraturan merupakan elemen penting dalam industri farmasi yang bertujuan untuk memastikan bahwa obat-obatan yang beredar di pasaran aman, efektif, dan berkualitas. Pemerintah dan badan regulasi farmasi memiliki peran kunci dalam mengembangkan pedoman dan regulasi yang mengatur produksi, pengujian, dan distribusi obat (World Health Organization, 2016).

Peraturan ini mencakup berbagai aspek sediaan farmasi, termasuk penggunaan bahan tambahan. Badan regulasi farmasi mengeluarkan pedoman yang mengatur penggunaan bahan tambahan dalam formulasi obat, termasuk jenis bahan tambahan yang diizinkan dan batas penggunaannya (U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Selain itu, badan regulasi juga mengawasi produksi dan distribusi obat untuk memastikan bahwa sediaan farmasi mematuhi standar keamanan dan kualitas yang ditetapkan. Hal ini mencakup pengujian keamanan mikrobiologis, identifikasi zat aktif, dan pemantauan umur simpan obat (European Medicines Agency, 2020).

Pengawasan yang ketat oleh badan regulasi farmasi membantu menjaga keamanan dan kualitas obat yang diberikan kepada pasien. Pedoman dan regulasi yang terus diperbarui juga mencerminkan perkembangan ilmiah dan teknologi dalam industri farmasi, yang dapat memengaruhi penggunaan bahan tambahan dan formulasi obat secara keseluruhan (Rowe et al, 2009).

## DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V., & Popovich, N. G. 2017. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Wolters Kluwer.
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-420.
- Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. 2013. *Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone.
- Banker, G. S., & Anderson, N. R. 1986. Tablets. In L. Lachman, H. A. Lieberman, & J. L. Kanig (Eds.), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (pp. 293-345). Lea & Febiger.
- Banker, G. S., & Rhodes, C. T. 2002. *Modern Pharmaceuticals*. CRC Press.
- Cetin, M., Atila, A., & Sahin, S. 2016. *Pharmaceutical Emulsions and Their Stability*. In C. M. S. S. Janjic (Ed.), *Emulsions: Formation, Stability, Industrial Applications* (pp. 211-228). Springer.
- Date, A. A., & Nagarsenker, M. S. 2008. *Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil*. *International Journal of Pharmaceutics*, 362(1-2), 179-183.
- European Medicines Agency. 2015. *Guideline on the limits of genotoxic impurities*. [Online]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-limits-genotoxic-impurities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-limits-genotoxic-impurities_en.pdf)
- European Medicines Agency. 2020. *Good Manufacturing Practice (GMP)*. [Online]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice-gmp>
- Florence, A. T., & Attwood, D. (Eds.). 2016. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Pharmaceutical Press.
- Gennari, C. G., & Schreier, S. 2006. *Pharmaceutical Emulsions: Principles and Practice*. CRC Press.
- Hauss, D. J. 2007. *Oral lipid-based formulations*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 667-676.

- Robinson, J. R., & Lee, V. H. 1997. *Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications*. CRC Press.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. (Eds.). 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press.
- Serajuddin, A. T. 2007. Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 603-616.
- U.S. Food and Drug Administration. 2020. *Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products*. [Online]. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- World Health Organization. 2016. *Good Manufacturing Practices: Main Principles for Pharmaceutical Products*. [Online]. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GoodManufacturingPracticesPharmaceuticalProducts\\_mainPrinciplesNov2016.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodManufacturingPracticesPharmaceuticalProducts_mainPrinciplesNov2016.pdf)

# BAB 3

## BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN CAIR

*Oleh Ana Maria Ulfa*

### 3.1 Pendahuluan

Menurut buku Dipiro 2008 Sediaan farmasi yang berbentuk cairan atau liquid adalah sediaan yang berbentuk cair yang terlarut baik suspensi atau emulsi yang digunakan untuk obat dalam maupun luar. Komponen kandungan yang terdapat pada sediaan cair seperti zat aktif dan zat tambahan. Zat tambahan yang terkandung dalam sediaan cair berupa zat pewarna, flavoring agent, penutup rasa, pengawet, pengemulsi pensuspensi, pelarut atau pembawa, konsolvensi, buffer, antioksidan.

### 3.2 Zat Tambahan Yang Digunakan Untuk Sediaan Cair Sebagai Berikut:

#### 3.2.1 Zat Pewarna

Zat pewarna merupakan zat pewarna tambahan yang digunakan untuk memperbaiki warna, menghomogenkan sediaan, mempercantik obat baik sediaan obat dalam maupun obat luar. Zat pewarna tambahan yang sering digunakan untuk sediaan cair diantaranya ada pewarna alami dan pewarna sintesis dan peretensi warna.

1. **Pewarna alami** adalah pewarna yang terbuat dari bahan alam baik tumbuhan hewan, mineral dan sumber lainnya dengan cara mengekstrasi suatu bahan sehingga diperoleh ekstrak maupun isolat yang dapat digunakan untuk menambahkan bahan tambahan pada sediaan obat. Beberapa macam pewarna alami diantaranya adalah sebagai berikut:
  - a. **Karotenoid** adalah suatu senyawa bahan tambahan yang digunakan untuk memperbaiki warna pada sediaan. Zat warna ini terdapat pada senyawa organik

terhadap buah dan sayur terutama yang memiliki intensitas warna kuning.

- b. **Karmin** adalah bahan tambahan yang berwarna merah muda yang digunakan sebagai pewarna suatu sediaan baik sediaan cair obat luar maupun dalam, dengan tujuan lain untuk menghomogenkan formula bahan tambahan obat yang akan dibuat. Karmin adalah hasil isolat dari serangga cochineal yang hidup menempel pada kaktus.
- c. **Ribovlavin**, adalah bahan tambahan farmasi selain sebagai vitamin ribovlavin juga digunakan untuk bahan pewarna yang menghasilkan warna kuning, zat tambahan ini biasanya secara alami terdapat pada makanan berupa telur, hati, ikan salmon dan yogurt.
- d. **Curumin** adalah bahan tambahan untuk sediaan farmasi curcumin ini biasanya terdapat pada tanaman rimpang berupa kunyit kuning *Curcuma xanthorrhiza*. Warna yang terdapat pada curcumin ini berwarna kuning pekat. Selain sebagai pewarna tambahan senyawa curcumin juga memiliki aktivitas sebagai multivitamin pencegah penyakit untuk daya tahan tubuh pada anak – anak.
- e. **Caramel** adalah zat tambahan dalam sediaan farmasi yang digunakan sebagai pewarna biasanya berupa cairan yang berwarna gelap yang tidak mengandung gula.
- f. **Klorofil** adalah senyawa yang digunakan untuk sediaan cair. Senyawa ini berasal dari ekstraksi dari tanaman yang mengandung klorofil banyak biasanya terdapat pada tanaman daun suji.
- g. **Betakaroten** adalah pewarna alami yang bisa digunakan untuk bahan tambahan sediaan farmasi, betakaroten ini terdapat pada tanaman wortel, senyawa yang terkandung pada zat ini berupa retinol (vitamin A).
- h. **Likopen** adalah pewarna alami yang terdapat pada buah tomat. Kandungan dalam likopen ini berupa karotenoid berupa merah terang, selain terdapat pada

tanaman tomat senyawa ini juga terdapat pada tanaman yang mempunyai warna merah.

- i. **Merah bit** adalah pewarna betasianin yang terdapat pada tanaman bit yang digunakan untuk sediaan cair pada bahan tambahan farmasi. Warna merah yang dihasilkan dengan cara mengekstraksi umbi dari tanaman bit.
2. **Pewarna sintesis** adalah pewarna yang terbuat dari bahan hasil sintesis dari bahan kimia. Macam macam pewarna sintesis diantaranya yaitu sebagai berikut:  
**Tartarazin** adalah suatu senyawa bahan tambahan yang digunakan untuk sediaan tambahan farmasi yang berasal dari turunan sintesis dari buah lemon. Biasanya pewarna ini campuran dari fenol, hidrokarbon, polysiklik dan heterosiklik.
3. **Peretensi warna** adalah bahan tambahan obat yang digunakan untuk menstabilkan dan menguatkan warna pada suatu sediaan obat. Macam macam peretensi warna diantaranya adalah sebagai berikut: **Magnesium karbonat, Magnesium hidroksida, Besi II Glukonat.**

### 3.2.2 Flavoring Agent

Flavoring agen adalah zat tambahan yang digunakan untuk memperbaiki bau pada suatu formula obat. Zat tambahan yang biasa digunakan untuk formula tambahan dalam sediaan cair meliputi: Oleum Cinammomi, Oleum Citri, Oleum mentha piperita.

### 3.2.3 Penutup Rasa

Bahan tambahan yang digunakan untuk sediaan cair salah satunya adalah penutup rasa atau memperbaiki rasa. Penutup rasa (Pemanis), pemanis ada yang alami dan sintesis. Salah satu bahan tambahan obat yang digunakan untuk sediaan cair meliputi :

Pemanis alami: aspartam, acesulfamek, siklamanat, sakharin, Pemanis buatan: sorbitol, mannitol, xylitol, laktiol, maltitol, gliserin, fruktosa.

### **3.2.4 Pengawet**

Pengawet adalah suatu bahan yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan baik bagi jamur kapang maupun khamir. Serta menghambat mikroorganisme yang merusak sediaan obat cair. Zat tambahan yang digunakan untuk pengawet sediaan cair berupa methyl paraben, etil paraben, propyl paraben, butyl paraben, benzil alcohol, chlorobutanol, phenol, metacresol, clorocresol, benzoic acid, thiomersal, bronopol, propylen glycol, benzalkonium chloride, benzalkonium chloride.

### **3.2.5 Pengemulsi dan Pensuspensi**

Pengemulsi adalah bahan yang digunakan untuk menyatukan larutan yang tidak saling bercampur seperti air dan minyak. Zat tambahan yang digunakan untuk pengemulsi (emulsifier) yang ada pada sediaan cair biasanya terdapat pada sediaan sirup multivitamin. Zat tambahan yang digunakan untuk pengemulsi pada sediaan cair berupa: PGA (pulvis gummi arabici).

Pensuspensi adalah bahan yang digunakan untuk suspending agen terhadap larutan supaya stabil dan kompatibel dan saling larut. Konsentrasi pensuspensi untuk sediaan cair untuk obat keras 2% dan untuk obat bebas 1%. Zat tambahan yang digunakan untuk pensuspensi terhadap sediaan cair berupa PGS (pulvis gumosus). Na CMC (natrium karboksimetil selulosa), acacia, tragakan, pectin, agar, karangany, alginate.

### **3.2.6 Pelarut atau Pembawa**

Pelarut adalah suatu bahan yang digunakan untuk melarutkan suatu zat terlarut baik padat, gas, dan larutan. Pelarut yang digunakan untuk sediaan cair biasanya aquades, aqua aromatic, dan alcohol.

### **3.2.7 Konsolvensi**

Konsolvensi adalah bahan yang digunakan untuk menaikkan kelarutan suatu sediaan, yang awalnya kurang begitu larut dengan penambahan zat tambahan berupa konsolven kelarutannya sesuai dengan apa yang kita inginkan. Zat tambahan yang biasa digunakan

untuk meningkatkan kelarutan bisa berupa: glycerol, propilen glycol, polietilen glikol dan alcohol.

### **3.2.8 Buffer**

Buffer atau penyangga adalah zat tambahan farmasi yang digunakan untuk mengoptimalkan kestabilan pH, mengoptimalkan suatu sediaan sehingga menghasilkan efek terapeutik dan stabilitas produk sesuai yang diinginkan. Zat tambahan yang digunakan untuk penyangga dalam sediaan cair bisa berupa: asam asetat, asam sitrat, natrium fosfat, disodium fosfat.

### **3.2.9 Antioksidan**

Antioksidan adalah suatu senyawa yang digunakan untuk mencegah kerusakan pada sediaan obat akibat radikal bebas. Jika obat dalam bentuk sediaan cair ketika penyimpanan di suhu kamar setelah dibuka akan bertahan selama 6 bulan. Antioksidan yang digunakan untuk sediaan cair berupa Butylated hydroxyanisole (BHA).

## **DAFTAR PUSTAKA**

Dipiro, J., Talbert, L.R., Yee, G.C., Matzke, G R., Wells, B.G., Possey, L.M., 2008, Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 7<sup>th</sup> Edition, Micc Grow Hill Medical, Washington Dc, 1026-1226.

# BAB 4

## PENGAWET DAN ANTIMIKROBA

*Oleh Ayu Rahmawati*

### 4.1 Pendahuluan

Penghambatan fermentasi, pengasaman, penguraian, dan merusak lainnya akibat adanya mikroorganisme dapat menggunakan bahan pengawet / *preservative*. *Preservative* merupakan bahan baku yang tidak digunakan secara langsung atau tidak langsung, serta dapat digunakan tunggal atau campuran. Ia tidak bernilai gizi dan juga bukan tergolong cemaran. Sertifikat analisis kuantitatif wajib ada saat digunakan, bila tidak ada maka perhitungan batas maksimum berdasarkan penggunaan bahan *preservative* yang dimasukkan. Terdapat 10 jenis *preservative* yang diizinkan penggunaannya, antara lain: (BPOM, 2013).

1. Asam Sorbat dan derivat-nya
2. Asam Benzoat dan derivat-nya
3. Etil Para-Hidroksibenzoat
4. Metil Para-Hidroksibenzoat
5. Sulfit
6. Nisin
7. Nitrit
8. Nitrat
9. Asam Propionat dan derivat-nya
10. Lisozim Hidroklorida

**Tabel 4.1.** Pengawet antimikroba dan aktivitasannya

| Jenis Pengawet | Efektifitas Antimikroba |               |        |        |
|----------------|-------------------------|---------------|--------|--------|
|                | Bakteri                 |               | Jamur  |        |
|                | Gram+                   | Gram-         | Yeast  | Mold   |
| Asam Askorbat  | Sangat rendah           | Sangat rendah | Sedang | Tinggi |
| Asam Benzoat   | Sangat rendah           | Sangat rendah | Sedang | Sedang |

| Jenis Pengawet      | Efektifitas Antimikroba |               |               |               |
|---------------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                     | Bakteri                 |               | Jamur         |               |
|                     | Gram+                   | Gram-         | Yeast         | Mold          |
| Benzil Alkohol      | Tinggi                  | Sedang        | Sangat rendah | Sangat rendah |
| Bronopol            | Sedang                  | Tinggi        | Rendah        | Sangat rendah |
| Imidazolidinil Urea | Sedang                  | Tinggi        | Sangat rendah | Sangat rendah |
| Diazolidinil Urea   | Sedang                  | Tinggi        | Sangat rendah | Sangat rendah |
| Paraben Ester       | Sedang                  | Sangat Rendah | Sedang        | Sedang        |
| Phenoksietanol      | Sangat Rendah           | Sedang        | Sangat rendah | Sangat rendah |

Sumber: Anurova et al., 2019

Hal – hal yang dapat menolak suatu sediaan pemakaiannya bila, anatar lain:

1. Komposisi yang tidak sesuai dengan ketentuan;
2. Cara kerja yang tidak sesuai dengan ketentuan;
3. Terdapat kerusakan.

Apabila 3 hal di atas masih ditemukan saat dilakukannya pemeriksaan, maka terdapat teguran tertulis kepada produsen yang memproduksinya (BPOM, 2013).

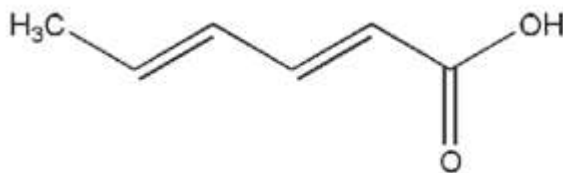
## 4.2 Asam Sorbat/Acid Sorbic/Sorbic Acid

Sinonim: Acidum sorbicum; 2-propenylacrylic; E200; Sorbistat K

Rumus Kimia: *(E,E)-Hexa-2,4-dienoic acid*

Berfungsi sebagai: antimikroba (pengawet)

Rumus Empiris dan bobot molekul:  $C_6H_8O_2$  & 112.13



**Gambar 4.1.** Struktur kimia asam askorbat  
(Sumber: (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009))

Penggunaannya pada obat-obatan, makanan, sediaan enteral dan juga kosmetik sebagai pengawet antimikroba yang bersifat antibakteri dan juga antijamur. Konsentrasi yang digunakan pada sediaan oral dan topical berkisar antara 0.05-0.2%. Penggunaan secara bersamaan dengan getah nabati, gelatin, enzim dan juga protein biasa ditemui. Dosis 1g/L dapat digunakan pada prometazin sirup.

Penelitian yang dilakukan oleh Carpentier dkk menyatakan bahwa keberadaan asam askorbat yang ditambahkan ke dalam sediaan sirup gula dan maltitol dengan konsentrasi 0.1% menunjukkan hasil yang baik sebagai pengawet bial dibandingkan tanpa pemberian asam askorbat (Carpentier et al., 2021).

Stabilitas dan penyimpanan: Lebih mudah teroksidasi dalam larutan dari pada bentuk padatan, terutama sekali bila terkena cahaya. Penggunaan 0.02% propil galat sebagai antioksidan disarankan. Simpanlah pada tempat yang gelap dan suhu tidak lebih dari 40°C (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Keamanan: Asam sorbat bersama kalium sorbat dapat menimbulkan iritasi pada kulit dan reaksi hipersensitivitas (minor). Serta penggunaan pengawet asam sorbat pada larutan lensa kontak menimbulkan alergi konjungtivitis.

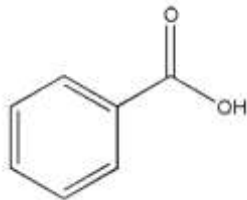
### 4.3 Asam Benzoat/Benzoic Acid

Sinonim: Acidum benzoicum; benzenecarboxylic; benzeneformic acid; carboxybenzene; E210

Rumus Kimia: Benzoic Acid (65-85-0)

Berfungsi sebagai: antimikroba (pengawet), bahan utama pengobatan

Rumus Empiris dan bobot molekul: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> & 122.12



**Gambar 4.2.** Struktur kimia asam benzoat  
(Sumber: (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009)

Sebagai pengawet antimikroba pada kosmetik, makan, dan obat-obatan, asam benzoat sering ditemukan dengan pH antara 2.5-4.5. Pada sediaan topical, asam benzoate 6% dan asam salisilat 3% digunakan sebagai obat antijamur (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Hal yang serupa juga ditemukan pada jurnal yang ditulis oleh Jhonson W at all, yang juga menerangkan bahwa penggunaan asam benzoat pada dosis dia atas untuk penggunaan kosmetik (Johnson *et al.*, 2017).

**Tabel 4.2.** Penggunaan asam benzoat pada beberapa sediaan dan konsentrasi yang digunakan

| Sediaan           | Konsentrasi (%) |
|-------------------|-----------------|
| Injeksi IM dan IV | 0,17            |
| Larutan Oral      | 0,01-0,1        |
| Suspensi          | 0,1             |
| Sirup             | 0,15            |
| Topikal           | 0,1-0,2         |
| Vaginal           | 0,1-0,2         |

Sumber : (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009)

0.1% b/v larutan asam benzoate dalam air yang disimpan pada botol polivinil klorida, dengan suhu kamar, tercatat stabil selama 8 minggu. Larutan ini dapat di sterilkan menggunakan autoklaf. Stabilitas fisik suspense akan terpengaruh bila asam benzoate digunakan pada sediaan suspensi akibat anion benzoate yang terserap ke partikel obat sehingga mengubah muatan permukaan partikel (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Campuran

azam benzoate dengan Eudragit E100® dapat meningkatkan potensi pengawet antimikroba dengan memperluas spektrum aktivitas bakteri (Carrascal *et al.*, 2021).

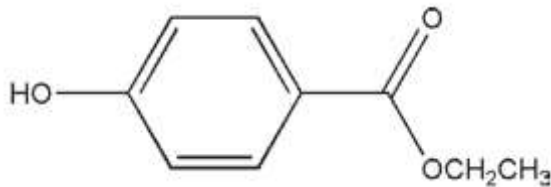
#### 4.4 Etil Para-Hidroksibenzoat/etil paraben

Sinonim: Aethylum hydrobenzoicum ;CoSept; E214; Nipagin A; Tegosept; Ethyl parasept

Rumus Kimia: Ethyl-4-hydroxybenzoate (120-47-9)

Berfungsi sebagai: antimikroba (pengawet)

Rumus Empiris dan bobot molekul:  $C_9H_{10}O_3$  & 166.18



**Gambar 4.3.** Struktur kimia Nipagin A  
(Sumber: (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009)

Jenis bahan pengawet yang paling sering digunakan baik pada makanan, kosmetik, maupun dalam sediaan farmasi. Penggunaannya dapat berupa tunggal atau pun campuran dengan ester paraben lainnya atau antimikroba lainnya juga. Nipagin paling efektif pada penggunaan pengawet terhadap keberadaan ragi dan jamur. Kelarutannya dalam bentuk garam natrium sangat baik dibandingkan jenis garam yg lain. Nipagin pH 3-6 dapat di sterilkan, hingga 4 tahun dengan penyimpanan suhu kamar, tetap stabil

Tan dan kawan-kawan pada jurnalnya menemukan adanya kasus penambahan illegal nipagin dosis berlebih pada produk herbal palsu yang digunakan untuk anak-anak. (Tan, Cui and She, 2022). Perbandingan UDCA / Asam ursodeoksikolat menggunakan metil paraben 0.08% b/v (formula SA) dibandingkan dengan 0.16% b/v (formula SB) menunjukkan masa simpan yang sama selama minimal 120 hari pada suhu 25°C dan 5°C. Namun, pada suhu 40°C, formula SA dapat disimpan minimal 90 hari dan formula SB selama 120 hari (Boscolo *et al.*, 2021). Efek etilparaben terhadap

perkembangan dan kesuburan *Drosophila melanogaster* menyimpulkan bahwa terjadi penundaan waktu perkembangannya (dari larva menjadi pupa, pupa ke dewasa) serta mengurangi fekunditas yang berarti bahwa perlu pengurangan penggunaan pengawet etilparaben dalam produk sediaan farmasi (Atli, 2022).

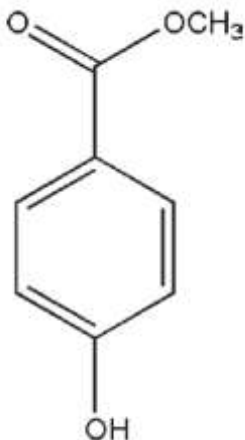
#### 4.5 Metil Para-Hidroksibenzoat/Metil Paraben

Sinonim: Aseptoform; CoSept; E218; metagin; *p*-hydroxybenzoate

Rumus Kimia: Methyl-4-hydroxybenzoate

Berfungsi sebagai: antimikroba (pengawet)

Rumus Empiris dan bobot molekul:  $C_8H_8O_3$  & 152.15



**Gambar 4.3.** Struktur kimia metagin  
(Sumber: (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009))

Metilparaben dapat digunakan tunggal atau campuran dengan pengawet lainnya. Spektrum antimikrobanya luas, walaupun hanya dapat melawan ragi dan jamur. Kelarutannya menurun dalam air, sehingga sering diberi bersama dengan propilen glikol {2-5%}. Metilparaben (0.18%) dan propylparaben (0.02%) banyak digunakan pada sediaan obat parenteral (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

**Tabel 4.3.** Konsentrasi penggunaan metilparabek pada beberapa jenis sediaan

| Sediaan                   | Konsentrasi (%) |
|---------------------------|-----------------|
| Injeksi IM, IV, dan SC    | 0.065–0.25      |
| Larutan inhalasi          | 0.025–0.07      |
| Injeksi intradermal       | 0.10            |
| Larutan hidung            | 0.033           |
| Sediaan mata              | 0.015–0.2       |
| Larutan oral dan suspense | 0.015–0.2       |
| Sediaan untuk Rektal      | 0.1–0.18        |
| Sediaan untuk Topikal     | 0.02–0.3        |
| Sediaan untuk Vaginal     | 0.1–0.18        |

Sumber: (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009)

## DAFTAR PUSTAKA

- Anurova, M.N. *et al.* 2019. 'Modern Preservatives of Microbiological Stability (Review)', *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53(6), pp. 564–571. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02038-4>.
- Atli, E. 2022. 'The effects of ethylparaben and propylparaben on the development and fecundity of *Drosophila melanogaster*', *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 92, p. 103856. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103856>.
- Boscolo, O. *et al.* 2021. 'Pharmaceutical suspensions of ursodeoxycholic acid for pediatric patients: in vitro and in vivo studies', *Pharmaceutical Development and Technology*, 26(5), pp. 599–609. Available at: <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1905662>.
- BPOM. 2013. *BPOM No 36 Tahun 2013 Tentang Batas Maksimum Penggunaan BTP Pengawet*.
- Carpentier, T. *et al.* 2021. 'Antimicrobial preservation efficacy of liquid glucose and liquid maltitol syrups with and without 0.1% sorbic acid', 6(1). Available at: <https://doi.org/doi:10.1515/pthp-2021-0007>.
- Carrascal, J.J. *et al.* 2021. 'Benzoic acid complexes with Eudragit E100®: New alternative antimicrobial preservatives', *International Journal of Pharmaceutics*, 607, p. 120991. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120991>.
- Johnson, W. *et al.* 2017. 'Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate', *International Journal of Toxicology*, 36(3\_suppl), pp. 5S-30S. Available at: <https://doi.org/10.1177/1091581817728996>.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth edition. Washington: Pharmaceutical Press.

Tan, D., Cui, J. and She, X. 2022. 'Excessive amounts of antifungal agent and preservatives were illegally added in an adulterated herbal product for kids', *Food Science and Technology (Brazil)*, 42. Available at: <https://doi.org/10.1590/FST.88322>.



# **BAB 5**

## **BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN TOPIKAL**

*Oleh Juliyanty Akuba*

### **5.1 Pendahuluan**

Sediaan topikal merupakan sediaan yang digunakan pada bagian luar tubuh dimana pemberian obat diberikan secara langsung dengan cara mengaplikasikan sediaan ke permukaan kulit, membran area mata, hidung, lubang telinga, vagina dan rectum. Sistem pelepasan obat yang terkendali harus bisa memulai aksinya yang lebih spesifik terhadap beberapa kondisi fisiologis tertentu (Li dan Mooney, 2016).

### **5.2 Zat Tambahan**

Zat tambahan dalam sediaan topical dapat dikelompokkan sebagai berikut:

1. Memperbaiki Konsistensi
2. Pengawet
3. Pendapar
4. Pelembab
5. Antioksidan
6. Pengompleks
7. Peningkat penetrasi

### **5.3 Memperbaiki Konsistensi**

Untuk menghasilkan bioavailabilitas yang diinginkan konsistensi sediaan topikal harus diatur, selain itu memiliki tujuan untuk mendapatkan formula yang lebih "estetis" dan "dapat diterima". Keadaan ini merupakan suatu kondisi yang disukai umumnya untuk sediaan – sediaan yang dioleskan, tidak berbekas, tidak terasa lengket dikulit dan nampak berlemak. Point penting adalah lebih mudah dikeluarkan dari wadanya. Memperbaiki

konsistensi sendiri dapat dilakukan dengan mengatur komponen sediaan emulsi, dapat dipertimbangkkn perbandingan rasio fasa. Sediaan krim sendiri memiliki jumlah konsentrat campuran zat pengemulsi.

Pengemulsi merupakan zat penstabil bahan agar tidak terjadi pemisahan antara bahan yang satu dengan lainnya (Sibuea, dkk 2004).

**Tabel 5.1.** Zat Pengemulsi yang biasa digunakan dalam sediaan

| Nama Bahan                                    | Efektivitas | EWG SCORE |
|-----------------------------------------------|-------------|-----------|
| C11-15 Pareth-7                               | Baik        | 1         |
| C12-16 pareth-9                               | Baik        | -         |
| Ceteareth-6 olivate                           | Baik        | 1-7       |
| Cereareth-25                                  | Baik        | 1-3       |
| Ceteraryl olivate                             | Baik        | 1         |
| Diisostearyl polyflyceryl-3 dimer dilinoleate | Baik        | 1         |
| Glyceryl rosinate                             | Baik        | 4-6       |
| Glyceryl stearate citrate                     | Baik        | 1         |

### 5.4 Pengawet

Pengawet merupakan zat yang dapat ditambahkan dan dimaksudkan untuk dapat memperbaiki stabilitas sediaan agar tidak terjadi kontaminasi dari mikroorganisme. Dimana sediaan terbagi atas 2 fase yaitu fase air dan fase lemak yang memudahkan untuk terkontaminasi baik jamur maupun bakteri. Penambahan pengawet sendiri menjadi alasan agar sediaan tidak mengalami kontaminasi. Jenis – jenis pengawet yang biasanya dijadikan pilihan dalam kosmetika yaitu (Salvador dan Chrisvert, 2007):

**Tabel 5.2.** Jenis – jenis pengawet yang biasanya digunakan dalam kosmetika

| <b>Pengawet</b>                    | <b>Contohnya</b>                                 |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Asam organik dan garam serta ester | Metil paraben<br>Propil paraben<br>Butil Paraben |
| Aldehid                            | Formaldehid<br>Oxymethylene/ formalin            |
| Amina, piridin                     | Triclocarbon, hexamidin,<br>benzolkonium klorida |
| Fenol                              | triklosan                                        |
| Derivat Imidazol                   | Climbazole                                       |
| Pengawet lainnya                   | Bronidox dan<br>Methylisothiazolinone            |

Sumber:Salvador dan Chrisvert, 2007)

Metilparaben dan propilparaben merupakan pengawet dengan kadar batas maksimum adalah 0,4 % dikatakan sebagai pengawet tunggal dan 0,8 % sebagai pengawet campuran. Melakukan analisis kadar merupakan hal yang dianjurkan agar kadarnya terukur. Analisis yang digunakan harus akurat, teliti dan dalam waktu yang cepat. (BPOM, 2003). Fungsi dari Metil paraben sendiri sebagai pengawet disebabkan karena memiliki kandungan air tinggi yang dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikroba, khususnya pada sediaan gel (Arikumalasari, dkk. 2013).

## 5.5 Pendapar

Pendapar merupakan bahan yang digunakan untuk mempertahankan pH sediaan agar kestabilan sediaan terjaga. Penggunaan pH dipilih berdasarkan beberapa hal, diantaranya stabilitas bahan aktif. Pada Pemilihan pendapar hal paling penting harus dilihat bagaimana ketercampurannya dengan bahan lainnya yang biasanya terjadi dalam sediaan, pada beberapa pH efektif untuk pengawet. Perubahan kimia dari zat aktif ataupun zat tambahan dalam sediaan pada saat penyimpanan sangat

mempengaruhi pH sediaan karena adanya kemungkinan pengaruh pembawa atau keadaan lingkungan. Kontaminasi yang biasanya terjadi pada logam pada saat proses produksi atau pada saat penyimpanan dimana wadah sediaan bisa menjadi salah satu katalisator yang dapat menyebabkan pertumbuhan kimia dari bahan sediaan. Pada dasarnya kulit yang memiliki pH yang relative rendah pada kisaran nilai 4 -6. Perubahan pada anatomi kulit yang diakibatkan oleh perubahan patologi kulit sangat mempengaruhi kondisi kulit (Suhandi dan Warhana, 20223).

**Tabel 5.3.** Polimer responsive perubahan pH beserta aplikasinya secara topikal

| Jenis Polimer                                    | pH transisi | Zat Akfit   | Penggunaan                    | Referensi          |
|--------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|--------------------|
| Kitosan                                          | 6,0         | Kitosan     | Dermatitis atopik             | Jung, dkk 2015     |
| N-(2-hidroksipropil metakrilamida Eudragit E 100 | 5,0         | Retinol     | Penghantaran sediaan kosmetik | Klee, dkk 2009     |
| Asam hialuronat                                  | 7,0         | Vit A, D, E | Penyembuhan luka bakar        | Soriano, dkk. 2020 |

Kitosan merupakan turunan yang diperoleh dari kitin yang proses awalnya diperoleh dari kulit Kepiting, Udang atau biasanya pada Kerang, yang diperoleh dengan cara proses demineralisasi, deprotenisasi, dan deasetilisasi. Kitosan merupakan konstituen organik penting yang terdapat pada skeleton yang disebut sebagai suatu kopolimer dengan molekuler tinggi dan acetiloglukosamin, glukosamin pada rantainya. Kitosan belakangan ini banyak dilakukan penelitian terkait khasiat kitosan sebagai agen antiobesitas, antikanker, antibakteria, antifungi, antiperdarahan dan penyembuh luka. Hasil penelitian melaporkan Kitosan dapat memacu proliferasi sel, meningkatkan proses kolagenisasi dan mengakselerasi proses fagositosis pada jaringan yang terluka

(Shelma, dkk. 2008; Kojima, dkk. 2004; Sezer, dkk. 2007; Paul dan Sharma, 2004; Okamoto, dkk. 2003).

## **5.6 Pelembab**

Pelembab atau humectant digunakan untuk meningkatkan hidrasi pada kulit pada saat mengaplikasikan sediaan. Keadaan hidrasi pada kulit seseorang dapat menyebabkan kulit menjadi sangat kering, kasar, dan bisa membekas jika digaruk. Keadaan seperti ini membuat kulit tidak sehat, kusam dan tidak enak dipandang mata. Pada keadaan ini pemberian zat tambahan seperti gliserol, PEG dan sorbitol adalah pilihan yang tepat. Pemberian beberapa bahan seperti Propilenglikol, sorbitol dan gliserol yang digunakan sebagai poliol bertujuan untuk memberikan proteksi terhadap kurangnya kandungan air pada sediaan gel, yang memiliki fungsi sebagai humectant. Penggunaan humectant secara bersamaan diantaranya gliserol, sorbitol, dan propilenglikol walaupun gliserol diketahui mempunyai nilai viskositas yang rendah hal ini tidak mengurangi kenyamanan pada saat digunakan sedangkan propilenglikol memiliki nilai viskositas yang lebih tinggi akan tetapi memiliki rasa yang kurang nyaman dalam mengaplikasikannya karena pada saat penggunaan rasa lengket dari sediaan masih sangat kuat, dan untuk Sorbitol yang bersifat sangat higroskopis menyebabkan terjaganya konsistensi dari sediaan, (Yuliani, 2010).

## **5.7 Antioksidan**

Radikal bebas merupakan salah satu penyebab kerusakan kulit yang sudah tidak asing lagi (Maysuhara, 2009). Radikal bebas dikenal dapat merusak dengan cara mengikat sendiri komponen sel diantaranya lemak, protein dan asam nukleat yang dapat mempercepat terjadinya penuaan dini pada kulit, merusak elastisitas kulit, menjadikan kulit kusam, dan masih banyak lagi hal – hal tidak enak dipandang mata yang terjadi akibat radikal bebas. Hal yang diperlukan untuk menyelesaikan permasalahan yang disebabkan oleh radikal bebas diantaranya dapat menteralkan radikal bebas dengan senyawa seperti antioksidan. Penggunaan sediaan topical yang kaya akan antioksidan merupakan langkah

untuk menghentikan dampak dari radikal bebas. Antioksidan sendiri diketahui dapat melindungi kulit dari bahaya radikal bebas yang dapat merusak kulit (Valko dkk, 2007; Pandel dkk, 2013).

Pemanfaatan ketersediaan hayati sebagai penangkal radikal bebas sangat besar, diperkirakan hampir 80%. Indonesia merupakan negara yang kaya akan tumbuhan dan buah – buahan yang banyak mengandung Antioksidan alami. Teh hijau (*Camellia sinesis L*) merupakan salah satu contoh tanaman yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat baik untuk digunakan segaia penangkal radikal bebas. Kandungan polifenol yang terdapat dalam Teh hijau dalam jumlah yang tinggi diantaranya ada senyawa flavonol atau yang biasanya disebut katekin. Penggunaan teh hijau untuk sediaan topical sudah banyak dilakukan penelitian, pada sediaan kosmetik sudah mulai diaplikasikan. Pada Teh hijau sendiri memiliki kadar fenol dan hasil dari aktivitas antioksidan yang terdapat pada teh hijau lebih tinggi dibandingkan dengan kadar fenol dan aktivitas antioksidan pada teh hitam. Semakin tinggi kadar fenol dalam suatu tanaman menjadikan aktivitas antioksidan dari tanaman tersebut semakin besar (Septianingrum, dkk. 2016).

**Tabel 5.4.** Antioksidan dikelompokkan menjadi dua yaitu : (Hamid, 2010) :

| Antioksidan                                                                                                                 |                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer atau antioksidan alami                                                                                               | Sekunder atau sintesis antioksidan                                                                                                                  |
| Antioksidan pemutus rantai yang bereaksi dengan radikal dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil.                   | Merupakan senyawa fenolik yang berfungsi menangkap radikal bebas dan menghentikan <i>chain reaction</i> , senyawa ini termasuk :                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioksidan mineral contohnya selenium, tembaga, besi, seng dan mangang</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Butylated hidroksil anisol (BHA)</li> <li>• Butylated hydroxyrotoluene (BHT)</li> </ul>                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioksidan vitamin, contohnya vitamin C, Vitamin E, vitamin B,</li> </ul>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propyl gallate (PG) dan zat pengkelat logam (EDTA)</li> <li>• Tertiary butyl hidrokuinon (TBHQ)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fitokimia</li> </ul>                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordihydro acid guaretic (NDGA)</li> </ul>                                                                 |

## 5.8 Peningkat Penetrasi

Peningkat penetrasi digunakan sebagai zat yang dapat meningkatkan atau perembesan penetrasi dari sediaan pada saat diaplikasikan ke dalam kulit.

**Tabel 5.5.** Kriteria Peningkat penetrasi

| <b>Peningkat Penetrasi</b>                                       |
|------------------------------------------------------------------|
| 1. Sifat fisikokimia stabil dan bersifat inert                   |
| 2. Tidak toxic dan menyebabkan iritasi dan aman untuk kulit      |
| 3. Onset cepat, durasi lama, efek yang reversible                |
| 4. Bisa menyesuaikan dengan zat aktif                            |
| 5. Residu dari sisa saat di bersihkan dengan hasil yang maksimal |
| 6. Dapat digunakan sebagai bahan tambahan                        |

Beberapa zat lain yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi diantaranya air, hidrokarbon, alcohol, asam lemak dan ester, amida, urea, sulfoksida dan terpen serta terpenoid, (Suwalie dan Sorayam 2017).

### **Terpen**

Terpen biasanya ditemukan dalam minyak atsiri, yang dilakukan destilasi dari tanaman seperti dari bunga, buah – buahan dan biasanya juga dari daun tumbuhan. Terpen atau biasanya terdiri dari atom karbon, hydrogen dan oksigen, akan tetapi tidak masuk dalam aromatic. Terpen dilaporkan merupakan zat yang dapat meningkatkan proses penetrasi yang tinggi dibandingkan dengan zat sintesis lainnya. Terdapat beberapa macam dari terpen yang biasanya digunakan sebagai peningkat penetrasi, di antaranya (Suwalie dan Sorayam 2017) :

**Tabel 5.6.** Terpen yang digunakan sebagai peningkat penetrasi

| Terpen       | Contohnya      |
|--------------|----------------|
| Monoterpen   | Anethole       |
|              | Borneol        |
|              | Camphor        |
|              | carvacrol      |
|              | Carvone        |
|              | 1,8 - cineole  |
|              | 1,4 - cineole  |
|              | Cymene eugenol |
|              | Fenchone       |
|              | Geraniol       |
|              | Limonene       |
|              | Linalool       |
|              | Menthol        |
|              | menthon        |
| Sesquiterpen | Bisabolol      |
|              | Famesol        |
|              | Nerolidol      |
|              | Valen-cene     |

## DAFTAR PUSTAKA

- Arikumalasari, Dewantari, Wijayanti. 2010. "*Optimasi hpmc sebagai gelling agent dalam formula gel ekstrak kulit buah Manggis (Garcinia mangostana L.)*". Jurnal Penelitian.
- Hamid, A.A, O. O; Aiyelaaghe, L.A; Usman, O.M; Ameen dan A. Lawal. 2010. " *Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications*". African Journal of Pure and Applied Chemistry Vol. 4 (8), pp. 142 – 151.
- Jung, S.M; Yoon. G.H; Lee. H.C; Jung, M.H; Yu, S.I; Yeon, S.J; Min, S.K; Kwon, Y.S; Hwang, J.H; Shin, H.S. 2015. *Thermodynamic Insights and Conceptual Design of Skin-sensitive Chitosan Coated Ceramide/PLGA Nanodrug for Regeneration of Stratum Corneum on Atopic Dermatitis*. Sci. Rep. 5,18089.
- Klee, S.K; Farwick, M; Lersch, P. 2009. *Triggered Release of Sensitive Active Ingredients upon Response to the Skin's Natural pH*. Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. 338, 162 – 166.
- Kojima, K; Okamoto, Y; Kojima, K.; Miyatake, K; Fujise, H; Shigemasa, Y. 2004. *Effects of Chitin and Chitosan on collagen synthesis in Wound Healing*. J Vet Med Sci.
- Okamoto, Y; Shibazaki, K; Minami, S; Matsuhashi, A; Tanioka S dan Shigemasa. 2003. "*Evaluation of Chitin and Chitosan on Open Wound Healing in Dogs*". J Vet Med Sci.
- Paul, W dan Sharma, C.P. " Chitosan and Alginate Wound Dressings: A short review. Trends Biomaterial.
- Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan no. 1 tahun 2020. *Pencabutan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.4.1745 tentang Kosmetik*".
- Salvador, A. dan A. Chrisvert. 2007. *Analysis of Cosmetic Products*. Amsterdam: Elsevier.
- Septianingrum, Elis. 2016. "*Review Indeks Glikemik Beras : Faktor – factor yang mempengaruhi dan keterkaitannya terhadap Kesehatan Tubuh*". Subang. Jurnal Kesehatan. Vol. 1. No. 1. Hal 1 – 9.

- Sezer, D. A; Hatipoglu, F; Cevher, E; Ogurtan, Z; Bas, A.L dan Akbuga. 2007. *Chitosan Film Containing Fucoidan as a wound Dressing for Dermal Burn Healing: Preparation and in Vitro/in vivo Evaluation*. AAPS PharmSciTech.
- Shelma. R; Paul. W. dan Sharma C.P. Chitin Nanofibre Reinforced Thin Chitosan Films for Wound Healing Application. Trends Biomaterials and Artificial Organs.
- Sibuea Posman; Rahardjo Sri; Santoso Umar; Noor Zuheid. 2004." *Oksidasi Minyak dalam Emulsi O/W Mekanisme dan Pengendaliannya*". Yogyakarta: Agritech Vol.24 No.5. Universitas Gajah Mada.
- Soriano Ruiz, J.L; Calpena-Campany, A.C; Silva-Abreu, M; Halbout-Bellowa, L; Bozal-de Febrer, N; Rodriguez-Lagunas, M.J; Clares-Naveros, B. 2020. *Design and Evaluation of a Multifunctional Thermosensitive Poloxamer-chitosan-Hyaluronic Acid gel for the Treatment of Skin Burns*. Int.J. Biol. Macromol. 142. 412-422.
- Suwalie. E. R dan Soraya. R.M. 2017." Terpen sebagai Peningkat Penetrasi pada Sediaan Transdermal". Farmaka. Vol. 15 (3) 102 – 110.
- Valko, M., Leibfrits; D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., dan Telser, J. 2007. "*Free Radicals and Antioxidants in norma Physiological Functions and Human Disease*". The Internasional Journal of Biochemistry & Cell Biolgy, 39 (1), 44 – 84.
- Yuliani, Sri. H. 2020. "*Optimasi Kombinasi Campuran Sorbitol, gliserol dan propilenglikol dalam gel sunscreen ekstrak etanol Curcuma Mangga*". Majalah Farmasi Indonesia.

# **BAB 6**

## **BAHAN PEWARNA DAN PENGAROMA PADA SEDIAAN FARMASI**

*Oleh Habibie Deswilyaz Ghiffari*

### **6.1 Zat Pewarna pada Sediaan Farmasi**

Pewarna secara umum ditambahkan untuk membantu dengan identitas produk atau untuk pertimbangan merek pada segi pemasaran. Selain itu, pewarna dapat digunakan untuk meningkatkan penerimaan produk jadi untuk pasien. pewarna dapat digunakan untuk membantu produk dengan rasa tertentu. Sebagai contoh, produk berwarna kuning atau jingga untuk rasa buah jeruk dan produk berwarna merah untuk rasa buah beri (Tovey, 2018).

Menurut (Biswal *et al.*, 2015), sediaan farmasi diberi pewarna terutama karena alasan berikut :

1. Meningkatkan penerimaan
2. Untuk identifikasi
3. Persiapan standar
4. Tujuan stabilitas

Menurut (Biswal *et al.*, 2015), Sifat pewarna yang ideal untuk sediaan farmasi, sebagai berikut :

1. Tidak beracun dan tidak mempunyai aktivitas fisiologi
2. Bebas dari zat kotoran yang berbahaya
3. Tidak dipengaruhi oleh proses oksidasi atau reduksi dan perubahan pH
4. Tidak dipengaruhi oleh cahaya, suhu, hidrolisis dan mikroba
5. Stabil dalam penyimpanan
6. Bebas dari rasa dan bau yang tidak menyenangkan
7. Tidak mempengaruhi kerja obat
8. Kekuatan warna bersifat kuat dalam konsentrasi rendah
9. Praktis dan murah

Pewarna dapat diperoleh dari sumber alami atau sintetik. Sumber alami dapat diperoleh dari :

1. Sumber mineral : Titanium oksida (warna putih), karbon (warna hitam / abu - abu), garam besi seperti besi oksida (warna merah muda sampai merah)
  2. Sumber hewan : Karmin (warna merah tua sampai merah gelap), biru tyrian (warna merah keunguan)
  3. Sumber tumbuhan : Klorofil (warna hijau muda sampai hijau gelap), indigo (warna biru tertentu), dan *catechu* (warna merah sampai cokelat)
- (Kar *et al.*, 2019)

Karotenoid merupakan suatu kelas pigmen yang diekstraksi dari tanaman, alga, dan bakteri fotosintetik. Karotenoid dapat digunakan sebagai pewarna menarik secara alami dan memiliki potensi antioksidan dan antikanker. Lutein dan astaxanthin merupakan karotenoid yang sering digunakan pada makanan dan farmasi (Linnewiel-Hermoni *et al.*, 2015).

Karthamin atau *Natural Red 26* merupakan pigmen berwarna merah dari bunga safflower (*Carthamus tinctorius*). Senyawa ini terdiri dari 2 unit *chalcone* dan ikatan dua terkonjugasi yang bertanggungjawab atas warna merah yang pekat. Senyawa ini merupakan turunan dari *precarthamine* akibat beta-glukosa oksidase dan bersifat tidak larut dalam air. Senyawa ini digunakan sebagai pewarna pada makanan dan tekstil (Ghorbani *et al.*, 2015).

Antosianin merupakan pigmen alami larut air (*anthos* = bunga dan *kyanos* = biru dalam bahasa Yunani), dimana dihasilkan dari berbagai sumber kubis merah, bit, bluberi, dan lobak. Antosianin termasuk dalam kelas flavonoid dan memiliki sifat larut air akibat gugus fungsi -OH bersifat polar. Struktur antosianin sangat beragam sehubungan dengan tingkat keasaman pada tanah dan mengarah kepada perubahan warna dari merah ke ungu ke biru (Bridle & Timberlake, 1997; Chandrasekhar *et al.*, 2012).

Betalain merupakan pigmen berwarna kuning dan merah yang berasal dari turunan indol. Senyawa ini sering ditemukan pada tanaman *Caryophyllales*. Betalain berkaitan dengan antosianin dan dapat menjadi substitusi untuk pigmen antosianin. Betalain dapat

diklasifikasi menjadi dua kelas : betasianin dan betaxanthin. Selain berfungsi sebagai pewarna, betalain dapat bersifat sebagai fungisidal (Buchweitz *et al.*, 2013; Cai *et al.*, 2005).

Klorofil (*Chloros* = hijau dan *phyllon* = daun dalam bahasa Yunani) merupakan pigmen alami dari sumber sayuran dan diekstraksi dari tanaman alfalfa. Klorofil menyerap cahaya biru, diikuti dengan cahaya merah dan sensitif terhadap panas dan cahaya. Senyawa ini tidak larut dalam air akibat sifat nonpolar, dimana cincin porfirin dikomplekskan dengan ion magnesium (Gandul-Rojas *et al.*, 2012).

Kurkumin merupakan pewarna alami yang bersumber dari kunyit dan diekstraksi dari rhizoma kering *Curcuma longa*. Kurkuminoid merupakan tipe polifenol yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan pengecer darah. Dapat digunakan sebagai substitusi bunga saffron karena hemat dalam pembiayaan (Rymbai *et al.*, 2011; Gomez-Estaca *et al.*, 2015).

Pewarna sintetis yang digunakan sesuai dengan persetujuan FDA (*Food and Drugs Administration*). Pewarna alami lebih digunakan daripada pewarna sintetis akibat sifat toksik dan telah menunjukkan reaksi hipersensitivitas. Selain itu, kompatibilitas juga termasuk masalah besar pada pewarna sintetis terutama zat obat kation digunakan (Farris, 2010).

Menurut (FDA, 2022), Zat aditif pewarna dapat dikategori menjadi 4, yaitu :

1. Pewarna yang terikat dari sertifikasi

Zat aditif pewarna ini secara umum merupakan turunan dari petroleum dan lebih dikenal dengan warna “coal-tar dyes” atau “synthetic-organic”. Pewarna ini biasanya diberikan singkatan seperti FD&C (*Food, Drug & Cosmetics*), D&C (*Drug & Cosmetics*), atau External D&C.

2. Pewarna yang bebas dari sertifikasi

Zat aditif pewarna ini secara umum berasal dari sumber mineral, tanaman, atau hewan. Zat ini tidak terikat dengan ketentuan sertifikasi.

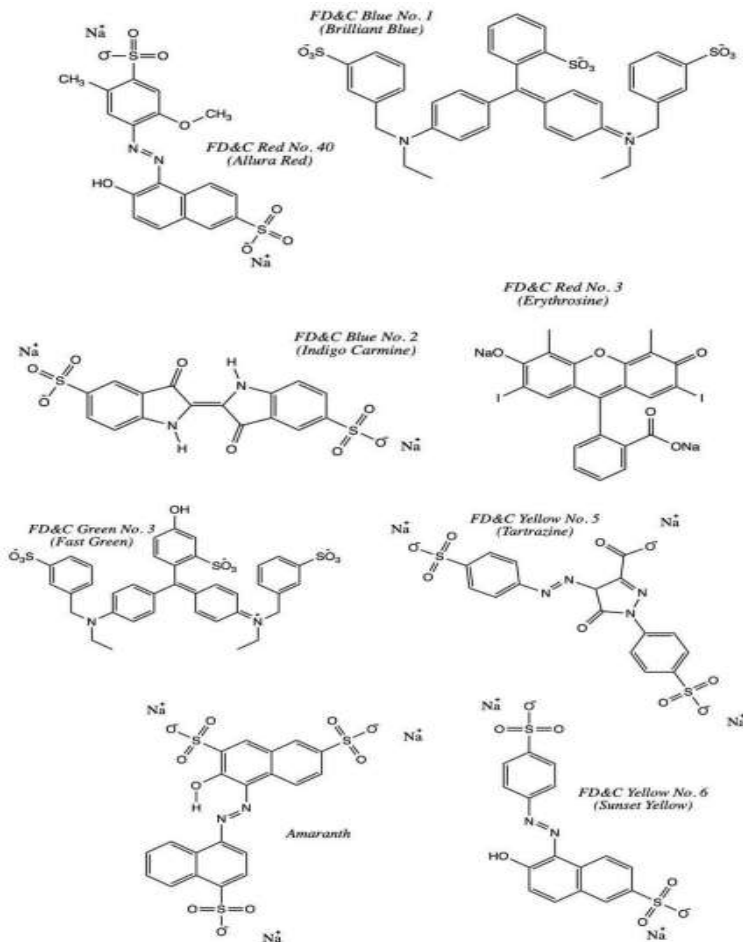
### 3. *Straight Color*

*Straight Color* merujuk pada zat aditif pewarna yang terdapat pada daftar 21 CFR (*Code of Federal Regulations*) 73, 74 dan 81.

### 4. *Lakes*

*Lakes* merupakan *straight color* yang diperluas pada substrat melalui adsorpsi, kopresipitasi, atau kombinasi kimia yang tidak mencakup kombinasi bahan apa pun yang dibuat melalui proses pencampuran sederhana.

Berikut merupakan 7 *dye* yang disetujui oleh FDA sebagai zat aditif.



(Sumber : U.S. FDA, 2023)

*Dye* FD&C sering ditambahkan pada vitamin dan obat bebas untuk meningkatkan penampilannya dan memberi identitas produk. Sebagian besar zat aktif pada obat bebas memiliki rasa pahit dan perlu ditutupi dengan menggunakan zat penyedap. Zat penyedap yang sering digunakan pada obat bebas untuk anak - anak berupa rasa anggur, ceri atau permen karet. *Dye* FD&C digunakan untuk memberikan warna pada obat bebas dengan tujuan mempersatukan penampilan luar dengan rasa yang cocok (Pérez-Ibarbia *et al*, 2016).

Zat pewarna dapat berupa *dye* dan *pigment*. Perbedaan antara kedua zat adalah tingkat kelarutan. *Dye* alami dan organik dapat larut pada medium yang diaplikasikan, sedangkan *pigment* tidak larut dan tetap tersuspensi dalam media cair (Zollinger, 2003).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 239/Men.Kes/Per/V/85 dimana mengatakan tentang zat warna tertentu yang dinyatakan sebagai bahan berbahaya. Berikut zat - zat pewarna yang dilarang di Indonesia.

| NO  | NAMA                                   | NOMOR INDEKS WARNA (C. I. No.) |
|-----|----------------------------------------|--------------------------------|
| 1.  | Auramine (C.I Basic Yellow 2)          | 41000                          |
| 2.  | Alkanet                                | 75520                          |
| 3.  | Butter Yellow (C.I. Solvent Yellow 2)  | 11020                          |
| 4.  | Black 7984 (Food Black 2)              | 27755                          |
| 5.  | Burn Umber (Pigment Brown 7)           | 77491                          |
| 6.  | Chrysoidine (C.I. Basic Orange 2)      | 11270                          |
| 7.  | Chrysoline S (C.I Food Yellow 6)       | 14270                          |
| 8.  | Citrus Red No. 2                       | 12156                          |
| 9.  | Chocolate Brown FB (Food Brown 2)      | -                              |
| 10. | Fast Red E (C. I Food Red 4)           | 16045                          |
| 11. | Fast Yellow AB (C. I Food Yellow 2)    | 13015                          |
| 12. | Guinea Green B (C. I Acid Green No. 3) | 42065                          |
| 13. | Indanthrene Blue RS (C. I Food Blue 4) | 69800                          |
| 14. | Magenta (C. I Basic Violet 14)         | 42510                          |
| 15. | Metanil Yellow (Ext. D&C Yellow No. 1) | 13065                          |
| 16. | Oil Orange SS (C. I Solvent Orange 2)  | 12100                          |
| 17. | Oil Orange XO (C. I Solvent Orange 7)  | 12140                          |
| 18. | Oil Orange AB (C. I Solvent Yellow 5)  | 11380                          |
| 19. | Oil Yellow AB (C. I Solvent Yellow 6)  | 11390                          |
| 20. | Orange G (C. I Food Orange 4)          | 16230                          |
| 21. | Orange GGN (C. I Food Orange 2)        | 15980                          |
| 22. | Orange RN (Food Orange 1)              | 15970                          |
| 23. | Orchid and Orcein                      | -                              |
| 24. | Ponceau 3R (Acid Red 1)                | 16155                          |
| 25. | Ponceau SX (C. I Food Red 1)           | 14700                          |
| 26. | Ponceau 6R (C. I Food Red 5)           | 16290                          |
| 27. | Rhodamin B (C. I Food Red 15)          | 45170                          |
| 28. | Sudan I (C. I Solvent Yellow 14)       | 12055                          |
| 29. | Scarlet GN (Food Red 2)                | 14815                          |
| 30. | Violet 6 B                             | 42640                          |

(Sumber : KEMENKES RI, 1985)

Pada sediaan tablet, *dye* dapat diberikan pada sediaan tablet melalui penambahan *dye* secara langsung sebagai larutan ketika proses granulasi basah atau metode paling konvensional dengan cara menambahnya pada formulasi salut, yaitu diaplikasikan pada permukaan tablet. Meskipun, terdapat banyak permasalahan (seperti bintik - bintik, tahan luntur, migrasi, tingkat keseragaman warna yang rendah) dapat terjadi berkaitan dengan kelarutan *dye* (Felton & McGinity, 2008).

Pada sediaan kapsul, Kapsul biasanya diwarnakan dengan *dye* yang terdaftar sebagai FD&C dan D&C. Warna ini ditambahkan pada lelehan gelatin. Salah satu faktor yang perlu diperhatikan adalah nilai pH pada gelatin karena dapat mengubah tingkat warna kapsul (Podczeczek & Jones, 2004).

Pada sediaan sirup, *dye* yang digunakan harus larut sempurna pada pelarut sediaan. Faktor seperti nilai pH, aktivitas mikroba, paparan cahaya, dan kompatibilitas dengan bahan lain perlu dipertimbangkan karena dapat mempengaruhi tingkat warna dan stabilitas *dye* tersebut. Konsentrasi *dye* dalam sediaan cair seharusnya di antara 0,0005% dan 0,001% (Troy *et al.*, 2006).

**Pewarna Umum Dalam Farmasi/Kosmetika**

| No. | Warna   | Zat Pewarna                                          | Farmasi/Kosmetik                                           |
|-----|---------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1.  | Putih   | -Titanium Dioksida                                   | -Tabir surya<br>-Kapsul gelatin<br>-Tablet, dan seterusnya |
| 2.  | Biru    | -Brilliant Blue<br>-Indigo Carmine<br>-Indigo        | -Obat kumur                                                |
| 3.  | Merah   | -Amaranth<br>-Carmine                                | -Salep<br>-Lipstik<br>-Bedak muka                          |
| 4.  | Kuning  | -Tartrazine<br>-Sunset Yellow<br>-Wortel<br>-Saffron | -Vitamin<br>-Antasida                                      |
| 5.  | Hijau   | -Klorofil                                            | -Sabun                                                     |
| 6.  | Cokelat | -Karamel                                             | -Sirup                                                     |

(Sumber : Ramesh & Muthuraman, 2018)

Selain penampilan estetika dan kepatuhan pasien, warna pada suatu produk dapat juga mempengaruhi pada efikasi terapi akibat efek psikologi. Warna merah dapat berarti “menggairah”, “aktif”, “panas”, “berbahaya”, sedangkan warna putih berarti “tenang”, “dingin”, dan “santai”. Selain itu, warna putih dapat berkaitan dengan “murni”, “tidak ternodai”, dan “netral”. Sebagai contoh, obat penenang sering berwarna biru, obat sakit perut berwarna hijau, dan obat kardiovaskuler atau obat analgesik kuat biasanya berwarna merah (de Craen *et al.*, 1996).

## **6.2 Zat Pengaroma pada Sediaan Farmasi**

Senyawa aroma, juga dikenal dengan pengaroma, pembau, atau penyedap, merupakan senyawa kimia dengan sifat sensorik yang menunjukkan beragam jenis bau. Zat ini terdiri dari kelas senyawa kimia yang mudah menguap, seperti alkohol, aldehida, keton, asam karboksilat, ester, lakton, dan terpen. Zat ini secara luas digunakan dalam makanan, deterjen, kosmetika, dan dalam industri farmasi (Carlquist *et al.*, 2015).

Zat pengaroma digunakan untuk memberikan rasa yang menyenangkan ke suatu sediaan farmasi. Sensasi rasa dari suatu sediaan farmasi merupakan campuran rasa dan bau yang kompleks dimana sedikit dipengaruhi oleh tekstur, suhu dan penampilan luar. Pemberian warna suatu sediaan farmasi harus seimbang antara rasa dan bau (Ansel, 1989).

Agen penyedap merupakan senyawa aditif yang memberikan suatu rasa tambahan pada sediaan tablet. Secara khusus, zat ini dapat menutupi rasa yang tidak diinginkan (seperti rasa tajam atau pahit) dan meningkatkan kualitas rasa tablet. Hal ini sangat diutamakan pada pasien pediatri, dikarenakan dapat berdampak secara signifikan terhadap kesediaan mereka menggunakan sediaan tersebut dan kepatuhan mereka dalam terapi (Awad *et al.*, 2021).

Terdapat empat sensasi yang dirasakan oleh manusia yaitu asin, manis, pahit dan asem. Agen penyedap ditambahkan untuk bergabung dengan satu atau lebih kombinasi penyedap dasar untuk mendapatkan rasa yang diinginkan. Berikut contoh agen penyedap yang digunakan pada sediaan padat :

1. Rasa pahit dapat didapatkan dari adas manis, mint, atau cokelat
2. Rasa asem dapat didapatkan dari buah *citrus* seperti beri, jeruk dan lemon
3. Rasa manis dapat didapatkan dari buah dan gula
4. Rasa asin dapat didapatkan dari vanila dan persik  
(Kalyan & Bansal, 2012)

Pada sediaan cair, formulasi diperlukan adanya penerimaan pasien yang baik, dengan pertimbangan bahwa pasien tersebut mungkin lansia atau pediatri. Zat penyedap dapat meningkatkan nilai pasar formulasi sediaan dan meningkatkan keangguan dalam menstimulasi sensasi rasa (Fabiano *et al.*, 2011).

Agen penyedap dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu alami, buatan atau alami-buatan berdasarkan sumbernya.

1. Agen Alami  
Zat ini merupakan sumber pertama untuk penyedap, zat ini perlu diekstraksi dari berbagai sumber. Metode ekstraksi dapat melibatkan ekstrusi, ekstraksi pelarut atau destilasi. penyedap alami jarang digunakan karena kurang stabil dan kualitas yang tidak dapat diprediksi (Khar *et al.*, 2015).
2. Agen Buatan  
Zat ini merupakan campuran dari berbagai senyawa kimia yang disintesis dimana dapat menyerupai rasa alami. Berbeda dengan agen alami, penyedap buatan cenderung lebih stabil dan konsisten (Khar *et al.*, 2015).
3. Agen Alami-Buatan  
Pada sistem alami-buatan, penyedap alami dikombinasikan dengan penyedap buatan untuk meningkatkan kekuatan dan keseimbangan rasa. Keuntungan dari sistem alami-buatan yaitu spektrum penyedap yang luas dapat mengembangkan rasa yang baru (Khar *et al.*, 2015).

Vanilin merupakan salah satu konstituen utama pada ekstrak vanilla diikuti dengan asam vanillin, asam 4-hidroksibenzaldehida dan asam 4-hidroksibenzoat. Ekstrak vanila sering digunakan sebagai agen penyedap dalam makanan, minuman dan farmasi. Agen penyedap vanila alami sangat mahal karena biaya

yang melibatkan produksi biji vanila. Selain itu, reaksi alergi merupakan efek samping yang tidak diinginkan dari vanila (Anuradha *et al.*, 2013).

### **6.3 Bahaya Penggunaan Zat Pewarna dan Pengaroma pada Sediaan Farmasi**

Penggunaan pewarna sintetik masih bersifat kontroversial. Ketika peraturan standarisasi telah dibuat untuk pembuat obat, penelitian yang kurang muncul atas potensi bahaya pada senyawa ini terhadap manusia. Sebagai contoh, beberapa studi menunjukkan *dye* biru buatan dapat menyebabkan efek berbahaya (Olas *et al.*, 2021).

Agen penyedap dan pewarna buatan memiliki sifat murah, menarik dalam hal sensorik, stabil untuk waktu yang lama, dan tidak tergantung pada siklus pertanian pada musim panen tanaman. Akan tetapi, kesadaran terhadap potensi risiko kesehatan pada bahan aditif tersebut menimbulkan berbagai pertanyaan. Reaksi alergi, ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), dan karsinogenisitas merupakan risiko kesehatan yang lebih diketahui dan dicurigai akibat penyedap dan pewarna buatan (Aljaff *et al.*, 2013; Feingold, 1976).

FD&C Red 3 atau Erythrosine B merupakan *dye* yang larut air dengan 58% kandungan iodin. Zat ini memiliki angka asupan harian yang dapat diterima sebesar 2,5 miligram per kilogram berat badan per hari atau 75 mg/hari untuk anak 30 kg. Pewarna ini dapat menyebabkan genotoksisitas seperti kerusakan DNA dan karsinogenik (Lin & Brusick, 1986).

FD&C Red 40 atau Allura Red memiliki angka asupan harian yang dapat diterima sebesar 7 miligram per kilogram berat badan per hari. Pewarna ini dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas dan mempercepat proses pembentukan tumor (Collins & Black, 1980).

FD&C Yellow 5 atau Tartrazine memiliki angka asupan harian yang dapat diterima sebesar 5 miligram per kilogram berat badan per hari dimana sama dengan 150 mg/hari pada anak 30 kg. Pewarna ini hanya menyebabkan reaksi hiperaktivitas dan hipersensitivitas pada anak (Ward, 1996).

FD&C Yellow 6 atau Sunset Yellow merupakan *dye* azo yang tersulfonasi dan bersifat larut air dimana sering digunakan pada makanan, kosmetika dan obat. Pewarna ini memiliki asupan harian yang dapat diterima sebesar 3,75 miligram per kilogram berat badan per hari atau setara dengan 112,5 mg untuk anak 30 kg. Sama seperti tartrazine, pewarna ini menyebabkan reaksi hipersensitivitas (Trautlein & Mann, 1978).

Mengonsumsi wortel, jeruk kuning dan suplemen betakaroten dalam jumlah tinggi dapat menyebabkan kondisi disebut dengan karotenosis. Kondisi ini memiliki gejala berupa perubahan warna menjadi kuning atau jingga pada kulit di hidung, telapak tangan dan kaki. Hal ini disebabkan oleh kelebihan betakaroten dibandingkan kecepatan perubahan biosintesis vitamin A dalam tubuh (Caroselli *et al.*, 2007).

## DAFTAR PUSTAKA

- Aljaff, P., Rasheed, B. O., Omer, T. A. 2013. A Comparison Between Natural and Synthetic Food Flavouring Extracts Using Infrared Spectra and Optical Activity. *IOSR J. Appl. Phys.*, 5(3), 1-6.
- Ansel, H. C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., (Ed. IV). UI Press, Jakarta
- Anuradha, K., Shyamala, B. N., Naidu, M. M. 2013. Vanilla : Its Science of Cultivation, Curing, Chemistry, and Nutraceutical Properties. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 53(12), 1250 - 1276.
- Awad, A., Trenfield, S. J., & Basit, A. W. 2021. *Chapter 19 - Solid Oral Dosage Forms*. In : Remington The Science and Practice of Pharmacy (23<sup>rd</sup> Ed.) (Editor : Adejare, A.). Academic Press, 333 - 358. doi : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00019-2>.
- Biswal, P. K., Mishar, M. K., Bhadouriya, A. S., & Yadav, V. K. (2015). An Updated Review On Colorants As The Pharmaceutical Excipients. *International Journal Of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 5(4), 1004 - 1017.
- Bridle, P., & Timberlake, C. F. 1997. Anthocyanins as Natural Food Colours : Selected Aspects. *Food Chem.*, 58(1-2), 103 - 109.
- Buchweitz, M., Brauch, J. Carle, R., Kammerer, D. R. 2013. Application of Ferric Anthocyanin Chelates as Natural Blue Food Colorants in Polysachharide- and Gelatin-based Gels. *Food Res. Int.*, 51(1), 274 - 282.
- Cai, Y. Z., Sun, M., Corke, H. 2005. Characterization and Application of Betalain Pigments from Plants of the Amaranthaceae. *Trends Food Sci. Technol.*, 16(9), 370-376.
- Carlquist, M., Gibson, B., Yuceer, Y. K., Paraskevopolou, A., Sandell, M., Angelov, A. I., Gotcheva, V., Angelov, A.D., Etschmann, M., Billerbock, G. M., Liden, G. 2015. Process Engineering for Bioflavour Production with Metabolically Active Yeasts-A Mini Review. *Yeast*, 32, 123 - 143. doi : <https://doi.org/10.1002/yea.3058>.

- Caroselli, C., Bruno, G., Manara, F. 2007. A Rare Cutaneous Case of Carotenosis Cutis : Lycopenaemia. *Ann. Nutr. Metab.*, 51(6), 571 - 573.
- Chandrasekhar, J., Madhusudhan, M. C., Raghavarao, K. S. M. S. 2012. Extraction of Anthocyanins from Red Cabbage and Purification Using Adsorption : Food and Bioproducts Processing. *Food Bioprod. Proc.*, 90(4), 615 - 623.
- Collins, T. F. X., & Black, T. N. 1980. Effects of FD&C Red No. 40 on Rat Intrauterine Development. *Food Cosmet Toxicol*, 18(6), 561 - 568.
- de Craen, A. J. M., Roos, P. J., de Vries, A. L., & Kleijnen, J. 1996. Effect of Colour of Drugs : Systematic Review of Perceived Effect of Drugs and of Their Effectiveness. *British Medical Journal*, 313, 1624 - 1626.
- Fabiano, V., Mameli, C., & Zucotti, G. V. 2011. Paediatric Pharmacology : Remember The Excipients. *Pharmacol. Res.*, 63(5), 362 - 365.
- Farris, A. L. 2010. The Natural Aversion : The FDA's Reluctance to Define a Leading Food - Industry Marketing Claim, and The Pressing Need for a Workable Rule. *Food Drug L. J.*, 65, 403.
- FDA. 2022. *Color Additives and Cosmetics : Fact Sheet*. FDA
- Feingold, B. F. 1976. Hyperkinesis and Learning Disabilities Linked to the Ingestion of Artificial Food Colors and Flavors. *J. Learn. Disabil.*, 9(9), 19 - 27.
- Felton, L. A., & McGinity, J. W. 2008. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. In Nyamweya, N.N., & Hoag, S.W. (Eds.), *Influence of coloring agents on the properties of polymeric coating systems*. CRC Press.
- Ganjul-Rojas, B., Roca, M., Gallardo-Guerrero, L. 2012. Detection of the Color Adulteration of Green Table Olives with Copper Chlorophyllin Complexes (E-411iii Colorants). *LWT - Food Sci. Technol.*, 46(1), 311 - 318.
- Ghorbani, E., Keleshteri, R. H., Shahbazi, M., Moradi, F., Sadri, M. 2015. Optimization of Extraction Yield of Carthamine and Safflower Yellow Pigments from Safflower (*Carthamus tinctorious* L.) under Different Treatments and Solvent Systems. *Ir. J. Pharmacog.*, 2(1), 17 - 23.

- Gomez-Estaca, K., Gavara, R., Hernandez-Munoz, P. 2015. Encapsulation of Curcumin in Electrosprayed Gelatin Microspheres Enhances Its Bioaccessibility and Widens Its Uses in Food Applications. *Innov. Food Sci. Emer. Technol.*, 29, 302-307.
- Kalyan, S., & Bansal, M. 2012. Recent Trends in the Development of Oral Dissolving Film. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 4(2), 725 - 733.
- Kar, M., Chourasiya, Y., Maheshwari, R., & Tekade, R. K. 2019. Current Development in Excipient Science. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, 29 - 83. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00002-9>.
- KEMENKES RI. 1985. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor : 239/Men.Kes/Per/V/85 Tentang Zat Warna Tertentu Yang Dinyatakan Sebagai Bahan Berbahaya*. KEMENKES RI, Jakarta
- Khar, R. K., Vyas, S. P., Ahmad, F. J., & Jain, G. V. 2015. *Lachman/Liebermann's The Theory And Practice Of Industrial Pharmacy* (4<sup>th</sup> Ed.). CBS Publishers & Distributors Pvt. Ltd., India
- Lin, G. H., & Brusick, D. J. 1986. Mutagenicity studies on FD&C Red No. 3. *Mutagenesis*, 1(4), 253 - 259.
- Linnewiel-Hermoni, K., Khanin, M., Danilenko, M., Zango, G., Amosi, Y., Levy, J.S.Y. (2015). The Anti-Cancer Effects of Carotenoids and Other Phytonutrients Resides in Their Combined Activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, 572, 28 - 35.
- Olas, B., Bialecki, J., Urbańska, K., & Bryś, M. 2021. The Effects of Natural and Synthetic Blue Dyes on Human Health: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(6), 2301–2311. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab081>.
- Pérez-Ibarbia, L., Majdanski, T., Schubert, S., Windhab, N., Schubert, U.S., 2016. Safety and Regulatory Review of Dyes Commonly Used as Excipients in Pharmaceutical and Nutraceutical Applications. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.*, 93, 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.026>.
- Podczeczek, F., & Jones, B. E. 2004. *Pharmaceutical Capsules*. (2<sup>nd</sup> ed.). Pharmaceutical Press.

- Ramesh, M., & Muthuraman, A. 2018. Flavoring and Coloring Agents: Health Risks and Potential Problems. *Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes*, 1–28. doi : <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811518-3.00001-6>
- Rymbai, H., Sharma, R. R., Srivastav, M. 2011. Biocolorants and Its Implications in Health and Food Industry : A Review. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 3(4), 2224-2228.
- U. S. Food & Drug Administration, Color certification reports. <https://www.fda.gov/industry/color-certification/color-certification-reports>
- Tovey, G. D. 2018. *Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms*. The Royal Society of Chemistry.
- Trautlein, J.J., & Mann, W.J. 1978. Anaphylactic shock caused by yellow dye (FD&C No.5 and FD&C No. 6) in an enema (case report). *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 41(1), 28–29.\
- Troy, D. B., Remington, J. P., & Beringer, P. 2006. *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*. (21<sup>st</sup> ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Ward, N. I. 1996. Assessment of Chemical Factors in Relation to Child Hyperactivity. *J. Nutr. Enviro. Med.*, 7, 333-342.
- Zollinger, H. 2003. *Color Chemistry : Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigment*. Wiley-VCH.

# **BAB 7**

## **BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN SUPPOSITORIA**

*Oleh Asti Rahayu*

Tidak ada basis supositoria yang secara universal dianggap sebagai yang terbaik, karena pemilihan basis tergantung pada sifat fisik dan kimia bahan aktif yang digunakan, serta tujuan penggunaan supositoria tersebut. Namun, pemilihan basis supositoria yang terbaik harus mempertimbangkan karakteristik bahan aktif yang digunakan, kebutuhan pengobatan, dan preferensi pasien. Di bawah ini adalah klasifikasi basis supositoria berdasarkan USP :

### **7.1 Klasifikasi basis supositoria berdasarkan USP**

1. Mentega kakao (*Cocoa butter*)
2. Pengganti mentega kakao (*Cocoa butter substitutes*).
3. Gelatin gliserin (*Glycerin gelatin*).
4. Polietilen glikol (*Polyethylene glycol*)
5. Basis surfaktan (*Surfactant basis*)
6. Tablet supositoria atau insert (*Tablet suppositories or inserts*)

### **7.2 Kelebihan dan Kekurangan Basis *Cocoa butter***

Kelebihan dari basis cocoa butter sebagai basis supositoria adalah sebagai berikut:

1. Sifat leleh yang sesuai: Cocoa butter memiliki titik leleh yang mendekati suhu tubuh manusia, yaitu sekitar 34-37°C, sehingga cocok digunakan sebagai basis supositoria karena dapat meleleh dengan mudah saat dimasukkan ke dalam tubuh
2. Tidak mengiritasi jaringan sensitif: Cocoa butter memiliki sifat emolien yang lembut dan tidak menyebabkan iritasi pada jaringan sensitif seperti rektum atau vagina

3. Ketersediaan yang mudah: Cocoa butter mudah ditemukan dan tersedia di pasaran, sehingga memudahkan dalam pembuatan supositoria

Namun, basis cocoa butter juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain:

1. Polimorfisme: Cocoa butter memiliki beberapa bentuk kristal yang berbeda dengan titik leleh yang beragam, seperti 18°C, 24°C, dan 28-31°C. Hal ini dapat menyebabkan kesulitan dalam pembuatan supositoria karena risiko overheating yang dapat mengubah bentuk kristal dan menurunkan titik lelehnya
2. Stabilitas terhadap suhu: Cocoa butter memiliki titik leleh yang rendah, sehingga supositoria berbasis cocoa butter harus disimpan di dalam lemari pendingin agar tetap stabil. Keterbatasan ini menjadi kendala dalam penyimpanan dan distribusi supositoria.
3. Pelarutan bahan aktif: Beberapa bahan aktif mungkin memiliki pengaruh terhadap titik leleh *cocoa butter*, sehingga dapat mempengaruhi pelepasan bahan aktif dari supositoria, sehingga hal ini harus diperhatikan dalam formulasi supositoria.

### **7.3 Kelebihan dan Kekurangan Basis *Witepsol***

Kelebihan dari basis Witepsol sebagai basis supositoria adalah sebagai berikut:

1. Rentang titik leleh yang sesuai: Basis Witepsol memiliki rentang titik leleh antara 33,5°C hingga 35,5°C, yang mendekati suhu tubuh manusia
2. Tidak mengiritasi jaringan sensitif: Witepsol memiliki sifat emolien yang lembut dan tidak menyebabkan iritasi pada jaringan sensitif seperti rektum atau vagina
3. Ketersediaan yang luas: Witepsol merupakan basis supositoria yang tersedia dalam berbagai variasi, dengan sekitar 20 jenis yang berbeda dan yang paling umum digunakan dalam praktik farmasi adalah kelas H15

Namun, basis Witepsol juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain:

1. Polimorfisme: Witepsol memiliki beberapa bentuk kristal yang berbeda dengan titik leleh yang bervariasi. Hal ini dapat menyebabkan kesulitan dalam pembuatan supositoria karena risiko overheating yang dapat mengubah bentuk kristal dan menurunkan titik lelehnya
2. Kemungkinan kerusakan saat pengeluaran dari cetakan: Beberapa laporan menyebutkan bahwa terdapat kasus kerusakan supositoria Witepsol saat mencoba untuk mengeluarkannya dari cetakan.

## **7.4 Kelebihan dan Kekurangan Basis Gliserin**

Basis Glycerin gelatin adalah salah satu jenis basis supositoria yang digunakan dalam pembuatan supositoria. Basis ini terdiri dari campuran gliserin, gelatin, dan akuades. Rasio bahan-bahan dalam basis ini dapat bervariasi tergantung pada negara yang berbeda. Misalnya, menurut USP31/NF26, basis ini terdiri dari 70 bagian gliserin, 20 bagian gelatin, dan 10 bagian air. Kelebihan dari basis Glycerin gelatin sebagai basis supositoria adalah sebagai berikut:

1. Pelepasan lambat: Supositoria berbasis Glycerin gelatin memiliki konsistensi yang lembut dan elastis, dan bersifat tidak mudah meleleh, tetapi perlahan-lahan larut dalam sekresi lendir vagina. Hal ini memungkinkan pelepasan obat secara bertahap dan berkelanjutan.
2. Cocok untuk aplikasi vagina: Konsistensi yang lembut dan elastis dari supositoria berbasis Glycerin gelatin membuatnya cocok untuk digunakan dalam aplikasi vagina.
3. Basis ini dapat menyesuaikan dengan bentuk dan tekstur vagina, memberikan kenyamanan bagi pasien

Namun, basis Glycerin gelatin juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain:

1. Rentan terhadap pertumbuhan mikroorganisme: Supositoria berbasis Glycerin gelatin merupakan medium yang baik untuk pertumbuhan bakteri dan mikroorganisme lainnya

2. Proses persiapan yang memakan waktu: Proses persiapan supositoria berbasis Glycerin gelatin membutuhkan waktu yang cukup lama, sehingga kendala dalam produksi massal atau dalam situasi di mana waktu produksi harus dioptimalkan.

## **7.5 Kelebihan dan Kekurangan Basis *Cocoa butter* Substitutes**

Basis Cocoa butter substitutes adalah jenis basis supositoria yang merupakan pengganti dari cocoa butter alami. Basis ini terbuat dari campuran minyak nabati, seperti minyak kelapa atau minyak biji kelapa sawit, yang dimodifikasi melalui proses eterifikasi, hidrogenasi, dan fraksinasi untuk mendapatkan produk dengan komposisi dan titik leleh yang berbeda-beda.

Basis Cocoa butter substitutes memiliki karakteristik yang dapat disesuaikan, seperti rentang titik leleh yang sempit, agar dapat beradaptasi dengan berbagai kondisi penyimpanan dan iklim. Beberapa basis ini juga mengandung agen emulsifikasi untuk meningkatkan stabilitas dan kelarutan dalam air. Berikut adalah kelebihan dari basis Cocoa butter substitutes :

1. Stabilitas fisik dan kimia: Cocoa butter substitutes memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik, dengan sedikit masalah polimorfisme dan kecenderungan oksidasi yang rendah
2. Rentang titik leleh yang stabil: Basis ini dapat dirancang dengan rentang titik leleh yang sempit, sehingga dapat beradaptasi dengan berbagai kondisi penyimpanan dan iklim
3. Tidak sensitif terhadap fluktuasi suhu: Cocoa butter substitutes tidak terlalu sensitif terhadap fluktuasi suhu yang kecil, sehingga lebih mudah dalam penggunaan dan produksi supositoria
4. Sifat emolien: Basis ini memiliki sifat emolien yang dapat memberikan kelembutan dan kenyamanan pada jaringan sensitive

Namun, Cocoa butter substitutes juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain:

1. Kontaminasi mikroba: Beberapa basis Cocoa butter substitutes dapat menjadi medium yang baik untuk pertumbuhan bakteri dan mikroorganisme lainnya
2. Keterbatasan dalam pelepasan obat: Seperti halnya dengan basis lemak lainnya, supositoria berbasis Cocoa butter substitutes dapat mengalami pelepasan obat yang tidak lengkap atau tidak akurat untuk beberapa bahan aktif tertentu terutama terjadi jika bahan aktif tersebut memiliki bentuk yang tidak larut dalam air
3. Keterbatasan ketersediaan: Beberapa jenis Cocoa butter substitutes mungkin tidak tersedia secara luas di pasar, terutama di beberapa negara, hal ini dapat membatasi penggunaan basis ini dalam produksi supositoria.

## **7.6 Kelebihan dan Kekurangan Basis Polietilen glikol (PEG)**

Basis Polietilen glikol (PEG) adalah jenis basis supositoria yang terbuat dari campuran polimer polietilen glikol dengan berbagai berat molekul yang berbeda. PEG adalah senyawa polimer yang larut dalam air dan memiliki sifat hidrofilik. Berikut adalah kelebihan dari basis Polietilen glikol antara lain :

1. Larut dalam air: Basis PEG memiliki sifat hidrofilik dan larut dalam air, sehingga dapat melepaskan obat dengan cepat dan efisien
2. Stabilitas fisik dan kimia: Basis PEG memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik, dengan sedikit masalah polimorfisme dan kecenderungan oksidasi yang rendah
3. Rentang titik leleh yang dapat disesuaikan: Basis PEG dapat dirancang dengan rentang titik leleh yang sempit, sehingga dapat beradaptasi dengan berbagai kondisi penyimpanan dan iklim
4. Tidak sensitif terhadap fluktuasi suhu: Basis PEG tidak terlalu sensitif terhadap fluktuasi suhu yang kecil, sehingga lebih mudah dalam penggunaan dan produksi supositoria.

Namun, basis Polietilen glikol juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain:

- 1. Keterbatasan dalam pelepasan obat: Seperti halnya dengan basis lemak lainnya, supositoria berbasis PEG dapat mengalami pelepasan obat yang tidak lengkap atau tidak akurat untuk beberapa bahan aktif tertentu.
- 2. Keterbatasan ketersediaan: Beberapa jenis PEG mungkin tidak tersedia secara luas di pasar, terutama di beberapa negara. Hal ini dapat membatasi penggunaan basis ini dalam produksi supositoria

**Tabel 7.1.** Karakteristik PEG sebagai Basis Supositoria

| Molecular weight average (%) | Molecular weight range | Melting range (°C) | Water solubility (approx. % by weight) |
|------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------|
| 300                          | 285-315                | -15 to -8          | 100                                    |
| 400                          | 380-420                | 4-8                | 100                                    |
| 600                          | 570-630                | 20-25              | 100                                    |
| 1000                         | 950-1050               | 37-40              | 80                                     |
| 1450                         | 1300-1600              | 43-46              | 72                                     |
| 3350                         | 3000-3700              | 54-58              | 67                                     |
| 4600                         | 4400-4800              | 57-61              | 65                                     |
| 8000                         | 7000-9000              | 60-63              | 63                                     |

Sumber : Allen Jr LV Allen's Compounded Formulations. Washington DC American Pharmaceutical Association 2003

### 7.7 Kelebihan dan Kekurangan Basis Surfaktan

Basis surfaktan adalah jenis basis supositoria yang terbuat dari campuran surfaktan atau agen permukaan aktif dengan bahan lainnya. Surfactan adalah senyawa yang memiliki sifat amfifilik, yaitu memiliki bagian hidrofilik (larut dalam air) dan bagian hidrofobik (larut dalam lemak). Kelebihan dari basis surfaktan adalah sebagai berikut:

- 1. Larut dalam air: Basis surfaktan memiliki sifat hidrofilik dan larut dalam air, sehingga dapat melepaskan obat dengan cepat dan efisien
- 2. Stabilitas fisik dan kimia: Basis surfaktan memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik, dengan sedikit masalah polimorfisme dan kecenderungan oksidasi yang rendah

3. Kompatibilitas dengan berbagai bahan aktif: Basis surfaktan dapat kompatibel dengan berbagai bahan aktif, baik yang larut dalam air maupun larut dalam lemak
4. Kemampuan dispersi: Basis surfaktan memiliki kemampuan untuk membantu dispersi bahan aktif dalam basis, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan pelepasan obat

Namun, basis surfaktan juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain:

1. Potensi iritasi: Beberapa surfaktan dapat memiliki potensi iritasi pada jaringan sensitif, terutama jika digunakan dalam konsentrasi yang tinggi
2. Keterbatasan dalam pelepasan obat: Seperti halnya dengan basis lemak lainnya, supositoria berbasis surfaktan dapat mengalami pelepasan obat yang tidak lengkap atau tidak akurat untuk beberapa bahan aktif tertentu. Hal ini terutama terjadi jika bahan aktif tersebut memiliki bentuk yang tidak larut dalam air atau lemak.

## **7.8 Kelebihan dan Kekurangan Basis Tablet Supositoria dan insert**

1. Kemudahan dalam produksi: Basis tablet supositoria dan insert dapat diproduksi dengan menggunakan teknik tableting yang umum digunakan dalam industri farmasi. Hal ini memungkinkan produksi massal dan konsistensi dalam kualitas produk
2. Stabilitas fisik dan kimia: Basis tablet supositoria dan insert memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik, dengan sedikit masalah polimorfisme dan kecenderungan oksidasi yang rendah
3. Kemudahan dalam penggunaan: Tablet supositoria dan insert memiliki bentuk yang mudah digunakan dan dimasukkan ke dalam tubuh, serta dapat dipecahkan menjadi bagian yang lebih kecil jika diperlukan.

**Tabel 7.2. Titik Leleh Basis Suppositoria**

| Base                         | Composition                                                                                                                        | Melting range (°C) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Cocoa butter                 | Mixed triglycerides of oleic, palmitic, stearic acids                                                                              | 34–35              |
| Cotomar                      | Partially hydrogenated cottonseed oil                                                                                              | 35                 |
| Dehydag                      | Hydrogenated fatty alcohols and esters                                                                                             |                    |
| Base I                       |                                                                                                                                    | 3–36               |
| Base II                      |                                                                                                                                    | 37–39              |
| Base III                     | Also contains glycerides of saturated fatty acids C12–C16                                                                          | 9 ranges           |
| Fattibase                    | Triglycerides from palm, palm kernel, and coconut oils with self-emulsifying glyceryl monostearate and polyoxyl stearate           | 35.5–37            |
| Hexaride Base 95             |                                                                                                                                    | 33–35              |
| Hydrokote 25                 | Higher melting fractions of coconut and palm kernel oil                                                                            | 33.6–36.3          |
| Hydrokote 711                | Same as above                                                                                                                      | 39.5–44.5          |
| Hydrokote SP                 | Same as above                                                                                                                      | 31.1–32.3          |
| Polybase                     | A homogeneous blend of PEGs and polysorbate 80                                                                                     | 60–71              |
| S-70-XX95                    | Rearranged hydrogenated vegetable oils                                                                                             | 34.4–35.6          |
| S-070-XXA                    |                                                                                                                                    | 38.2–39.3          |
| Suppocire OSI                | Eutectic mixtures of mono-, di-, triglycerides derived from natural vegetable oils, each type having slightly different properties | 33–35              |
| Suppocire OSIX               |                                                                                                                                    | 33–35              |
| Suppocire A                  |                                                                                                                                    | 35–36.5            |
| Suppocire B                  |                                                                                                                                    | 36–37.5            |
| Suppocire C                  |                                                                                                                                    | 38–40              |
| Suppocire D                  |                                                                                                                                    | 42–45              |
| Suppocire DM                 |                                                                                                                                    | 42–45              |
| Suppocire H                  | As above but with the addition of poly-oxyethylated glycerides                                                                     | 36–37.5            |
| Suppocire L                  |                                                                                                                                    | 38–40              |
| Tegester                     | Specialty prepared triglyceride bases:                                                                                             |                    |
| Triglycerides                | TG-95                                                                                                                              | 32.2–34.5          |
|                              | TG-MA                                                                                                                              | 34.5–36.0          |
|                              | TG-S7                                                                                                                              | 34.0–36.5          |
| Tween 61                     | Used alone or in combination with PEG sorbitan monostearate                                                                        | 35–49              |
| Wecobee FS                   | Triglycerides derived from coconut oil                                                                                             | 39.4–40.5          |
| Wecobee M                    |                                                                                                                                    | 33.3–36            |
| Wecobee R                    |                                                                                                                                    | 33.9–35            |
| Wecobee S                    |                                                                                                                                    | 38–40.5            |
| Wecobee SS                   |                                                                                                                                    | 40–43              |
| Wecobee W                    |                                                                                                                                    | 31.7–32.8          |
| Witepsol (Selected examples) | Triglycerides of saturated fatty acids C12–C18 with varied portions of the corresponding partial glycerides                        |                    |
| H5                           |                                                                                                                                    | 35.2               |
| H12                          |                                                                                                                                    | 32–33              |
| H15                          |                                                                                                                                    | 33–35              |
| H19                          |                                                                                                                                    | 34.8               |
| H85                          |                                                                                                                                    | 42–48              |

Sumber : Allen Jr LV Allen's Compounded Formulations. Washington DC  
American Pharmaceutical Association 2003

Namun, basis tablet supositoria dan insert juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain

1. Keterbatasan dalam pelepasan obat: Pelepasan obat dari tablet supositoria dan insert dapat terjadi dengan kecepatan yang tidak konsisten. Hal ini dapat mempengaruhi efektivitas pengobatan dan dosis yang diterima oleh pasien
2. Keterbatasan dalam formulasi: Beberapa bahan aktif mungkin tidak cocok untuk diformulasikan dalam bentuk tablet supositoria dan insert. Hal ini terutama terjadi jika bahan aktif tersebut memiliki sifat fisik atau kimia yang tidak sesuai dengan proses tableting
3. Keterbatasan dalam kenyamanan: Tablet supositoria dan insert mungkin tidak memberikan kenyamanan yang sama seperti supositoria tradisional yang terbuat dari basis lemak, serta membutuhkan waktu lebih lama untuk larut dan melepaskan obat.

Persyaratan yang harus dipenuhi oleh sediaan supositoria adalah :

1. **Bentuk dan ukuran yang sesuai:** Supositoria harus memiliki bentuk dan ukuran yang memungkinkan untuk dimasukkan ke dalam rektum atau vagina dengan mudah dan nyaman.
2. **Kestabilan fisik dan kimia:** Supositoria harus stabil secara fisik dan kimia selama masa simpan. Ini termasuk stabilitas bentuk, warna, bau, dan konsistensi supositoria.
3. **Kestabilan terhadap suhu:** Supositoria harus stabil terhadap perubahan suhu dan tidak meleleh atau hancur pada suhu penyimpanan yang direkomendasikan.
4. **Kestabilan terhadap kelembaban:** Supositoria harus stabil terhadap kelembaban dan tidak mengalami perubahan fisik atau kimia yang signifikan akibat paparan kelembaban.
5. **Kestabilan terhadap cahaya:** Supositoria harus tahan terhadap paparan cahaya dan tidak mengalami perubahan fisik atau kimia yang signifikan akibat paparan cahaya.
6. **Kestabilan terhadap oksidasi:** Supositoria yang mengandung bahan aktif yang rentan terhadap oksidasi harus stabil terhadap oksidasi dan tidak mengalami degradasi yang signifikan.

7. **Kestabilan terhadap mikroorganisme:** Supositoria harus bebas dari kontaminasi mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi atau kerusakan sediaan.
8. **Kemampuan pelepasan bahan aktif:** Supositoria harus mampu melepaskan bahan aktif dengan tingkat yang sesuai dan konsisten sesuai dengan kebutuhan terapi.

Kelebihan dari sediaan suppositoria adalah sebagai berikut:

1. Lingkungan yang konstan dan stabil: Dibandingkan dengan rute administrasi oral, rute rektal menyediakan lingkungan yang lebih konstan bagi obat saat diserap
2. Pasien dengan kesulitan menelan: Anak-anak dan orang tua yang mengalami kesulitan menelan dapat diatasi dengan pemberian suppositoria
3. Menghindari overdosis: Pemberian obat secara oral dapat meningkatkan risiko overdosis yang disengaja atau tidak disengaja, yang dapat dihindari dengan pemberian suppositoria.

Kekurangan dari sediaan suppositoria adalah sebagai berikut:

1. Penerimaan dan kepatuhan pasien: Beberapa budaya memiliki keengganan terhadap penggunaan suppositoria, sehingga perusahaan farmasi cenderung menghindari penggunaan sediaan suppositoria kecuali untuk indikasi dan situasi yang paling jelas
2. Potensi kehilangan obat secara non-spesifik: Absorpsi yang tidak efektif karena kehilangan obat dari rektum sebelum diserap atau interaksi dengan kotoran dapat mengurangi efektivitasnya
3. Volume cairan terbatas di rektum: Volume kecil (3 ml) dapat membatasi pelarutan obat terutama dengan kelarutan air yang rendah
4. Formulasi: Masalah formulasi seperti peleburan, pengenceran, kelarutan, ukuran partikel, dll. dapat menyebabkan kesulitan dalam pembuatan sediaan suppositoria

5. Mahal: Sediaan suppositoria lebih mahal dibandingkan dengan tablet

Beberapa parameter fisik yang diuji pada supositoria adalah sebagai berikut:

1. Evaluasi visual: Meliputi penilaian penampilan permukaan dan warna supositoria untuk memastikan tidak adanya retakan, lubang, bercak, atau transfer obat
2. Rentang peleburan: Dilakukan untuk memeriksa karakteristik fisik dan penyerapan dari setiap batch yang diproduksi
3. Waktu leleh: Menentukan periode yang diperlukan bagi supositoria untuk melelehkan diri di bawah kondisi simulasi mukosa rektal dengan adanya air pada suhu tubuh. Waktu cairan tidak boleh lebih dari 30 menit
4. Kekuatan mekanik: Menentukan kekuatan mekanik yang diperlukan untuk memecahkan supositoria dan menunjukkan apakah supositoria tersebut rapuh atau elastis. Kekuatan mekanik tidak boleh kurang dari 1,8 hingga 2 kg.

Beberapa pengujian kimia yang dilakukan pada supositoria adalah sebagai berikut:

1. **Uji Assay:** Uji ini dilakukan untuk menentukan jumlah bahan aktif yang terkandung dalam satu dosis supositoria. Metode yang digunakan meliputi persiapan komposit yang seragam, ekstraksi obat dari eksipien, pemisahan eksipien dari campuran, dan analisis yang secara selektif mengkuantifikasi komponen aktif.
2. **Uji Keseragaman Kandungan (*Content Uniformity*):** Uji ini dilakukan untuk memastikan bahwa variasi dosis antar supositoria dalam satu batch memenuhi spesifikasi USP/BP. Supositoria secara acak dipilih untuk memeriksa keseragaman kandungan obat.
3. **Uji Pelarutan (*Dissolution Testing*):** Uji pelarutan dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas produk secara in vitro. Di bawah pedoman FDA, uji pelarutan juga

merupakan persyaratan untuk supositoria untuk menguji kekerasan dan perubahan polimorfik zat obat dan basis dalam pengujian kontrol dan stabilitas. Metode yang digunakan dalam uji pelarutan supositoria antara lain metode keranjang (basket method), metode pengaduk (paddle method), metode beaker, metode difusi, metode dialisis, dan metode aliran kontinu.

Beberapa masalah khusus yang dapat terjadi pada supositoria adalah sebagai berikut :

1. Kehadiran air dalam supositoria: Penggunaan air sebagai pelarut dalam supositoria dapat menyebabkan oksidasi lemak, kristalisasi zat terlarut, dan perubahan fisik lainnya. Pengaruh adanya air di supositoria dapat memiliki beberapa dampak negatif terhadap stabilitas dan efektivitas supositoria. Beberapa pengaruh tersebut antara lain:
  - a. Oksidasi lemak: Adanya air dalam supositoria dapat mempercepat proses oksidasi lemak. Air dapat berperan sebagai katalisator dalam reaksi oksidasi, yang dapat menyebabkan degradasi basis supositoria dan bahan aktif yang terkandung di dalamnya
  - b. Kristalisasi zat terlarut: Jika air hadir dalam konsentrasi yang lebih tinggi daripada yang diperlukan untuk melarutkan obat, dapat terjadi kristalisasi zat terlarut. Kristalisasi ini dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas supositoria
  - c. Interaksi bahan: Adanya air dalam supositoria dapat menyebabkan interaksi antara bahan-bahan yang terkandung di dalamnya. Interaksi ini dapat mengakibatkan ketidakcocokan dan mempengaruhi stabilitas dan efektivitas supositoria
  - d. Untuk menghindari masalah yang disebabkan oleh adanya air dalam supositoria, basis anhidrat sering digunakan dalam formulasi supositoria. Basis anhidrat tidak mengandung air dan membantu menjaga stabilitas dan integritas supositoria

2. Higroskopisitas: Beberapa bahan aktif atau eksipien dalam supositoria dapat memiliki sifat higroskopis, yang dapat menyebabkan penyerapan kelembaban dari udara dan mengubah karakteristik fisik dan stabilitas supositoria. Higroskopisitas adalah kemampuan suatu zat untuk menyerap dan mempertahankan kelembaban dari udara sekitarnya. Beberapa pengaruh higroskopisitas dalam supositoria adalah sebagai berikut:
  - a. Perubahan fisik: Zat higroskopis dalam supositoria dapat menyerap kelembaban dari udara, yang dapat menyebabkan perubahan fisik seperti perubahan bentuk, kelembaban, atau konsistensi supositoria.
  - b. Penurunan stabilitas: Kelembaban yang diserap oleh zat higroskopis dalam supositoria dapat menyebabkan degradasi bahan aktif atau perubahan kimia lainnya. Hal ini dapat mengurangi stabilitas dan efektivitas supositoria
  - c. Pengaruh terhadap pelepasan obat: Higroskopisitas dapat mempengaruhi pelepasan obat dari supositoria. Jika zat higroskopis menyerap kelembaban, dapat terjadi perubahan dalam kelarutan atau dispersi obat, yang dapat mempengaruhi laju pelepasan obat.
  - d. Untuk mengatasi masalah higroskopisitas dalam supositoria, beberapa langkah yang dapat diambil adalah menggunakan bahan eksipien yang memiliki sifat higroskopis yang rendah, menggunakan pengemasan yang tahan kelembaban, atau menggunakan metode pengeringan yang tepat saat pembuatan supositoria.
3. Inkompatibilitas: Interaksi antara bahan aktif dan eksipien dalam supositoria dapat menyebabkan inkompatibilitas, yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas obat. Beberapa pengaruh inkompatibilitas dalam supositoria adalah sebagai berikut:
  - a. Degradasi bahan aktif: Inkompatibilitas antara bahan aktif dan eksipien dalam supositoria dapat menyebabkan degradasi bahan aktif. Reaksi kimia

antara bahan-bahan ini dapat mengubah struktur dan sifat bahan aktif, yang dapat mengurangi efektivitas obat

- b. Perubahan fisik: Inkompatibilitas dapat menyebabkan perubahan fisik dalam supositoria, seperti perubahan warna, tekstur, atau bentuk. Hal ini dapat mengindikasikan adanya reaksi kimia atau interaksi antara bahan-bahan dalam supositoria
  - c. Penurunan stabilitas: Inkompatibilitas dapat mengurangi stabilitas supositoria. Reaksi kimia yang terjadi antara bahan-bahan dalam supositoria dapat mempercepat degradasi dan mengurangi masa simpan supositoria
  - d. Efek samping yang tidak diinginkan: Inkompatibilitas dapat menghasilkan produk sampingan yang tidak diinginkan. Reaksi kimia yang terjadi dapat menghasilkan senyawa baru yang dapat memiliki efek samping atau toksisitas yang tidak diinginkan
  - e. Untuk menghindari masalah inkompatibilitas dalam supositoria, perlu dilakukan evaluasi kompatibilitas antara bahan aktif dan eksipien sebelum formulasi. Metode seperti uji kompatibilitas fisik dan kimia dapat digunakan untuk mengidentifikasi potensi inkompatibilitas. Jika inkompatibilitas terdeteksi, perlu dilakukan perubahan formulasi atau penggantian bahan-bahan yang kompatibel
4. Viskositas: Viskositas basis supositoria dapat mempengaruhi kemudahan penggunaan dan pelepasan obat. Basis yang terlalu kental dapat menyulitkan pemberian dan pelepasan obat, sedangkan basis yang terlalu cair dapat menyebabkan kebocoran. Viskositas adalah ukuran dari kekentalan atau ketebalan suatu bahan. Dalam konteks supositoria, viskositas dapat mempengaruhi beberapa aspek, seperti berikut:
- a. Kemudahan penggunaan: Viskositas yang terlalu tinggi dapat membuat supositoria sulit dimasukkan ke dalam rektum. Supositoria dengan viskositas yang rendah

- lebih mudah dimasukkan dan dapat memberikan kenyamanan bagi pasien
- b. Stabilitas: Viskositas yang tepat dapat membantu menjaga stabilitas fisik supositoria. Jika viskositas terlalu rendah, supositoria dapat menjadi lemah dan mudah pecah. Di sisi lain, viskositas yang terlalu tinggi dapat menyebabkan supositoria sulit larut atau meleleh saat digunakan
  - c. Pelepasan obat: Viskositas juga dapat mempengaruhi laju pelepasan obat dari supositoria. Supositoria dengan viskositas yang rendah cenderung meleleh lebih cepat, sehingga obat dapat dilepaskan dengan lebih cepat. Sebaliknya, supositoria dengan viskositas yang tinggi dapat menghambat pelepasan obat
  - d. Pemilihan viskositas yang tepat dalam formulasi supositoria sangat penting untuk memastikan kemudahan penggunaan, stabilitas, dan pelepasan obat yang optimal. Hal ini dapat dicapai dengan memilih basis supositoria yang memiliki viskositas yang sesuai dengan kebutuhan formulasi
9. Kerapuhan: Beberapa supositoria dapat menjadi rapuh dan mudah pecah, yang dapat menyulitkan penggunaan dan menyebabkan kehilangan obat
  10. Kontraksi volume: Selama proses pembuatan supositoria, terkadang terjadi kontraksi volume yang dapat mempengaruhi dosis dan konsistensi supositoria
  11. *Rancidity* dan antioksidan: Lemak yang digunakan dalam supositoria rentan terhadap oksidasi dan *rancidity*. Oleh karena itu, penggunaan antioksidan dapat diperlukan untuk menjaga stabilitas dan kualitas supositoria

## DAFTAR PUSTAKA

- Allen LV Jr. Suppositories, 1st edn. Washington DC: Pharmaceutical Press, 2008
- Allen LV Jr. The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, 2nd edn. Washington DC: American Pharmacists Association, 2002: 206.
- Ansel HC and ALLEN LV. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System. 11th Edition. USA: Lippincott.2014. P 364-396.
- Block L. H. Medicated topicals. In: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Iryna Herasymova et al. Analytical Review of the Modern Range of Suppository Bases. Systematic Review Pharmacy, Vol 11, Issue 4, 2020
- Rowe R., Sheskey P., Quinn M., eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th ed. London-Chicago: APhA Publications, 2009
- USP 35-NF 30. General Chapter Pharmaceutical Dosage Forms, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2009.
- Yarnykh T. G., Tolochko E. V., Chushenko V. N. Studying an assortment of suppository bases (Review). Pharmaceutical Chemistry Journal. 2011; 44 (10), 551- 556

# **BAB 8**

## **BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN AEROSOL**

*Oleh Tommy Julianto*

### **8.1 Pendahuluan**

Pemberian obat melalui saluran pernapasan biasa digunakan untuk pengobatan atau profilaksis penyakit-penyakit berkaitan dengan saluran pernapasan seperti penyakit asma bronkial dan sistik fibrosis. Sebagai salah satu rute penghantaran sediaan yang mengandung obat yang dapat memberikan efek sistemik, hal ini disebabkan karena area permukaan yang besar pada saluran pernapasan, kaya dengan pembuluh kapiler dan memberikan barrier yang tipis antara darah dan udara (Aulton, 2007).

Aerosol merupakan bentuk sediaan koloidal dispersi cairan atau padatan di dalam gas, dalam wadah yang bertekanan didesain untuk diberikan ke paru-paru dengan bahan tambahan cairan atau gas propelen (Mahato, 2007).

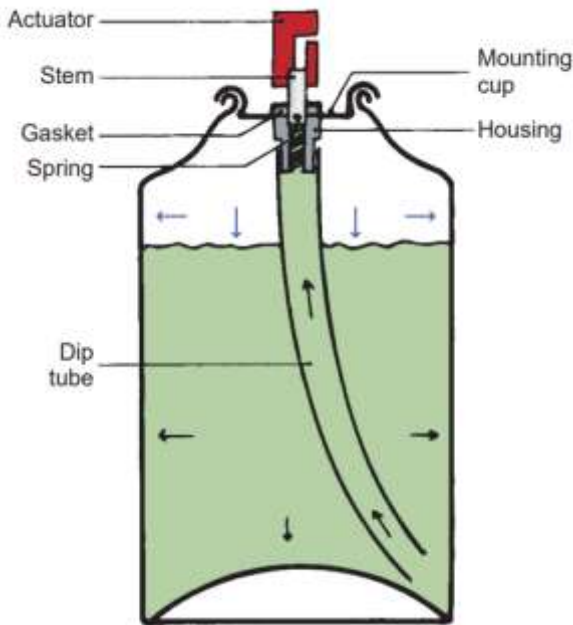
Sediaan ini telah ada sejak awal tahun 1900an di mana pada tahun 1942 aerosol insektisida pertama kalinya dibuat di Amerika Serikat. Kemudian dilanjutkan pada 1950 farmasetikal aerosol untuk penggunaan topikal sebagai pengobatan luka bakar, luka-luka kecil, infeksi dan berbagai gangguan dermatitis kulit. Sebagai aerosol yang memberikan efek lokal untuk penggunaan saluran pernafasan telah dimulai pada tahun 1955 yang mengandung epinefrin dalam wadah bertekanan (Lachman, 1986).

Berdasarkan penerimaan terhadap pasien dan dokter dan penggunaannya yang telah ada secara meluas, sediaan ini merupakan salah satu yang perlu dipertimbangkan seperti sediaan-sediaan lain tablet, kapsul, larutan dan lain sebagainya (Lachman, 1986).

## 8.2 Sediaan Farmasi Aerosol

Sediaan farmasi aerosol kandungannya dapat berupa campuran obat dalam larutan, suspensi atau emulsi bersama propelen yang bersifat inert. Biasanya dalam wadah kaleng kecil terbuat dari logam dan ada katupnya. Bila katup ditekan, akan keluar obat yang terkandung di dalamnya. Ada dua jenis katup yaitu katup yang penggunaan bisa disemprot berterusan dan katup yang ada takaran dosisnya (*metered-dose valve*) yang akan melepaskan sejumlah dosis obat dalam volume tertentu untuk sekali tekan (Aulton, 2007).

Produk aerosol biasanya terdiri dari komponen seperti berikut: (1) propelen, (2) wadah, (3) katup dan aktuator dan (4) produk konsentrat (Lachman, 1986).



**Gambar 8.1.** Komponen katup aerosol.  
(Sumber: Allen, 2014)

Sediaan aerosol dapat digunakan untuk memberikan efek lokal dan sistemik. Untuk efek lokal, aerosol dapat mengandung

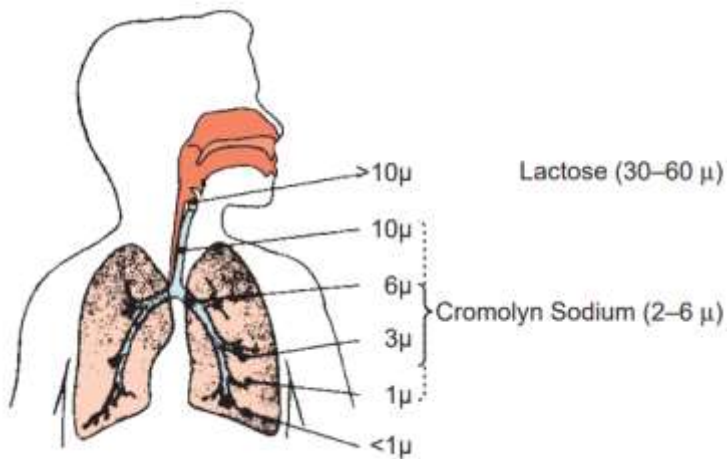
obat-obat yang memberikan efek seperti antiseptik, anti-inflamasi, anestetik, antibiotik, steroid dan untuk memberikan lapisan pelindung yang tipis. Efek sistemik dapat digunakan untuk aerosol yang mengandung obat-obat untuk mengobati penyakit asma atau emfisema, dan penyakit saluran napas obstruktif kronik. Biasanya obat diberikan secara inhalasi melalui mulut dan diteruskan secara langsung ke saluran pernapasan dengan target seperti paru-paru. Biasanya dosis yang terkandung dalam sediaan aerosol adalah lebih kecil daripada yang diberikan secara oral sehingga hal ini dapat mengurangi efek samping yang mungkin timbul. Inhaler yang sederhana dapat terdiri dari aerosol yang ada tekanan dengan katup dapat mengandung dosis tertakar dan tidak dimodifikasi seperti yang dikenal dengan nama MDI (*metered-dose inhaler*) (Winfield, 2000).

Penggunaannya biasanya dimulai dengan membuka tutup dan mengocok wadah terlebih dahulu agar sediaan obat di dalam tercampur homogen. Bagian mulut inhaler diletakkan pada mulut kita dan bibir menutup dengan rapat di sekelilingnya. Pasien harus bernapas sambil menahannya lebih kurang selama 10 menit dan bersamaan dengan menekan ke bawah kaleng wadah untuk mengeluarkan isi, dan selanjutnya perlahan-lahan lepaskan pernapasan, setelah satu menit dimulai lagi dengan tekanan yang baru (Winfield, 2000).

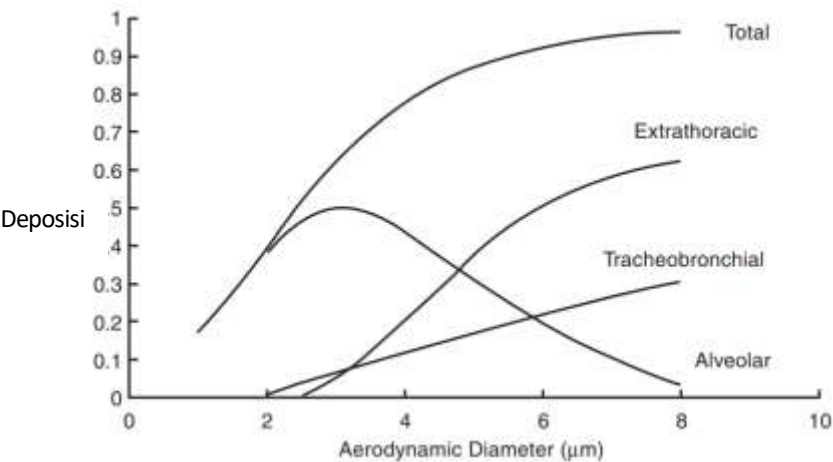
Beberapa keuntungan sediaan aerosol antara lain: (1) pemberiannya yang mudah untuk dikeluarkan dari wadah dan kemungkinan tidak terjadinya kontaminasi sisa obat yang ada di dalamnya, (2) melindungi sediaan dari pengaruh udara atau kelembapan dari luar wadah, (3) untuk sediaan topikal aerosol dapat membentuk lapisan tipis yang merata pada permukaan kulit tanpa menyentuh area yang diobati, (4) dosis obat, katup dan ukuran partikel yang disemprotkan dapat diatur sehingga dapat mempengaruhi efikasi obat, dan (5) merupakan proses pemberian obat yang bersih dan memerlukan sedikit atau tanpa pencucian oleh pengguna (Allen, 2014).

Sebuah aerosol untuk terapi inhalasi harus berupa partikel dalam bentuk kabut/mist cairan halus atau sebagai partikel padat yang terbagi halus. Partikel ini dapat memiliki ukuran kecil mulai

dari 6 $\mu$ m yang akan mencapai bronkiolus, dan yang berukuran kecil dari 2 $\mu$ m akan dapat mencapai saluran alveolar dan alveolus. Hubungan antara partikel obat yang dalam aerosol, dengan daerah tempatnya terdisposisi dapat terlihat pada gambar 9.2 dan 9.3 (Allen, 2014; Gibson 2004).



**Gambar 8.2.** Hubungan ukuran partikel dengan penetrasi obat di dalam saluran pernapasan.  
(Sumber: Allen, 2014)



**Gambar 8.3** Deposisi partikel obat di paru-paru.  
(Sumber: Gibson, 2004)

Sistem sediaan aerosol dapat dibagi kepada dua yaitu aerosol sistem dua fase, aerosol yang terdiri dari fase cairan (mengandung cairan propelen dan produk konsentrat), dan fase uap. Yang kedua adalah aerosol sistem tiga fase, terdiri dari sebuah lapisan antara air dan cairan propelen yang tidak dapat bercampur, lapisan produk konsentrat yang banyak mengandung air, dan fase uap (Allen, 2014). Dalam penyediaan sediaan farmasetikal aerosol beberapa hal perlu diketahui seperti tekanan uap, kecepatan penyemprotan katup, densiti, refraktif indeks, viskositas, total berat, penetapan kadar bahan aktif, warna, bau perlu diperhatikan dalam evaluasi sediaan. (Lachman, 1986).

Sediaan aerosol dapat dibagi dalam beberapa jenis yaitu (1) aerosol inhalasi yaitu aerosol yang dapat menghasilkan partikel halus atau tetesan untuk dihirup melalui mulut dan terdeposit di dalam paru-paru, (2) aerosol topikal seperti dermatologikal aerosol yang penggunaannya disemprotkan pada permukaan kulit, (3) lingual aerosol yaitu aerosol yang mengandung partikel atau droplet halus digunakan pada permukaan lidah dan (4) nasal aerosol yang dikenal juga dengan nasal MDI yang menghasilkan partikel halus atau tetesan untuk pemberian melalui hidung dan pengendapan di rongga hidung (Allen, 2014).

### **8.3 Bahan Tambahan Sediaan Aerosol**

Eksipien didefinisikan sebagai senyawa inert, aman dan tidak beracun yang dapat ditambahkan ke formula sediaan farmasi untuk meningkatkan stabilitas dan karakter penghantaran suatu obat yang mengoptimalkan efek farmakologisnya (Swain dkk., 2016).

Formulasi sediaan aerosol terdiri dari dua komponen utama yaitu (1) produk konsentrat dan (2) propelen. Produk konsentrat dapat berupa bahan obat aerosol yang dicampur dengan pembawa atau bahan tambahan lain seperti antioksidan, humektan, surfaktan agen pendapar, dan pelarut untuk menghasilkan produk yang stabil dan efektif.

#### **8.3.1 Produk Konsentrat**

Produk konsentrat terdiri dari bahan aktif atau campuran bahan aktif dengan beberapa bahan tambahan penting seperti pelarut (dapat berupa air, etanol atau propilenglikol), antioksidan

dan surfaktan. Bahan aktif dicampurkan dengan pelarut tertentu untuk mendapatkan kelarutan yang sesuai, atau dapat dicampurkan dengan beberapa variasi surfaktan untuk mendapatkan nilai HLB yang diinginkan dalam sistem emulsi (Lachman, 1986).

### **1. Antioksidan**

Antioksidan adalah bahan sintetis atau dari sumber alami yang dapat mencegah atau menunda reaksi oksidasi yang dapat menyebabkan degradasi bahan-bahan eksipien dan obat yang mudah teroksidasi.

Beberapa antioksidan yang paling banyak digunakan dalam produk farmasi adalah sistein, natrium metabisulfit, propil galat, hidroksitoluen terbutilasi, dan hidroksianisol terbutilasi (Rowe dkk., 2006). Untuk itu diperlukan penggunaan antioksidan dalam formulasi aerosol yang mengandung bahan-bahan eksipien dan obat yang mudah teroksidasi. Sehingga keefektifan sediaan aerosol tetap terjaga dalam jangka waktu yang lama sehingga tanggal kadaluarsa.

### **2. Humektan**

Humektan adalah bahan farmasi dan kosmetik penting yang biasa digunakan mencegah hilangnya kelembapan sehingga mempertahankan kelembapan alami kulit. Bahan humektan biasanya digunakan pada konsentrasi 3 - 5% dalam suspensi dan emulsi untuk aplikasi eksternal. Umumnya humektan digunakan untuk mencegah pengeringan konsentrat setelah diaplikasikan ke/pada kulit dan mencegah tersumbatnya sistem aktuator yang disebabkan oleh kondensasi (Swain dkk., 2016). Bahan humektan yang biasa dipakai dalam sediaan farmasi aerosol adalah, gliserol, propilen glikol dan polietilen glikol (Rowe dkk., 2006).

### **3. Agen Anti Busa**

Bahan kimia yang digunakan untuk mengurangi pembentukan busa dalam formulasi sediaan cair disebut agen anti berbusa juga disebut sebagai *Defoamer*. Umumnya dalam proses produksi atau rekonstitusi sediaan cair yang memiliki masalah pembentukan busa yang berlebihan memerlukan bahan anti-

busa. Bahan ini efektif untuk mengurangi busa dengan menurunkan tegangan permukaan dan kohesif pengikatan fase cair. Umumnya bahan antibusa yang digunakan tidak larut minyak, seperti polidimetilsiloksan dan silikon lainnya, alkohol, asam stearat dan senyawa glikol. Diantara bahan anti foam yang selalu digunakan adalah Simethicone yang digunakan pada level 1-50ppm (Swain dkk., 2016).

#### 4. Surfaktan

Surfaktan adalah senyawa kimia yang memiliki gugus hidrofilik dan lipofilik yang dapat menurunkan tegangan permukaan pada antarmuka molekul minyak dan air. Surfaktan telah digunakan secara luas untuk menghasilkan suatu sistem dispersi yang homogen. Surfaktan yang sedikit larut dalam air dan memiliki kelarutan yang tinggi dalam pelarut non polar adalah sangat baik sekali seperti ester asam lemak yang berantai panjang dari polihidrosilik (termasuk glikol, gliserol, ester sorbitol oleat, stearat, palmitat, dan asam laurat). Secara umum penggunaan surfaktan adalah 0,5% hingga 2%, propelen 25% hingga 60% (dapat juga digunakan sebanyak 0,5% tergantung pada bahan tertentu). Surfaktan juga digunakan untuk mengurangi kecepatan proses pengendapan dari sistem dispersi suspensi untuk oral inhalasi aerosol (Lachman, 1986).

Untuk mencapai ukuran partikel yang sangat halus dari produk yang mengandung sejumlah besar air dan jumlah yang kecil propelen, maka sebuah aktuataor mekanis yang dapat memecah partikel harus digunakan bersama katup penutupnya (Lachman, 1986).

Dalam sistem suspensi atau dispersi aerosol selain digunakan propelen atau campuran propelen, juga ditambahkan surfaktan atau bahan pensuspensi untuk mengurangi kecepatan pengendapan dari bahan obat, dapat dilihat seperti contoh formula untuk bahan obat Epinefrin bitatrat berikut dengan penambahan sorbitan trioleat, propelen 114 dan propelen 12:

|                    |               |      |
|--------------------|---------------|------|
| Epinefrin bitatrat | (1-5 $\mu$ m) | 0,5% |
| Sorbitan trioleat  |               | 0,5% |

|              |       |
|--------------|-------|
| Propelen 114 | 49,5% |
| Propelen 12  | 49,5% |

Juga untuk isoproterenol sulfat akan tetap terdispersi dalam campuran propelen 114 dan 12, oleil alkohol serta myristil alkohol. Dalam penyediaan inhalasi oral yang mengandung bahan aktif steroid untuk pengobatan asma dapat digunakan asam oleat selain ditambahkan kedua jenis propelen 114 dan 12. Penggunaan asam oleat selain berfungsi sebagai bahan pendispersi juga dapat mencegah terjadinya agglomerasi atau tumbuhnya partikel baru serta dapat berperan juga sebagai lubrikan dari melekatnya katup dalam posisi terbuka (Lachman, 1986).

Kelembapan bahan pensuspensi dan propelen harus diperhatikan karena mempengaruhi stabilitas aerosol, dan biasanya kurang dari 300ppm. Karena kelembapan yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya agglomerasi partikel. Berbagai surfaktan dan lubrikan dapat digunakan untuk mengontrol kecepatan agglomerasi ini. Seperti isopropil miristat dan minyak mineral serta non ionik surfaktan dengan nilai HLB kurang dari 10 seperti sorbitan trioleat, sorbitan monooleat, sorbitan monolaurat, dan sorbitan sesquioleat dapat digunakan untuk mencegah agglomerasi dengan konsentrasi efektif antara 0,01 hingga 1% (Lachman, 1986).

## **5. Pelarut: air, etanol dan polietilenglikol**

Air dapat digunakan untuk menggantikan seluruh atau sebahagian pelarut non aqueus untuk pembuatan aerosol yang berbasis air. Dan tergantung pada formulasinya, dapat menghasilkan spray atau busa. Untuk menghasilkan spray, dalam formulasi aerosol harus mengandung sistem dispersi emulsi dimana propelen adalah sebagai fase luarnya. Sehingga jika produk digunakan propelen akan menguap dan mendispersikan bahan aktif menjadi bentuk partikel dengan cepatnya. Oleh karena propelen dan air tidak dapat bercampur, maka dibentuk sebuah sistem 3 fase yaitu fase propelen, fase air dan fase uap (Lachman, 1986).

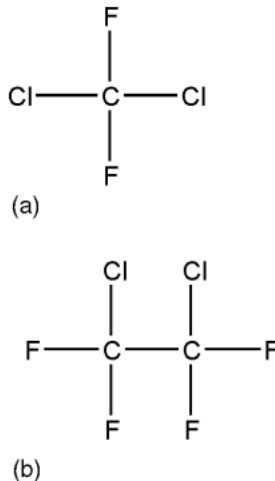
Etanol dapat digunakan sebagai pelarut campur untuk mensolubilisasikan sedikit propelen di dalam air. Dan di sini etanol juga berperan menurunkan tegangan permukaan dan membantu menghasilkan partikel-partikel halus (Lachman, 1986).

Glikol atau polietilenglikol dapat digunakan untuk membentuk sistem aerosol non aques busa yang stabil.

### 8.3.2 Propelen

Propelen bertanggung jawab terhadap terjadinya tekanan di dalam wadah sehingga dapat mengeluarkan isinya keluar ketika katup terbuka dan menambah terjadinya atomisasi atau penghasilan buih dari produk oksida. Propelen adalah gas cair atau campuran gas cair, seringkali memiliki peran ganda sebagai propelen dan pelarut atau pembawa produk konsentrat (Lachman, 1986).

Sebelum tahun 1978 hidrokarbon terfluorinasi digunakan sebagai propelen untuk hampir semua sediaan aerosol. Bersifat inert atau tidak bereaksi dengan bahan-bahan lain, tidak toksik, tidak mudah terbakar, dan selamat dalam penggunaan, membuat propelen ini sangat ideal dalam penggunaannya (Lachman, 1986).



**Gambar 8.4.** Klorofluorokarbon (CFC): (a) Diklorodifluorometan, (b) Diklorotetrafluorometan  
(Sumber: Rowe, 2006)

Hidrokarbon terfluorinasi ini yaitu klorofluorokarbon (CFC) seperti trikloromonofluorometan (propelen 11), diklorodifluorometan (propelen 12), diklorotetrafluorometan (propelen 114) digunakan secara meluas sebagai penggunaan aerosol oral dan inhalasi. Pada tabel 8.1 terlihat beberapa propelen klorofluorokarbon beserta sifat-sifat fisiknya dan struktur nya dapat dilihat pada gambar 8.4.

**Tabel 8.1.** Beberapa propelen klorofluorokarbon.

| Nama                     | Formula                                                         | Tekanan uap 70°F (psig) | Titik didih (°F) | Densiti (g/mL) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|----------------|
| Trikoloromonofluorometan | CCl <sub>3</sub> F                                              | 13,4                    | 74,7             | 1,485          |
| Diklorodifluorometan     | CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>                                 | 13,4                    | 74,7             | 1,485          |
| Diklorotetrafluorometan  | CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>  | 21,6                    | 38,4             | 1,485          |
| Kloropentafluorometan    | CClF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                               | 17,5                    | -37,7            | 1,29           |
| Monoklorodiflorometan    | CH <sub>3</sub> CClF <sub>2</sub>                               | 43,8                    | 15,1             | 1,119          |
| Difloroetan              | CH <sub>3</sub> CHF <sub>2</sub>                                | 76,4                    | -11,2            | 0,911          |
| Oktaflosiklobutan        | CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> | 40,1                    | 21,1             | 1,513          |

Sumber: Allen, 2014

Tekanan pada sediaan aerosol mempunyai peran yang sangat penting. Ia dapat dikontrol melalui jenis dan jumlah propelen serta sifat dan jumlah dari produk konsentrat (Allen, 2014).

**Tabel 8.2.** campuran propelen fluorokarbon untuk farmasetikal aerosol.

| Campuran propelen | Komposisi | Tekanan uap 70°F (psig) | Densiti 70°F (g/mL) |
|-------------------|-----------|-------------------------|---------------------|
| 12/11             | 50 : 50   | 37,4                    | 1,412               |
| 12/11             | 60 : 40   | 44,1                    | 1,396               |
| 12/114            | 70 : 30   | 56,1                    | 1,368               |
| 12/114            | 40 : 60   | 39,8                    | 1,412               |
| 12/114            | 45 : 55   | 42,8                    | 1,405               |
| 12/114            | 55 : 45   | 48,4                    | 1,390               |

Sumber: Lachman, 1986

Penggabungan beberapa propelen fluorokarbon, secara umum banyak digunakan dalam pembuatan farmasetikal aerosol. Dengan memvariasikan perbandingan propelen ini, tekanan uap berapapun yang diinginkan dapat dicapai dalam batas tekanan uap dari masing-masing propelen. Hal ini dapat dilihat seperti pada tabel 9.2 (Lachman, 1986).

Selama bertahun-tahun propelen gas cair ini yang sering digunakan, namun sekarang penggunaannya sedang dihentikan secara bertahap karena dapat merusak lapisan ozon di atmosfer sehingga dapat meningkatkan penyinaran sinar ultraviolet (UV) ke bumi. Hal ini dapat menyebabkan kanker pada kulit dan dampak yang buruk terhadap lingkungan. Sejumlah produk aerosol yang dibenarkan dengan menggunakan CFC sebagai pengecualian untuk inhalasi oral seperti diklorodifluorometan, diklorotetrafluoroetan dan trikloromonofluorometan (Allen, 2014).

Busa kontrasepsi adalah dikecualikan dan masih menggunakan fluorokarbon sebagai propelen. FDA juga telah menjamin pengecualian untuk penggunaan antibiotik aerosol topikal (Lachman, 1986).

Beberapa industri propelen telah mendapatkan pengganti yang dianggap sesuai yaitu fluorokarbon 152a, 142B, dan 22. Alternative lain adalah penggunaan hidrokarbon gas yang dikompres. Aerosol topikal banyak menggunakan hidrokarbon (propan, butan dan isobutan) dan gas yang dikompres seperti nitrogen, karbondioksida dan dinitrogen oksida (Lachman, 1986).

Tekanan dari gas yang dikompres di ruang atas wadah aerosol membuat produk konsentrat naik ke atas tabung atau tube yang dicelupkan dalam wadah, dan keluar dari katup. Penggunaan gas yang tidak larut dengan konsentrat produk, seperti nitrogen, akan menyebabkan terjadinya emisdari bahan yang sama dengan yang dimasukkan ke dalam wadah. Gas lain seperti karbondioksida dan dinatrium oksida yang sedikit larut dalam fase cair produk aerosol akan dipergunakan untuk menghasilkan spray dan busa. Aerosol yang mengandung gas yang dikompres tidak disimpan dalam aerosol sehingga apabila aerosol telah habis, gas juga telah tidak ada di dalamnya (Allen, 2014).

Propelen dapat dikombinasikan dengan bahan aktif dalam beberapa cara untuk menghasilkan karakteristik yang bervariasi, tergantung pada tipe aerosol yang diperlukan. Farmasetikal aerosol dapat dibuat dalam berbagai bentuk seperti mist halus, spray yang basah, busa yang cepat pecah, busa yang stabil, semi padatan atau padatan. Pemilihan ini tergantung pada beberapa faktor seperti sifat fisikokimia dan farmakologi dari bahan aktif, dan juga tempat pemberian sediaan (Lachman, 1986).

Untuk sistem emulsi aerosol biasa diberikan dalam bentuk busa, selain bahan aktif bisa ditambahkan pelarut air atau non air, surfaktan dan propelen. Dapat dilihat dalam contoh formula berikut untuk busa yang stabil berair (Lachman, 1986):

- |                              |          |
|------------------------------|----------|
| 1. Bahan aktif               | 2%       |
| 2. Basis emulsi              | 94 - 95% |
| 3. Hidrokarbon propelen A-46 | 3-4%     |

Sedangkan untuk busa yang stabil tidak berair dapat menggunakan seperti pada formula berikut:

- |                         |          |
|-------------------------|----------|
| 1. Glikol               | 91-92,5% |
| 2. Bahan pengemulsi     | 4%       |
| 3. Hidrokarbon propelen | 3,5-5%   |

Perencanaan formulasi sediaan aerosol dengan konsentrat dan propelen yang memenuhi kondisi suatu sediaan aerosol yang stabil dan dapat dispray dengan baik adalah sangat penting, terutama dalam pemilihan eksipien-eksipien yang tepat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V & Ansel, H. C. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 10. USA: Lippincott William & Wilkins.
- Aulton, M.E. 2007. *Aulton's Pharmaceutics the Design and Manufacture of Medicines*. Edisi 3. Churchill Livingstone Elsevier.
- Gibson, M. 2004. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation a Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. IHS Health Group.
- 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. Lea Febiger. Philadelphia.
- 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.
- Sinko, P.J. 2011. *Martins's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Edisi 6. Lippincott Willian & Wilkins.
- Swain, M.P. Patra, M. & Patnaik, M. 2016. *Excipients and its variation in pharmaceutical aerosol formulation: A review*. Innovat International Journal of Medical & Pharmaceutical Sciences, 1(1).
- Winfield, A.J & Richards, R. M. E. 2000. *Pharmaceutical Practice*. Edisi 2. Churchill Livingstone.



# **BAB 9**

## **BAHAN PENGEMULSI DAN STABILISATOR**

*Oleh Sri Budiasih*

### **9.1 Pendahuluan**

Emulsi adalah suatu sistem yang tidak stabil secara termodinamika. Merupakan salah satu sistem dispersi sediaan larutan yang mengandung dua atau lebih cairan yang tidak larut atau bercampur, di mana cairan yang satu tersebar merata dalam cairan lainnya dengan adanya bahan tambahan. Cairan yang disebut dengan fase dalam atau fase terdispersi akan tersebar merata dalam cairan lain yang disebut dengan fase luar atau fase pendispersi, seperti air dan minyak (Mahato, 2007).

Sebuah emulsi dikatakan stabil akan memiliki droplet atau tetesan-tetesan kecil sebagai fase dalam atau fase terdispersi tidak berubah dari karakter mula-mula, yaitu memiliki ukuran rata-rata droplet yang tetap dan tersebar di dalam fase luar atau fase pendispersi (Winfield, 2000).

Kebanyakan sediaan farmasi emulsi memiliki ukuran droplet dengan garis tengah 0,1 hingga 100  $\mu\text{m}$  (Aulton, 2007).

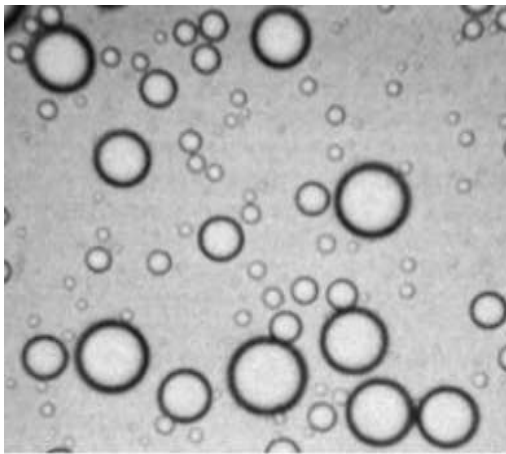
Sediaan emulsi secara umum dapat digunakan untuk pemakaian secara oral atau topikal. Namun ada juga untuk penggunaan parenteral. Selain terdiri dari bahan berkhasiat juga mengandung bahan tambahan seperti bahan pengemulsi, stabilisator dapat berupa anti oksidan, bahan pengatur densiti, pengatur viskositas, dapar dan humektan. Bahan-bahan ini ditambahkan bertujuan untuk menjaga stabilitas sediaan emulsi (Allen, 2014).

Dalam sediaan farmasi, dikenal beberapa tipe emulsi yaitu (Nielloud, 2000):

1. Tipe normal atau sederhana, terdiri dari tipe minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M).

2. Tipe ganda atau multipel, terdiri dari tipe minyak dalam air dalam minyak ( $M_1/A/M_2$ ) dan tipe air dalam minyak dalam air ( $A_1/M/A_2$ ).
3. Tipe biemulsi, terdapat dua jenis minyak yaitu  $M_1$  dan  $M_2$  yang terdispersi dalam air ( $M_1+M_2/A$ ).

Sebuah contoh emulsi minyak mineral dalam air yang memiliki droplet minyak berukuran lebih kurang 0,04 mm dapat dilihat pada gambar 9.1 di bawah ini.



**Gambar 9.1.** Emulsi minyak mineral dalam air (M/A)  
(Sumber: Allen, 2014)

Tipe emulsi secara umum ditentukan oleh (Thompson, 2004):

1. Jenis bahan pengemulsi.
2. Jumlah perbandingan air dan minyak.
3. Proses atau cara pencampuran bahan-bahan.

Jika kelarutan bahan pengemulsi lebih larut dalam air, maka air akan menjadi fase luar sehingga akan terbentuklah emulsi tipe minyak dalam air (M/A). Begitu juga sebaliknya jika bahan pengemulsi mudah larut dalam minyak, maka akan terbentuk emulsi tipe air dalam minyak (A/M). Selain dari kedua tipe di atas dikenal juga tipe emulsi air di dalam minyak, dan kemudian droplet minyak tersebar dalam air sebagai fase luarnya (A/M/A). Atau

droplet minyak dalam air, dan droplet air ini berada di dalam minyak sebagai fase luarnya sehingga menjadi tipe M/A/M. Atau tipe yang terakhir adalah droplet minyak yang lebih dari satu jenis, berada dalam fase luar air, dan tipenya menjadi  $M_1+M_2/A$  (Aulton, 2007).

Jika ada bahan lain ditambahkan ke dalam sistem emulsi, akan mempengaruhi kelarutan bahan pengemulsi, keseimbangan emulsi akan terganggu dan emulsi akan berubah tipenya. Peristiwa ini disebut dengan fase pembalikan atau *phase inversion* (Aulton, 2007).

Bahan pengemulsi yang efektif adalah zat aktif permukaan atau surfaktan, yang memiliki bagian hidrofilik yang berorientasi pada air dan bagian lain yang bersifat non polar atau lipofilik yang berorientasi pada minyak (Winfield, 2000).

Dimasukkannya bahan pengemulsi ini diperlukan untuk memfasilitasi proses emulsifikasi selama pembuatan dan juga untuk memastikan stabilitas emulsi selama waktu simpan (Aulton, 2007).

## 9.2 Bahan Pengemulsi

Bahan-bahan pengemulsi yang ideal memiliki sifat-sifat seperti tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa, tidak toksik, tidak mengiritasi dan dapat menghasilkan emulsi yang stabil dalam konsentrasi yang kecil (Winfield, 2000).

Bahan pengemulsi ditambahkan ke dalam formulasi bertujuan untuk menghasilkan sebuah sistem emulsi yang stabil dengan cara mengurangi tegangan antarmuka kedua cairan yang tidak dapat bercampur, pembentukan lapisan tipis yang kaku antar permukaan kedua cairan serta dengan cara pembentukan lapisan ganda listrik (Mahato, 2007).

Lapisan tipis yang ada dapat bertindak sebagai sebuah pembatas mekanis yang dapat mencegah terjadinya penggabungan atau koalesen droplet menjadi ukuran lebih besar yang akhirnya dapat menyebabkan kriming. Sebuah lapisan ganda listrik akan memperkecil terjadinya penggabungan atau koalesen dengan menghasilkan gaya listrik yang saling menolak antar tetesan yang mendekat (Mahato, 2007).

Bahan-bahan pengemulsi ini dapat diklasifikasikan kepada (1) bahan pengemulsi yang diperoleh secara alami dan turunannya, (2) surfaktan sintetis atau semi sintetis, dan (3) bahan serbuk terbagi (Winfield, 2000).

### **9.2.1 Bahan pengemulsi yang diperoleh secara alami dan turunannya**

Bahan-bahan ini berasal dari sumber-sumber hewan atau tumbuhan oleh karena itu kualitasnya akan bervariasi dari satu batch dengan batch yang lainnya dan mereka rentan terhadap kontaminasi mikroba (Winfield, 2000).

Bahan pengemulsi alami memiliki beberapa kekurangan yaitu bervariasi dalam komposisi dari batch yang satu dengan batch yang lainnya sehingga menimbulkan variasi juga dalam sifat pengemulsinya. Bahan ini juga banyak yang rentan terhadap pertumbuhan bakteri dan jamur. Sehingga penggunaannya tidak begitu banyak digunakan dalam produk manufaktur yang biasanya memerlukan jangka waktu umur simpan yang panjang daripada emulsi ektemporaneus yang didesain hanya untuk beberapa hari saja (Aulton, 2007).

#### **1. Polisakarida alami**

##### ***Akasia***

Akasia merupakan salah satu bahan dari golongan polisakarida alami yang sering digunakan dan baik untuk sediaan extemporaneous emulsi oral. Akasia stabil untuk membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) dengan cara membentuk molekul film yang kuat yang mengelilingi setiap globul minyak sehingga dapat menghindari terjadinya koalesen karena adanya barrier hidrofilik antara fasa minyak dan air (Aulton, 2007).

Dan juga karena sifatnya yang terlalu melekat untuk sediaan luar, pemakaiannya sering digunakan untuk obat dalam. Karena rendahnya viskositas yang dihasilkan oleh akasia hal ini sering menimbulkan terjadinya kriming sehingga perlu adanya penambahan bahan pensuspensi seperti tragakan atau natrium alginat (Winfield, 2000).

Pemakaiannya sebagai bahan pengemulsi biasanya dengan konsentrasi 10 hingga 20% (Rowe, 2006).

Polisakarida alami lain yang biasa digunakan sebagai bahan pengemulsi yaitu (Winfield, 2000):

***Pati, Pektin dan Karagenan***

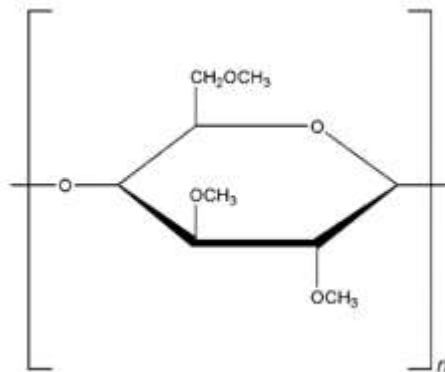
## **2. Polisakarida Semi sintetis**

Kelompok polisakarida semi sintetis digunakan untuk mengatasi masalah yang disebabkan karena variasi pada batch yang satu dengan batch yang lainnnnya. Turunan bahan semi sintetis ini biasanya digunakan sebagai bahan pengemulsi tipe minyak dalam air (M/A) dan sebagai stabilisator. Beberapa gred dari metil selulosa dan natrium karmelosa biasa digunakan dan memberikan efek yang sama seperti akasia (Aulton, 2007).

### ***Metil selulosa 20***

Sebagai bahan pengemulsi untuk penggunaan oral dan topikal, metil selulosa dapat digunakan dengan konsentrasi 1 hingga 5%. Metil selulosa tidak dapat bercampur dengan aminakrin hidroklorida, klorokresol, merkuri klorida, fenol, resorsinol, asam tanat, metil paraben, propil paraben, butil paraben, silver nitrat, setilpiridium klorida, p-hidroksibenzoat dan asam p-aminobenzoat (Rowe, 2006).

Metil selulosa dan karboksimetil selulosa dengan gred viskositas rendah digunakan akan membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) (Winfield, 2000). Dan dapat digunakan untuk sediaan emulsi minyak olive, kacang dan minyak mineral.



**Gambar 9.2.** Metil selulosa  
(Sumber: Rowe, 2006)

Sedangkan yang viskositas tinggi biasa digunakan sebagai pengental untuk sediaan krim dan gel (Wojdak, 1991).

### 3. **Bahan-bahan yang mengandung sterol**

Bahan-bahan yang mengandung sterol seperti beeswax, lemak bulu domba, alkohol yang berasal dari bulu domba sering digunakan dalam pembuatan emulsi.

Bahan-bahan ini jika digunakan akan membentuk emulsi tipe air dalam minyak (A/M) (Winfield, 2000).

#### ***Beeswax***

Beeswax adalah campuran ester-ester monohidrat alkohol ( $C_{24}$ - $C_{36}$ ) dan asam-asam rantai lurus (hingga atom karbon  $C_{36}$ ), asam hidroksi rantai panjang (contohnya  $C_{18}$ ). Komponen yang utama adalah mirisil palmitat (Jones, 2008).

Ada dua bentuk beeswax yaitu yang putih dan kuning. Yang putih merupakan hasil dari pemutihan beeswax yang kuning (Jones, 2008).

Beeswax sering digunakan untuk krim kosmetik dengan tipe minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M). Ia juga sebagai stabilisator untuk krim tipe air dalam minyak (A/M) dan digunakan untuk menaikkan konsistensi krim (Aulton, 2007).

#### ***Lemak bulu domba (lanolin anhidrat)***

Lanolin adalah bahan yang menyerupai wax yang diturunkan dari bulu domba. Merupakan bahan yang dapat membentuk tipe krim air dalam minyak (A/M). Campurannya dengan minyak-minyak atau soft parafin dapat menghasilkan krim emolien.

Lanolin dapat menyerap air lebih kurang dua kali beratnya, tanpa mengakibatkan pemisahan jadi dapat menghasilkan sediaan emulsi yang stabil dan dimanfaatkan dalam menyediakan sediaan salap. Banyak digunakan untuk sediaan topikal lain dan kosmetik (Jones, 2008).

### 9.2.2 **Surfaktan Sintetis dan Semisintetis**

Ada empat kelompok dalam kategori ini, tergantung pada ionisasi yang terjadi di dalam air yaitu kelompok anionik, kationik, non-ionik dan amfoterik. Yang terakhir jarang digunakan sebagai bahan pengemulsi kecuali lesitin yang juga biasa digunakan sebagai

stabilisator untuk emulsi lemak intravena. Dalam beberapa hal tertentu, surfaktan ini dikombinasi dengan kelompok non-ionik untuk membentuk kompleks film mono molekular pada antarmuka minyak/air dan menambah stabilitas emulsi (Aulton, 2007).

### **1. Surfactan Anioanik**

Dalam larutan air, surfaktan anionik terdisosiasi menjadi anion yang bermuatan negatif yang bertanggung jawab untuk proses emulsifikasi. Kelompok ini dipergunakan secara luas karena harganya yang murah tetapi karena sifat toksisitasnya maka hanya dipergunakan sebagai obat luar (Aulton, 2007).

***Logam alkali dan sabun ammonium: sodium stearat (M/A), sodium oleat, ammonium oleat.***

Bahan pengemulsi ini terutamanya terdiri dari garam-garam sodium, potassium, ammonium asam lemak rantai panjang, seperti sodium stearat ( $C_{17}H_{35}COO\cdot Na^+$ ). Dapat membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) yang stabil. Biasanya digabungkan dengan surfaktan lain untuk memastikan pembentukan lapisan diantara droplet minyak dan air (Aulton, 2007).

Karena adanya pengaruh pH terhadap proses ionisasi surfaktan ini, hal ini menyebabkan hilangnya sifat emulsifikasinya di dalam suasana asam karena presipitasi yang membebaskan asam-asam lemak. Sehingga surfaktan ini akan lebih stabil dan efisien dalam suasana pH yang lebih tinggi. Kelompok pengemulsi ini tidak dapat dicampurkan dengan polivalensi kationik karena sering menyebabkan pembalikan fase sehingga lebih baik dalam persiapannya menggunakan air deionisasi (Aulton, 2007).

***Komponen sulfat dan sulfonat: sodium lauril sulfat (M/A)***

Sodium lauril sulfat banyak digunakan untuk membentuk emulsi minyak dalam air (M/A) bersama setostearil alkohol akan membentuk emulsifying wax sebagai aquas krim. Kelompok sulfonat jarang digunakan, contohnya dioktilsulfosuksinat, di mana sering digunakan sebagai pembasah atau sebagai detergen (Aulton, 2007).

***Sabun logam valensi dua dan tiga: kalsium stearat, kalsium oleat (A/M)***

Golongan ini biasa terbentuk dengan adanya interaksi garam kalsium seperti kalsium hidroksida dengan sebuah asam lemak seperti kalsium oleat. Contohnya seperti Krim Zinc BP dan beberapa lotion. Garam kalsium dari asam lemak biasanya membentuk emulsi hanya tipe air dalam minyak (A/M), karena keterbatasan disosiasinya (Aulton, 2007).

***Sabun amin (garam-garam amin dari asam lemak): trietanolamin oleat, trietanolamin stearat (M/A).***

Sejumlah amin-amin akan membentuk garam dengan asam-asam lemak. Salah satu yang terpenting adalah trietanolamin yang sering dipergunakan untuk emulsi sediaan farmasi dalam kosmetik. Trietanolamin stearate adalah bentuk emulasi tipe minyak dalam air (M/A) yang stabil, yang dibuat dengan reaksi antara trietanolamin dan asam lemak (Aulton, 2007).

## **2. Surfaktan Kationik**

Umumnya adalah senyawa quaternari amonium yang memiliki kation aktif permukaan dan sensitif terhadap surfaktan anionik seperti sabun. Surfaktan kationik ini digunakan dalam formulasi dan membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) sehingga untuk penggunaan luar dan agar menjadi lebih efektif harus dipergunakan dalam bentuk terionisasinya. Emulsi yang terbentuk dengan menggunakan surfaktan kationik ini pada umumnya stabil dalam pH yang rendah (suasana asam) dan juga memiliki aktivitas antimikroba. Contohnya setrimid dan benzalkonium klorida (Winfield, 2000).

***Setrimid (setil trimetilamonium bromida)***

Merupakan salah satu bahan pengemulsi yang sangat baik dari kelompok surfaktan kationik dengan konsentrasi yang biasa dipergunakan adalah 0,5% bersama dengan 5% setostearil alkohol pada formula krim setrimid.

## **3. Surfaktan Non-ionik**

Surfaktan non ionik ini adalah bahan sintesis yang merupakan jenis surfaktan yang terbanyak. Dapat menghasilkan emulsi tipe minyak dalam air (M/A) atau air dalam minyak (A/M) tergantung pada kelarutan dalam air atau minyak, sifat

toksistas dan iritasi yang sangat kecil sehingga dapat digunakan secara meluas untuk penggunaan luar dan dalam (Aulton, 2007).  
396

Surfaktan non ionik ini dapat dicampurkan dengan jenis surfaktan anionik dan kationik serta tahan terhadap perubahan pH atau penambahan elektrolit (Aulton, 2007).

Tipe emulsi yang terbentuk tergantung pada keseimbangan antara kelompok hidrofilik dan lipofilik, yang dapat diketahui dari nilai HLBnya.

Surfaktan non-ionik ini pada umumnya terdiri dari (Aulton, 2007):

- a. Asam lemak atau alkohol (dengan 12-18 atom karbon), dimana rantai hidrokarbonnya yang memberikan muatan hidrofobik.
- b. Alkohol (-OH) dan/atau kelompok etilen oksida (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) yang memberikan sifat-sifat molekul hidrofilik.

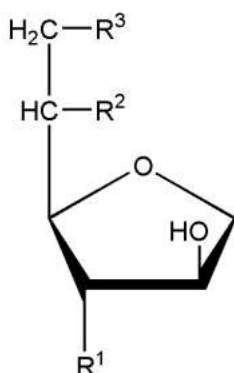
Contoh surfaktan non ionik ini adalah ester glikol dan gliserol, polisorbitat, eter dan ester makrogol, ester sorbitan, alkohol lemak tinggi dan polifenil alkohol (Aulton, 2007).

### ***Ester-ester sorbitan (Span)***

Bahan pengemulsi kelompok ini terbentuk dengan proses esterifikasi satu atau lebih kelompok hidroksil sorbitan dengan laurat, oleat, palmitat atau asam stearat. Surfaktan ini memberikan sifat lipofilik dan membentuk emulsi tipe air dalam minyak (A/M). Secara luas digunakan dengan polisorbitat untuk membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) atau sebaliknya air dalam minyak (A/M) (Aulton, 2007).

Bahan pengemulsi kelompok ini secara luas dipergunakan dalam kosmetik, makanan dan sediaan-sediaan farmasi. Dalam sediaan farmasi sebagai bahan pengemulsi untuk krim, emulsi dan salap untuk penggunaan topikal (Rowe, 2006).

Sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat dan sorbitan trioleat biasa digunakan dengan konsentrasi 0,01 hingga 0,05% b/v dalam sediaan emulsi intramuskular (Rowe, 2006).



**Gambar 9.3.** Ester sorbitan  
(Sumber: Rowe, 2006)

Pada gambar 10.3 apabila:

$R^1 = R^2 = OH$ ,  $R^3 = R$  (lihat di bawah) untuk sorbitan monoester

$R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = R$  untuk sorbitan diester

$R^1 = R^2 = R^3 = R$  untuk sorbitan triester

Bila  $R =$

$(C_{17}H_{35})COO$  untuk isostearat

$(C_{11}H_{23})COO$  untuk laurat

$(C_{17}H_{33})COO$  untuk oleat

$(C_{15}H_{31})COO$  untuk palmitat

$(C_{17}H_{35})COO$  untuk stearat

Beberapa penggunaan sorbitan ester dalam sediaan farmasi dapat dilihat pada tabel 9.1 di bawah ini.

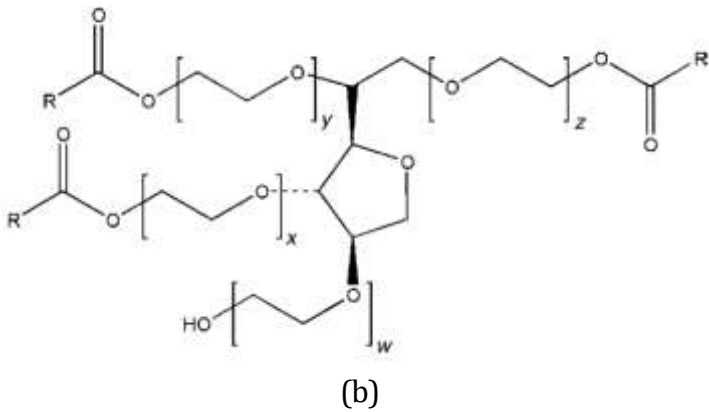
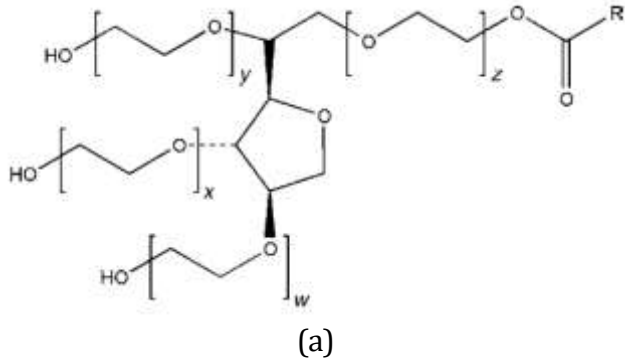
**Tabel 9.1.** Penggunaan sorbitan ester sebagai bahan pengemulsi.

| Penggunaan                                                                                   | Konsentrasi |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| a. Emulsi air dalam minyak (A/M) digunakan tunggal                                           | 1-15%       |
| b. Emulsi minyak dalam air (M/A) digunakan kombinasi dengan bahan pengemulsi hidrofilik lain | 1-10%       |
| c. Untuk meningkatkan sifat ikatannya dengan air (dalam sediaan salap)                       | 1-10%       |

Sumber: Rowe, 2006

***Polisorbat (Polioksietilen Sorbitan Ester/Tween)***

Derivat asam lemak polietilen glikol dari ester-ester sorbitan menghasilkan polisorbat, seperti struktur umum yang tertera pada gambar 9.4.



**Gambar 9.4.** Struktur formula umum polisorbat/polioksietilen sorbitan monoester (a), triester (b)  
(Sumber: Rowe, 2006)

Pada gambar 9.4 apabila:

$w+x+y+z = 20$  (polisorbat 20, 40, 60, 65, 80, dan 85)

$w+x+y+z = 5$  (polisorbat 81)

$w+x+y+z = 4$  (polisorbat 21 dan 61)

**Tabel 9.2.** Penggunaan polisorbat sebagai bahan pengemulsi.

| Penggunaan                                                                                     | Konsentrasi |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| a. Emulsi minyak dalam air (M/A), digunakan tunggal.                                           | 1-15%       |
| b. Emulsi minyak dalam air (M/A), digunakan kombinasi dengan bahan pengemulsi hidrofilik lain. | 1-10%       |
| c. Untuk meningkatkan sifat ikatannya dengan air (dalam sediaan salap).                        | 1-10%       |

Sumber: Rowe, 2006

Penggunaan polisorbat dengan beberapa bahan seperti fenol, tanin dan tar dapat meyebabkan terjadinya perubahan warna dan penggumpalan. Juga dapat menurunkan efektifitas antimikroba dari paraben (Blanchard, 1980).

#### ***Ester glikol dan gliserol***

Gliseril monostearat adalah material yang sangat hidrofobik dan dapat membentuk emulsi tipe air dalam minyak (A/M) yang lemah. Penambahan sedikit garam-garam sodium, potasium dan trietanolamin dari sebuah asam lemak akan membentuk *self emulsifying* gliseril monostearat, yang sangatt baik menjadi pengemulsi tipe minyak dalam air (M/A) (Aulton, 2007).

#### ***Polioksietilen alkil eter/Makrogol***

Makrogol biasa digunakan untuk membentuk sediaan emulsi kedua tipe yaitu minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M). Kombinasi setomakrogol 1000 dengan setostearil alkohol dapat membentuk sediaan krim.

Bentuk komersial yang biasa dikenal dari kelompok ini adalah kremofor dan Brij (Jones, 2011).

#### ***Alkohol berlemak tinggi***

Yang biasa digunakan sebagai bahan pengemulsi adalah kelompok heksadekil (setil) dan oktadekil (stearil) yang tersaturasi dengan alkohol monohidrat rantai lurus. Efek stabilisator diberikan oleh kemampuannya untuk meningkatkan viskositas sediaan sehingga terjadinya pembentukan krim.

Setostearil alkohol akan membentuk kompleks film antarmuka bersama dengan zat aktif permukaan hidrofilik seperti sodium lauril

sulfat (SLS), setrimid dan setomakrogol 1000 untuk membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) yang stabil.

**Tabel 9.3.** Nilai HLB beberapa surfaktan.

| <b>Surfaktan</b>                                                | <b>Nilai HLB</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Sorbitan trioleat (Span® 85)                                    | 1,8              |
| Sorbitan tristearat (Span® 65)                                  | 2,1              |
| Sorbitan sesquioleat (Arlacel 83)                               | 3,7              |
| Gliseril monostearat                                            | 3,8              |
| Asam oleat                                                      | 4,3              |
| Sorbitan monooleat (Span® 80)                                   | 4,3              |
| Sorbitan monostearat (Span® 60)                                 | 4,7              |
| Sorbitan monopalmitat (Span® 40)                                | 6,7              |
| Sorbitan monolaurat (Span® 20)                                  | 8,6              |
| Polioksietilen sorbitan tristearat (Tween® 65)                  | 10,5             |
| Polioksietilen sorbitan trioleat (Tween® 85)                    | 11,0             |
| Polietilenglikol 400 monostearat                                | 11,6             |
| Polisorbat 60 (polioksietilen sorbitan monostearat) (Tween® 60) | 14,9             |
| Polioksietilen monostearat (Myrj 49)                            | 15,0             |
| Polisorbat 80 (polioksietilen sorbitan monooleat) (Tween® 80)   | 15,0             |
| Polisorbat 40 (Tween® 40)                                       | 15,6             |
| Polisorbat 20 (polioksietilen sorbitan monolaurat) (Tween® 20)  | 16,7             |
| Kalium oleat                                                    | 20,0             |
| Natrium dodekil (lauril) sulfat                                 | 40,0             |

Sumber: Thompson, 2004

**Tabel 9.4.** Nilai HLB yang diperlukan (*Required HLB*) untuk beberapa bahan.

| Bahan                     | HLB yang diperlukan |                 |
|---------------------------|---------------------|-----------------|
|                           | Emulsi tipe A/M     | Emulsi tipe M/A |
| Asam laurat               | -                   | 15-16           |
| Asam oleat                | -                   | 17              |
| Asam stearat              | 6                   | 15              |
| Setil alkohol             | -                   | 15              |
| Lauril alkohol            | -                   | 14              |
| Stearil alkohol           | -                   | 14              |
| Lanolin anhidrat          | 8                   | 10              |
| Minyak kastor             | 6                   | 14              |
| Minyak biji kapas         | 5                   | 10              |
| Minyak mineral            | 5                   | 12              |
| Minyak olive              | 6                   | 14              |
| Petrolatum                | 5                   | 12              |
| Beeswax                   | 5                   | 12              |
| Parafin                   | 4                   | 11              |
| Parafin cair              | 4                   | 12              |
| Soft Parafin              | 4                   | 12              |
| Lemak bulu domba Wool fat | 8                   | 10              |

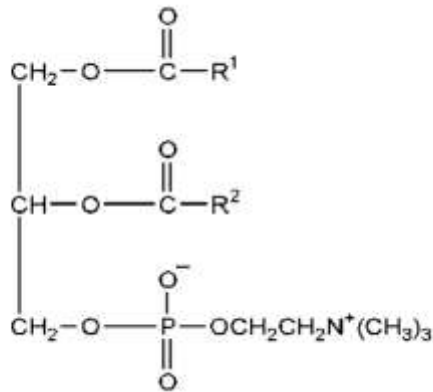
Sumber: Thompson, 2004

**4. Surfaktan amfoterik**

Surfaktan amfoterik menunjukkan kedua muatan anionik dan kationik (kationik pada pH yang rendah dan anionik pada pH yang lebih tinggi). Contohnya adalah lesitin, lesitin yag berasal dari telur mengandung lebih kurang 69%  $\alpha$ -fosfatidilkolin (gambar 9.4)

***Lesitin***

Dipergunakan untuk emulsi intravena dan intramuskular dan juga sebagai pengemulsi krim dengan tipe minyak dalam air (M/A).



**Gambar 9.5.** Struktur  $\alpha$ -Fosfatidilkolin  
(Sumber: Rowe, 2006)

### 9.2.3 Serbuk halus terbagi

Kelompok serbuk halus terbagi dapat diserap pada antarmuka minyak dan air membentuk lapisan koheren yang dapat mencegah terjadinya penggabungan dari tetesan-tetesan fase terdispersi. Bahan-bahan serbuk halus terbagi yang dibasahi oleh air akan membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A), dan jika dibasahi oleh minyak akan membentuk emulsi tipe air dalam minyak (A/M) (Mahato, 2007).

Contohnya adalah bentonit, aluminium magnesium silikat, hektonit, dan vegum sering digunakan untuk obat luar. Koloidal aluminium dan magnesium hidroksida biasa digunakan untuk kegunaan dalam (Thompson, 2004).

Contohnya emulsi oral parafin cair dan magnesium hidroksida yang distabilkan dengan penambahan magnesium hidroksida (Rowe, 2006).

## 9.3 Sistem HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*)

Sistem HLB merupakan nilai untuk menyatakan keseimbangan kekuatan gugus hidrofilik (gugus polar/suka air) dan gugus lipofilik (gugus non polar/tidak suka air) dari suatu bahan pengemulsi. Nilai HLB berada antara 1 hingga 20, menunjukkan proporsi dari gugus lipofilik dan hidrofilik. Nilai HLB yang tinggi yaitu antara nilai 8 dan 18, menunjukkan gugus hidrofilik dan

menghasilkan sebuah emulsi tipe minyak dalam air (M/A). Dan nilai HLB yang rendah pula yaitu antara 3 dan 6 menunjukkan gugus lipofilik sehingga menghasilkan sebuah emulsi tipe air dalam minyak (A/M). Minyak-minyak dan bahan-bahan lilin memiliki nilai HLB yang diperlukan atau *Required HLB* yang membantu dalam pemilihan bahan pengemulsi untuk membuat sediaan emulsi.

Sebagai contoh parafin cair, memiliki nilai *Required HLB* nya 4 untuk membentuk emulsi tipe air dalam minyak (A/M) dan emulsi tipe minyak dalam air (M/A) adalah 12. Maka dua atau lebih surfaktan dapat digabungkan untuk mendapatkan nilai HLB yang sesuai dan dapat memberikan hasil yang lebih baik daripada menggunakan satu surfaktan saja (Winfield, 2000).

Beberapa nilai HLB dari surfaktan-surfaktan dan nilai *Required HLB* dapat dilihat pada tabel 10.3 dan 10.4.

## 9.4 Stabilisator

Stabilisator adalah bahan tambahan yang dimasukkan dalam sistem emulsi yang dapat menambah stabilitas sediaan emulsi.

Stabilisator dapat berupa:

### 9.4.1 Antioksidan

Antioksidan merupakan bahan yang ditambahkan dalam sediaan farmasi untuk meningkatkan stabilitas sediaan dari proses oksidasi. Dalam sediaan emulsi yang mengandung minyak di dalamnya, akan mudah rusak karena adanya reaksi oksidasi. Penambahan sebuah antioksidan dapat mencegah terjadi peristiwa ini. Sebuah antioksidan hendaklah dapat larut di dalam fase minyak dan tidak memiliki bau dan rasa (Winfield, 2000).

Ada beberapa contoh antioksidan yang biasa digunakan dalam fase minyak yaitu:

**Hidroksianisol butil** (0,02-0,5% b/b), hidroksitoluen butil (0,02-0,5% b/b) dan propil galat (0,1% b/v).

Sedangkan antioksidan untuk fase air dalam emulsi yaitu:

**sodium metabisulfit** (0,01-1,0% b/v) atau sodium sulfit (0,1 % b/v), asam askorbat, asam sitrat (Jones, 2008).

#### **9.4.2 Pengatur viskositas**

Pengatur viskositas diperlukan dalam sediaan emulsi atau krim untuk meningkatkan stabilitasnya dan mengurangi terjadinya kriming.

Berikut adalah beberapa bahan pengatur viskositas yang biasa digunakan seperti alginat, akasia, santan gam, tragakan, dan selulosa larut air (Aulton, 2007).

Metilselulosa dan sodium karboksimetilselulosa (Jones, 2008).

Juga bentonit sering digunakan sebagai stabilisator dalam sediaan farmasi emulsi dengan konsentrasi 1% (Rowe, 2006).

#### **9.4.3 Dapar**

Sebuah dapar digunakan untuk menahan terjadinya perubahan pH daripada sistem emulsi yang disebabkan karena pelepasan alkali yang berasal dari wadah atau karena penambahan elektrolit tertentu ke dalam sediaan. pH sediaan perlu dipertahankan untuk tidak berubah karena akan mempengaruhi stabilitas emulsi karena beberapa kandungan bahan hanya stabil pada rentang pH tertentu saja.

Pemilihan dapar tergantung pada pH yang diinginkan dan kapasitasnya, dapat bercampur dengan bahan tambahan lain, dan memiliki toksisitas yang rendah. Beberapa dapar yang dapat digunakan antara lain karbonat, sitrat, glukonat, laktat, fosfat dan tatrik. Borat dapat digunakan untuk penggunaan luar, tidak untuk membran mukosa atau kulit yang luka (Aulton, 2007).

#### **9.4.4 Pengatur density**

Berdasarkan Stokes' Law, jika tiada perbedaan density antara fase terdispersi dan fase pendispersi maka sistem emulsi yang terbentuk akan stabil karena tidak adanya kriming. Hal ini dapat dilakukan dengan penambahan gliserin atau propilenglikol (Aulton, 2007).

Secara luas gliserin dapat digunakan dalam sediaan topikal emulsi dan krim sebagai humektan dan emolien serta dapat meningkatkan viskositas sediaan (Rowe, 2006).

## DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V & Ansel, H. C. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 10. USA: Lippincott William & Wilkins.
- Aulton, M. E. 2007. *Aulton's Pharmaceutics the Design and Manufacture of Medicines*. Edisi 3. Churchill Livingstone Elsevier.
- Blanchard J. 1980. *Effect of Polyols on Interaction of Paraben Preservatives with Polysorbate 80*. Journal of Pharmaceutical Science. Volume 69: 169–173.
- Jones, D. 2008. *Pharmaceutics – Dosage Form and Design*. USA: Pharmaceutical Press.
- Mahato, R. I. 2007. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*. CRC Press Taylor & Francis Group LLC.
- Nielloud, F & Gilberte, M. M. 2000. *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*. New York: Marcel Dekker INC.
- Rowe, R. C. Sheskey, P. J & Owen, S. C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 5. UK: Pharmaceutical Press.
- Thomson, 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.
- Wojdak, H. Drobnicka, B. Zientarska, G. Gadomska-Nowak, M. 1991. *The Influence of Selected Properties on the Stability of Pharmaceutical Emulsions*. Pharmazie. Volume 46: 120–125.

# **BAB 10**

## **BAHAN TAMBAHAN DALAM SEDIAAN PARENTERAL**

*Oleh Hanina Liddini Hanifa*

### **10.1 Pendahuluan**

Sediaan parenteral merupakan sediaan berupa injeksi atau infus yang diadministrasikan dengan penyuntikan melewati kulit dan batas jaringan eksternal lainnya sehingga senyawa obat langsung ke pembuluh darah, jaringan, atau organ. Mengacu pada Farmakope Indonesia VI, syarat utama sediaan parenteral adalah steril, isotonis, jumlah pirogen memenuhi syarat untuk sediaan parenteral volume kecil, bebas pirogen untuk sediaan parenteral volume besar, bebas bahan partikulat dan kontaminan lain (Farmakope Indonesia VI, 2020). Sediaan parenteral diberikan melewati rute parenteral, seperti intravena, intramuskular, subcutan, dan lain-lain.



**Gambar 10.2.** Contoh sediaan parenteral

Terdapat beberapa keuntungan dari sediaan parenteral, yaitu kerja obat yang lebih cepat dibandingkan rute lainnya, menghasilkan bioavailabilitas obat yang tinggi bahkan 100% untuk

rute intravena, dapat digunakan untuk pasien yang gawat darurat seperti henti jantung atau syok anafilaktik, dapat digunakan untuk pasien yang tidak bisa diberikan melalui rute oral, dapat digunakan untuk menghantarkan obat yang tidak dapat diabsorpsi, seperti streptomisin, dan sebagai alternatif untuk penghantaran protein yang tidak tahan asam lambung. Namun, sediaan parenteral juga memiliki kerugian yaitu proses produksi lebih mahal dan lebih kompleks, membutuhkan peralatan dan tenaga kesehatan untuk menyiapkan dan menghantarkan sediaan, risiko adanya infeksi pada tempat injeksi, risiko adanya reaksi obat merugikan lebih besar, penerimaan pasien lebih rendah karena menimbulkan nyeri sehingga memberikan pengaruh terhadap psikologi.

Penentuan bahan tambahan untuk sediaan parenteral dipengaruhi oleh syarat sediaan steril, golongan sediaan parenteral, serta hasil studi preformulasi zat aktif. Sebagai contoh, salah satu syarat sediaan injeksi adalah isotonis, sehingga jika sediaan bersifat hipotonis, penambahan eksipien pengisotonis perlu dilakukan.

## **10.2 Pengaruh penggolongan Sediaan Parenteral terhadap Penentuan Bahan Tambahan**

Sediaan parenteral dapat digolongkan berdasarkan bentuk sediaan, banyaknya volume sediaan, dan berdasarkan kemasan serta frekuensi penggunaan. Penggolongan ini mempengaruhi penentuan bahan tambahan yang dipilih untuk formulasi sediaan parenteral.

### **10.2.1 Bentuk sediaan parenteral**

Berdasarkan Farmakope Indonesia VI, sediaan parenteral dibagi menjadi kategori berikut:

- 1. Injeksi Larutan**

Sediaan ini merupakan sediaan cair dalam bentuk larutan, sehingga semua komponen sediaan harus larut. Oleh karena itu, untuk memformulasi sediaan ini, bahan tambahan yang dipilih harus memiliki kelarutan yang baik dalam air. Bentuk ini merupakan bentuk yang paling umum untuk sediaan parenteral.

- 2. Injeksi Larutan Rekonstitusi**

Sediaan ini berisi serbuk atau granul zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan. Sediaan ini akan direkonstitusi segera sebelum digunakan oleh pasien dengan penambahan water for injection untuk menghasilkan larutan yang memenuhi persyaratan untuk sediaan injeksi. Sediaan ini dibuat untuk zat aktif yang kelarutannya baik dalam air namun mudah terhidrolisis.

3. Injeksi Emulsi

Sediaan ini merupakan sediaan cair dengan bentuk emulsi, dimana zat aktif akan terlarut dalam suatu fase di dalam globul yang terdispersi di pembawa emulsi.

4. Injeksi Suspensi

Sediaan ini merupakan sediaan cair dengan bentuk suspensi, dimana zat aktif akan terdispersi di dalam media pembawa yang sesuai. Sediaan ini diformulasikan untuk zat aktif yang memiliki kelarutan yang kurang baik dalam air dan tidak ada bentuk lain, seperti bentuk garam, yang kelarutan dalam airnya lebih baik. Bentuk sediaan ini tidak boleh diberikan secara intravena karena secara umum partikel zat aktif yang tidak terlarut dalam sediaan lebih besar ukurannya dibanding kapiler darah (Burgess, 2019).

5. Injeksi Suspensi Rekonstitusi

Sediaan ini merupakan sediaan serbuk/granul yang akan ditambahkan pembawa yang sesuai sesaat sebelum digunakan oleh pasien. Sediaan ini ditunjukkan untuk zat aktif yang kelarutannya tidak baik dalam air dan mengalami hidrolisis. Salah satu bahan tambahan yang penting dalam sediaan ini adalah agen pensuspensi. Agen pensuspensi yang digunakan pada sediaan ini khusus, yaitu mudah terlarut dan mudah mendispersi zat aktif dalam waktu yang cepat, contohnya yaitu Na-CMC FSH.

### 10.2.2 Penggolongan berdasarkan volume

Penggolongan sediaan parenteral berdasarkan volume dibagi menjadi dua, yaitu:

1. Sediaan Parenteral Volume Besar/*Large Volume Parenteral* (LVP)

Sediaan ini merupakan sediaan parenteral yang memiliki volume lebih dari 100 mL. Contoh sediaan ini yaitu infus. Salah satu bahan tambahan yang tidak dibenarkan untuk ditambahkan pada sediaan ini adalah pengawet (Lachman, 2010). Penambahan dapar juga harus dipertimbangkan dengan seksama, karena penambahan dapar mungkin dapat mengganggu dapar darah.

## 2. Sediaan Parenteral Volume Kecil/ *Small Volume Parenteral* (SVP)

Sediaan ini merupakan sediaan parenteral dengan volume kurang atau sama dengan 100 mL. Contoh sediaan ini yaitu injeksi dalam ampul.

### 10.2.3 Penggolongan berdasarkan cara pemberian

Penggolongan sediaan parenteral berdasarkan cara pemberian dibagi menjadi dua, yaitu sediaan *single dose* dan sediaan *multiple dose*. Pada sediaan *single dose*, tidak diperlukan penambahan pengawet sebagai bahan tambahan karena setelah sterilisasi dan disimpan, sediaan akan habis digunakan segera setelah dibuka. Berbeda dengan sediaan *multiple dose*, dimana sediaan tidak langsung habis segera setelah dibuka karena digunakan sebagai pemberian berulang, sehingga ada risiko sediaan terpapar udara yang tidak steril dan meningkatkan risiko adanya kontaminasi. Oleh karena itu, pada sediaan ini perlu ditambahkan pengawet.

## 10.3 Bahan Tambahan Sediaan Parenteral

Terdapat beberapa golongan bahan tambahan atau eksipien yang perlu ditambahkan dalam sediaan parenteral untuk memastikan sediaan bermutu, aman dan berkhasiat. Selain itu, penambahan bahan tambahan juga bertujuan untuk menjaga stabilitas fisik maupun mikrobiologi dari sediaan, meningkatkan kelarutan zat aktif jika diperlukan, dan menjaga keamanan pemberian. Secara umum, bahan tambahan yang ditambahkan harus inert (tidak bereaksi dengan zat aktif), tidak menghasilkan efek toksik pada konsentrasi yang digunakan, dan tidak mengganggu pengujian/evaluasi sediaan obat. Berikut adalah

beberapa golongan bahan tambahan yang umumnya digunakan untuk menformulasi sediaan parenteral.

### **10.3.1 Pelarut/Pembawa**

Pelarut (untuk larutan) atau pembawa (untuk sediaan suspensi atau emulsi) yang digunakan pada sediaan parenteral dapat berupa air maupun non-air tergantung bentuk sediaanannya.

#### **1. Pelarut/Pembawa Air**

Mayoritas sediaan parenteral merupakan larutan dalam air, sehingga air menjadi pelarut paling banyak digunakan. Jenis air yang digunakan untuk memproduksi sediaan parenteral yaitu *Water for Injection* (WFI). WFI merupakan *purified water* (PW) yang mengalami proses purifikasi dan distilasi untuk menghilangkan cemaran baik cemaran kimia maupun mikroorganisme. Berikut adalah spesifikasi untuk WFI menurut *United State of Pharmacopeia* (USP) :

- a. Konduktivitas air :  $<1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$  pada  $25^\circ\text{C}$
- b. Cemaran mikroorganisme :  $< 10\text{cfu}/100 \text{ mL}$
- c. Total Organic Carbon (TOC) :  $< 500 \text{ ppb}$
- d. Cemaran endotoksin :  $< 0,25 \text{ IU}/\text{mL}$

Di Industri, pendistribusian dan penyimpanan WFI dilakukan menggunakan sistem *loop*, dimana WFI akan dialirkan secara terus menerus di dalam pipa tertutup dan dipanaskan lebih dari  $60^\circ\text{C}$ . Sistem ini harus bekerja selama 24 jam setiap hari. Hal ini bertujuan untuk menurunkan pembentukan biofilm di dalam WFI, melindungi dari pertumbuhan mikroba dan penambahan cemaran endotoksin selama proses penyimpanan.

WFI dapat dikemas terpisah dari zat aktif, terutama jika bentuk sediaanannya adalah rekonstitusi. WFI dapat dikemas dalam kemasan dosis tunggal dengan spesifikasi kemasan primer berupa kaca tipe I atau tipe II. WFI yang dikemas tanpa mengandung bahan mikroba disebut Aqua Pro Injeksi (API), sedangkan WFI yang dikemas dan mengandung satu atau lebih zat antimikroba disebut *bacteriostatic* WFI.

#### **2. Pelarut/Pembawa Non-Air**

Pelarut atau pembawa non-air digunakan jika bentuk sediaan parenteral bukan larutan dalam air, misalnya larutan dalam

minyak atau bentuk emulsi. Selain itu, pelarut atau pembawa non-air dapat digunakan jika menginginkan sediaan parenteral memiliki kerja depo. Secara umum, syarat pelarut atau pembawa non air yaitu tidak toksik pada konsentrasi lazim yang digunakan, inert secara farmakologi, kompatibel dengan zat aktif, memiliki viskositas yang rendah sehingga mudah untuk disuntikkan, memiliki kemurnian yang tinggi, dapat bercampur dengan cairan tubuh, dan memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik, termasuk terhadap panas agar dapat disterilisasi menggunakan cara panas ("Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th Edition," 2010). Pelarut/pembawa non-air dapat digolongkan menjadi dua, yaitu :

- a. Pelarut non-air yang dapat bercampur/miscible dengan air

Pelarut/pembawa yang termasuk golongan ini dapat bercampur dengan air, sehingga umumnya digunakan sebagai kosolven untuk meningkatkan kelarutan atau stabilitas zat aktif. Contoh pelarut/pembawa yang dapat digunakan yaitu etanol, gliserin, propilenglikol. Meski dapat digunakan, namun konsentrasi penggunaannya harus dibatasi secara ketat, tidak boleh terlalu tinggi. Hal ini berkaitan dengan risiko iritasi dan hemolisis pada penggunaan kosolven terutama pada konsentrasi tinggi (Nema & Ludwig, 2010).

- b. Pelarut non-air yang tidak dapat bercampur dengan air

Pelarut non-air yang termasuk golongan ini adalah pelarut minyak. Penggunaan pelarut minyak tidak boleh diberikan selain via intramuskular. Pemberian secara intravena boleh dilakukan jika minyak dibuat emulsi dengan globule yang homogen dan stabil. Penggunaan pelarut minyak dalam sediaan dapat menghasilkan kerja depo/lepas lambat dari sediaan tersebut.

Spesifikasi pelarut minyak yang dapat digunakan untuk formulasi sediaan parenteral yaitu memenuhi bilangan iodum dan penyabunan, tidak boleh mengandung jenis minyak yang tidak dapat diabsorpsi oleh tubuh seperti

parafin cair, memenuhi syarat Bahan Tak Tersabunkan, dan tidak mudah tengik (Farmakope Indonesia VI, 2020). Untuk memastikan pelarut minyak tidak tengik, biasanya pada formulasi sediaan tersebut perlu ditambahkan antioksidan larut lemak seperti BHA, BHT, atau tokoferol. Berikut adalah beberapa contoh pelarut/pembawa minyak yang dapat digunakan :

- e. Minyak wijen/Sesame oil  
Minyak ini merupakan minyak yang paling banyak digunakan untuk sediaan parenteral karena memiliki stabilitas yang baik dan tidak mudah tengik.
- f. Isopropil miristat  
Minyak ini merupakan ester asam lemak yang memiliki kekentalan yang rendah
- g. Etil oleat  
Minyak ini memiliki viskositas yang rendah, selain itu dibandingkan dengan minyak lemak, etil oleat lebih mudah diabsorpsi. Dapat digunakan sebagai pembawa tunggal atau campuran, misalnya dalam injeksi estradiol monobenzoat (injeksi hormon).  
Jika suatu sediaan parenteral menggunakan pelarut/pembawa minyak, maka perlu dicantumkan pada label karena pada beberapa orang kandungan ini berisiko untuk menimbulkan reaksi alergi.

### **10.3.2 Pengisotonis**

Pengisotonis merupakan bahan tambahan yang ditambahkan jika sediaan parenteral yang diformulasi bersifat hipotonis untuk mencapai larutan yang isotonis. Sediaan yang hipotonis, jika diinjeksikan dapat berisiko menyebabkan hemolisis atau pecahnya sel darah merah. Selain itu, penyuntikkan sediaan yang tidak isotonis akan menyebabkan iritasi bahkan kerusakan jaringan dan menyebabkan sakit di tempat injeksi. Suatu sediaan dapat dikatakan isotonis jika tonisitasnya ekuivalen dengan 0,9% (b/v) NaCl. Terdapat beberapa pengisotonis yang dapat digunakan, yaitu NaCl (pengisotonis yang paling umum digunakan), natrium sulfat, sukrosa, dan dekstrosa.

Untuk menghitung kebutuhan jumlah pengisotonis yang perlu ditambahkan dalam suatu formulasi sediaan, perlu dilakukan perhitungan tonisitas sediaan tersebut terlebih dahulu. Perhitungan tonisitas umumnya dilakukan menggunakan dua metode, yaitu metode ekivalensi NaCl, dan metode penurunan titik beku.

### 1. Metode Ekivalensi NaCl

Ekivalensi NaCl (E) menunjukkan kesetaraan jumlah zat aktif terhadap jumlah NaCl. Jika suatu zat aktif memiliki nilai E 0,2, maka artinya 1 gram zat aktif tersebut setara tonisitasnya dengan 0,2 gram NaCl. Nilai E tersebut juga dapat diartikan 1% (b/v) zat aktif setara dengan 0,2% (b/v) NaCl. Daftar nilai E dari zat aktif dan beberapa bahan tambahan terdapat pada Farmakope Indonesia.

Berikut studi kasus terkait perhitungan jumlah pengisotonis yang dibutuhkan menggunakan metode ekivalensi NaCl :

*Seorang apoteker di bagian riset dan pengembangan sedang menghitung tonisitas dari rancangan formulasi sediaan injeksi Ranitidin HCl 50 mg/2 mL dalam ampul 2 mL (dosis tunggal). Diketahui nilai E zat aktif adalah 0,16. Berapa jumlah NaCl yang perlu ditambahkan agar sediaan isotonis ?*

Jawaban :

- Diketahui nilai E Ranitidin HCl adalah 0,16, maka 1 gram Ranitidin HCl setara dengan 0,16 gram NaCl. Jika jumlah zat aktif dalam 1 sediaan adalah 50 mg = 0,05 gram, maka menggunakan perbandingan :  
 $(0,05 \text{ gram} / 1 \text{ gram}) \times 0,16 = 0,008 \text{ gram NaCl}$   
Sehingga tonisitas sediaan tersebut setara dengan 0,008 gram NaCl.
- Suatu sediaan dikatakan isotonis jika setara dengan 0,9% (b/v) NaCl. Jika volume sediaan 2 mL, maka sediaan injeksi ranitidin HCl dikatakan isotonis jika tonisitasnya setara dengan :  
 $0,9 \text{ gram} / 100 \text{ mL} \times 2 \text{ mL} = 0,018 \text{ gram NaCl}$
- Hasil perhitungan tonisitas sediaan = 0,008 gram NaCl < 0,018 gram NaCl. Dapat disimpulkan sediaan tersebut hipotonis sehingga diperlukan pengisotonis.

- d. Jumlah pengisotonis yang perlu ditambahkan yaitu  $0,018 \text{ gram} - 0,008 \text{ gram} = 0,010 \text{ gram}$  untuk satu ampul.

Jika pada formulasi sediaan terdapat lebih dari satu bahan terlarut (misalnya tidak hanya terdapat zat aktif, namun ada beberapa eksipien lainnya), maka pada perhitungan tonisitas, masing-masing bahan dihitung terlebih dahulu kesetaraan tonisitas terhadap NaCl-nya, kemudian dijumlahkan hasilnya, barulah dibandingkan dengan standar isotonisnya untuk mengetahui sediaan tersebut hipotonis, hipertonis, atau sudah isotonis.

## 2. Metode Penurunan Titik Beku (PTB)

PTB merupakan suatu nilai yang menunjukkan penurunan titik beku larutan karena adanya suatu zat yang terlarut dalam larutan tersebut. Semakin tinggi konsentrasi zat yang terlarut dalam larutan, maka semakin tinggi nilai PTB nya. Air sebagai pelarut memiliki titik beku pada  $0^\circ\text{C}$ , namun jika ke dalam air tersebut ditambahkan NaCl hingga konsentrasi akhir larutan NaCl 0,9%, maka larutan tersebut akan membeku pada  $-0,52^\circ\text{C}$ . Oleh karena itu, penurunan titik beku larutan 0,9% NaCl adalah  $0 - (-0,52) = 0,52^\circ$ , sehingga  $0,52^\circ$  menjadi standar isotonis yang digunakan pada metode ini. Pada literatur, nilai PTB yang dicantumkan, baik untuk zat aktif maupun bahan tambahan, merupakan nilai  $\text{PTB}_{1\%}$ , yaitu nilai penurunan titik beku pada larutan zat dengan konsentrasi 1%.

Berikut studi kasus terkait perhitungan jumlah pengisotonis yang dibutuhkan menggunakan metode PTB :

*Seorang apoteker di bagian riset dan pengembangan sedang menghitung tonisitas dari rancangan formulasi sediaan injeksi Ranitidin HCl 50 mg/2 mL dalam ampul 2 mL (dosis tunggal). Bahan tambahan yang digunakan yaitu dapar fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  sebanyak 0,15% dan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  sebanyak 0,1%). Diketahui nilai  $\text{PTB}_{1\%}$  ranitidin HCl,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , dan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  berturut-turut adalah 0,1, 0,25, dan 0,24. Nilai  $\text{PTB}_{1\%}$  NaCl adalah 0,576. Berapa jumlah NaCl yang perlu ditambahkan agar sediaan isotonis ?*

Jawaban :

- a. Hitung nilai PTB komponen masing-masing bahan sesuai konsentrasi bahan tersebut dalam formulasi sediaan :
- Ranitidin HCl 50 mg/2 mL dengan volume sediaan 2 mL, maka jika satuan dikonversi menjadi % =  $0,05 \text{ gr}/2 \text{ mL} \times 100\% = 2,5\%$ . Nilai PTB 1% Ranitidin HCl adalah 0,1 maka untuk konsentrasi 2,5% nilai PTBnya adalah  $(2,5\%/1\%) \times 0,1 = 0,25^\circ$
  - PTB  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  dan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  dalam sediaan (dihitung menggunakan perbandingan seperti di atas) :  
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 = (0,15\%/1\%) \times 0,25 = 0,038^\circ$   
 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = (0,1\%/1\%) \times 0,24 = 0,024^\circ$
- b. Masing-masing nilai PTB dijumlahkan :  
 $0,25^\circ + 0,038^\circ + 0,024^\circ = 0,312^\circ$   
Nilai ini lebih kecil dibanding standar isotonis ( $0,52^\circ$ ), sehingga sediaan tersebut bersifat hipotonis. PTB yang dibutuhkan untuk sediaan menjadi isotonis adalah :  
 $0,52 - 0,312 = 0,188^\circ$
- c. Jumlah pengisotonis yang perlu ditambahkan dapat dihitung dengan mengkonversi kebutuhan PTB yang harus dicapai (dalam kasus ini  $0,188^\circ$ ), ke dalam % NaCl menggunakan PTB 1% NaCl.  
Jika 1% NaCl  $\sim 0,576^\circ$ , maka  $0,188^\circ$  setara dengan:  
 $0,188^\circ / 0,576^\circ \times 1\% = 0,326\% \text{ NaCl}$ .  
Dari perhitungan diatas, dapat disimpulkan konsentrasi NaCl yang harus ditambahkan agar sediaan isotonis yaitu 0,326% NaCl. Jika volume sediaan 2 mL, maka jumlah NaCl yang harus ditambahkan yaitu:  
 $0,326 \text{ gram}/100 \text{ mL} \times 2 \text{ mL} = 0,00652 \text{ gram} = 6,52 \text{ mg}$ .

### 10.3.3 Pengawet

Pengawet merupakan bahan tambahan yang dapat ditambahkan pada sediaan parenteral untuk meningkatkan stabilitas mikrobiologinya dengan cara menghambat pertumbuhan kontaminasi mikroorganisme. Namun, tidak semua jenis sediaan parenteral perlu atau dibenarkan untuk menggunakan pengawet

dalam formulasinya, contohnya sediaan dosis tunggal tidak perlu ditambahkan pengawet. Sediaan parenteral yang tidak dibenarkan untuk ditambahkan pengawet yaitu sediaan LVP, karena pengawet dalam jumlah yang besar dapat mengiritasi jika diberikan secara parenteral, atau untuk sediaan parenteral yang diadministrasikan dengan rute tertentu seperti epidural, intratekal, intrasisternal, dan lain-lain (Lachman, 2010).

Spesifikasi pengawet yang baik untuk digunakan dalam sediaan parenteral yaitu memiliki spektrum antimikroba yang luas dan aktivitasnya tinggi, memiliki stabilitas yang baik terutama terhadap air dan panas karena akan mempengaruhi pemilihan metode sterilisasi sediaan, tidak toksik pada konsentrasi yang digunakan, kompatibel dengan kondisi sediaan dan komponen lainnya, memiliki kelarutan yang baik dalam air, serta tidak memiliki bau, rasa, dan warna. Berikut beberapa contoh pengawet yang dapat digunakan yaitu benzalkonium klorida, benzethonium klorida, benzil alkohol, klorobutanol, klorokresol, dan lain-lain.

#### **10.3.4 Antioksidan**

Antioksidan merupakan bahan tambahan yang ditunjukkan untuk melindungi zat aktif yang rentan mengalami oksidasi, sehingga menjaga sediaan parenteral tetap bermutu, aman dan berefikasi. Antioksidan dibagi menjadi 4 golongan berdasarkan dari mekanisme kerjanya.

##### **1. Agen pemblokir (*Blocking agent*)**

Antioksidan yang termasuk golongan ini bekerja dengan cara memberikan memberikan elektron bebas ke senyawa radikal bebas sehingga memutus rantai proses oksidasi (Wells, 2005). Contoh senyawa yang termasuk antioksidan kategori ini adalah Butylated Hydroxyanisole/BHA (0,005-0,02%), Butylated Hydroxytoluene /BHT (0,005-0,02%), tokoferol (0,05-0,075%), ester asam askorbat (0,01-0,015).

##### **2. Agen pereduksi**

Antioksidan yang termasuk golongan ini memiliki potensial oksidasi lebih rendah sehingga terjadi *preferential oxidation*, dimana bahan tambahan ini yang akan teroksidasi lebih dahulu dibandingkan dengan zat aktif (Gülçin *et al*, 2010). Contoh

senyawa yang termasuk ke dalam antioksidan ini adalah asam askorbat atau vitamin C (0,02-0,1%), natrium bisulfit (0,1-0,15%), natrium metabisulfite (0,1-0,15%), dan lain-lain. Metabisulfit dapat digunakan sebagai antioksidan pada pH sediaan yang rendah, bisulfit untuk sediaan dengan pH sedang sedangkan sulfit untuk pH sediaan yang tinggi (Lund, 2009).

### **3. Agen sinergis**

Antioksidan golongan ini memiliki efek sinergis sehingga meningkatkan efek antioksidan lainnya, terutama agen pemblokir. Contoh senyawa yang masuk ke dalam antioksidan ini yaitu asam fosfat (0,005-0,01%), asam sitrat (0,005-0,01%), dan asam fosfat (0,005-0,01%).

### **4. Agen pengompleks (*Chelating agent*)**

Antioksidan golongan ini bekerja dengan membentuk kompleks dengan ion-ion logam yang mengatalisis reaksi oksidasi sehingga reaksi tersebut dapat dihambat. Contoh agen pengompleks adalah Natrium EDTA (0,01-0,075%). Selain antioksidan, penggunaan Na-EDTA dapat meningkatkan efektivitas benzalkonium klorida sebagai pengawet pada sediaan parenteral.

## **10.3.5 Dapar**

Dapar merupakan senyawa yang berfungsi untuk menyangga/menahan perubahan pH jika ada sedikit penambahan jumlah asam atau basa dengan cara penetralisasinya. Dapar terdiri dari pasangan senyawa asam dengan basa konjugasinya, atau senyawa basa dengan asam konjugasinya. Beberapa stabilitas zat aktif yang dibuat sediaan parenteral dipengaruhi oleh pH, misalnya adrenalin bitartrate paling stabil pada pH 3,2 – 3,6 (Sweetman, 2009), atau digoksin yang memiliki kestabilan paling baik di pH 5-8 dan akan lebih cepat terhidrolisis pada pH 3 (Trissel, 2011). Oleh karena itu, untuk zat aktif yang stabilitasnya dipengaruhi pH, terutama jika pH stabilitasnya pada rentang yang sempit, maka penambahan dapar akan membantu meningkatkan stabilitas sediaan.

Penggunaan dapar boleh dilakukan untuk formulasi SVP dengan pH sediaan berada di rentang antara 3 sampai 9, sedangkan

untuk LVP penggunaan dapar tidak disarankan (Lachman, 2010). Agar penggunaan dapar tidak mengganggu pH darah, kapasitas dapar yang digunakan tidak terlalu tinggi sehingga kita masuk ke sistemik, dapat mudah terencerkan oleh dapar darah sehingga pH darah tetap pada sekitar 7,4 (pH fisiologis darah). Secara sederhana, kapasitas dapar didefinisikan dengan jumlah (dalam mol) senyawa asam atau basa yang harus ditambahkan pada larutan dengan volume 1L untuk mengubah pH larutan tersebut sebanyak  $\pm 1$  satuan pH (yang artinya berubah secara signifikan) (Harris *et al*, 2007). Rentang kapasitas dapar yang umum digunakan untuk sediaan parenteral yaitu 0,01-0,1.

Pemilihan dapar dapat dilakukan berdasarkan rentang pH efektif dimana senyawa dapar tersebut menyangga pH. Berikut adalah contoh dapar beserta estimasi rentang pH efektifnya (Windheuser, 1963).

| Dapar sediaan         | Rentang pH efektif dapar |
|-----------------------|--------------------------|
| Dapar Amonium Klorida | 8 – 10                   |
| Dapar Asetat          | 3,5 – 6                  |
| Dapar Benzoat         | 3 – 5                    |
| Dapar Borat           | 8 – 10                   |
| Dapar Carbonat        | 5 – 11                   |
| Dapar Fosfat          | 1 – 12                   |
| Dapar Glukonat        | 3 – 6                    |
| Dapar Glutamat        | 2 – 5                    |
| Dapar Glutarat        | 3 – 6,5                  |
| Dapar Laktat          | 3 – 5                    |
| Dapar Malat           | 2,5 – 6                  |
| Dapar Suksinat        | 3 – 6,5                  |

Diantara list dapar tersebut, dapar yang paling umum digunakan adalah dapar fosfat, dapar asetat, dan dapar glutamate (Lachman, 2010). Dalam menentukan jumlah dapar yang perlu ditambahkan dalam formulasi sediaan parenteral, dapat dilakukan perhitungan menggunakan persamaan Henderson-Hasselbach dan persamaan kapasitas dapar. Berikut adalah persamaan Henderson-Hasselbach:

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

Sedangkan berikut persamaan kapasitas dapar:

$$\beta = 2.303 \times C \times \frac{K_a \times [H_3O^+]}{(K_a + [H_3O^+])^2}$$

Dimana C adalah [asam] + [garam]. Berikut adalah contoh kasus dalam perhitungan komposisi dapar:

*Seorang apoteker bagian riset dan pengembangan ditugaskan untuk menghitung komposisi dapar fosfat ( $NaH_2PO_4$  dan  $Na_2HPO_4$ ) untuk sediaan injeksi dengan target pH sediaan 6,5 dan kapasitas dapar 0,1. Diketahui nilai  $pK_a$  dapar fosfat tersebut adalah 7,21. Berapa konsentrasi (dalam molaritas)  $NaH_2PO_4$  dan  $Na_2HPO_4$  yang perlu digunakan pada sediaan tersebut?*

1. Diketahui pH target = 6,5,  $pK_a$  = 7,21, sehingga menggunakan persamaan Henderson-Hasselbach menjadi

$$6,5 = 7,21 + \log \frac{[Garam]}{[Asam]}$$

$$\log \frac{[Garam]}{[Asam]} = 6,5 - 7,21 = -0,71$$

$$\frac{[Garam]}{[Asam]} = 0,195, \text{ maka:}$$

$$[Garam] = 0,195 [Asam] \dots \dots \dots (1)$$

2. Diketahui  $\beta = 0,01$ ,  $pK_a = -\log K_a$ , dan  $pH = -\log [H^+]$ , maka:

- a.  $7,21 = -\log K_a$ , maka  $K_a = \text{antilog} (-7,2) = 6,3 \times 10^{-8}$

- b.  $6,5 = -\log [H^+]$ , maka  $[H^+] = \text{antilog} (-6,5) = 3,2 \times 10^{-7}$

$$\beta = 2.303 \times C \times \frac{K_a \times [H_3O^+]}{(K_a + [H_3O^+])^2}$$

- c.  $0,01 = 2,303C \times \frac{(6,3 \times 10^{-8}) \times (3,2 \times 10^{-7})}{[(6,3 \times 10^{-8}) + (3,2 \times 10^{-7})]^2}$

$$0,01 = 2,303C \times 2,02 \times 10^{-14}$$

$$0,01 = 2,303 C \times 0,138$$

$$0,01 = 0,317 C, \text{ maka } C = 0,032$$

$$\text{Jika } C = [\text{asam}] + [\text{garam}], \text{ maka:}$$

$$0,032 = [\text{asam}] + [\text{garam}] \dots \dots \dots (2)$$

3.  $0,032 = [\text{asam}] + 0,195 [\text{asam}]$

$$0,032 = 1,195 [\text{asam}], \text{ maka}$$

$$[\text{asam}] = 0,027 \text{ M}$$

$$[\text{garam}] = 0,195 \times 0,027 = 0,005 \text{ M}$$

4. Untuk mengetahui berat masing-masing komponen dapar, maka konsentrasi setiap komponen dapar yang didapatkan dapat dikonversi menjadi bobot menggunakan stoikiometri.

#### **10.3.6 Agen pengatur pH**

Agen pengatur pH merupakan bahan tambahan yang berfungsi untuk menurunkan maupun menaikkan pH sediaan ketika ditambahkan. Berbeda dengan dapar, agen pengatur pH tidak perlu ditambahkan secara berpasangan (asam-basa konjugasi atau sebaliknya), sehingga bahan tambahan ini tidak dapat menyangga pH sediaan meskipun pada sedikit penambahan asam maupun basa dari luar. Agen pengatur pH berupa senyawa asam berfungsi untuk menurunkan pH jika ditambahkan, sebaliknya jika agen pengatur pH merupakan senyawa basa maka akan meningkatkan pH sediaan jika ditambahkan. Contoh senyawa asam yang dapat digunakan untuk pengatur pH sediaan parenteral yaitu asam asetat, asam sitrat, HCl, asam fosfat, dan lainnya, sedangkan contoh senyawa basa yang dapat digunakan yaitu dietanolamin, sodium bikarbonat, sodium karbonat, sodium hidroksida, dan lainnya.

#### **10.3.7 Agen pensuspensi**

Bahan tambahan ini hanya digunakan untuk sediaan parenteral dengan bentuk suspensi, bukan larutan. Agen pensuspensi bekerja dengan meningkatkan viskositas sediaan ketika disimpan sehingga partikel zak aktif yang tidak larut akan terdispersi secara homogen dalam waktu yang cukup lama/tidak mengalami sedimentasi. Rheology yang diharapkan pada sediaan parenteral berbentuk suspensi yaitu tiksotropik, dimana pada keadaan diam/disimpan, viskositas sediaan cukup kental sehingga mencegah sedimentasi, namun ketika akan digunakan dan dikocok, viskositas akan menurun sehingga memudahkan untuk penyuntikkan. Contoh agen pensuspensi yang bisa digunakan untuk sediaan parenteral yaitu Na-CMC, CMC-Na FSH, Sorbitol, PVP, dan lain-lain.

### **10.3.8 Agen pembasah**

Bahan tambahan ini juga digunakan jika sediaan parenteral berbentuk suspensi. Agen pembasah digunakan untuk melapisi permukaan zat aktif yang hidrofob, sehingga lebih mudah terdispersi secara homogen. Agen pembasah juga dapat mencegah munculnya kristal zat aktif dalam sediaan. Contoh bahan tambahan ini yaitu lecitin, tween 80, sorbitan trioleat, dan lain-lain.

### **10.3.9 Anestesi lokal**

Bahan tambahan ini digunakan untuk mengurangi bahkan menghilangkan rasa nyeri yang muncul saat menyuntikkan zat aktif. Rasa nyeri dapat muncul jika viskositas sediaan kental, pH sediaan di bawah pH fisiologis tubuh, ataupun jika sediaan bersifat hipertonis pada dosis yang digunakan. Contoh anestesi lokal yang dapat digunakan yaitu prokain HCl 0,5%, benzil alkohol, lidokain, dan lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akers, M. J. 2002a. Excipient–Drug interactions in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(11), 2283–2300. <https://doi.org/10.1002/jps.10154>
- Akers, M. J. 2002b. Excipient–Drug interactions in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(11), 2283–2300. <https://doi.org/10.1002/jps.10154>
- Almoazen, H. 2022. Chapter 4: Dosage forms and drug delivery systems. In *The American Pharmacists Association eBooks*. <https://doi.org/10.21019/9781582123615.ch4>
- Ansel 's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th Edition. (2010). *The Journal of Pharmacy Technology*, 26(3), 167–168. <https://doi.org/10.1177/875512251002600315>
- Burgess, D. J. 2019. *Injectable dispersed systems: Formulation, Processing, and Performance*. CRC Press.
- Dao, A. 2023. Buffer capacity & calculations. *ChemTalk*. <https://chemistrytalk.org/buffer-capacity-calculations/>
- Harris, D. C., & Lucy, C. 2015. *Quantitative Chemical analysis*. Macmillan Higher Education.
- Lund, W. 2009. *The Pharmaceutical CODEX: Principles & Practice of Pharmaceutics, 12E (HB)*.
- Nasri, Syahputra, H. D., Sunnah, I., Sari, R. I. P., Herliningsih, Hainil, S., Kaban, V. E., Rani, Z., Syafitri, A., Ernoviya, Wicita, P. S., & Purwaningsih, A. E. D. A. 2023. *TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL*. Get Press Indonesia.
- Nema, S., & Ludwig, J. D. 2010. *Pharmaceutical dosage forms: Parenteral Medications, Third Edition. 3 Volume Set*. CRC Press.
- Office, S. 2015. *British Pharmacopoeia*. Stationery Office Books (TSO).
- Ogawa, T., Miyajima, M., Wakiyama, N., & Terada, K. 2013. Effects of Phosphate Buffer in Parenteral Drugs on Particle Formation from Glass Vials. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 61(5), 539–545. <https://doi.org/10.1248/cpb.c12-01025>

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Amer Pharmacists Assn.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*.
- Trissel, L. A. 2011. *Handbook on injectable drugs*.
- Ukidve, A., Rembert, K. B., Vanipenta, R., Dorion, P., Lafarguette, P., McCoy, T. J., Saluja, A., Suryanarayanan, R., & Patke, S. 2023. Succinate buffer in Biologics products: real-world formulation considerations, processing risks and mitigation strategies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(1), 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.05.026>

# **BAB 11**

## **MENGENALI BAHAN TAMBAHAN YANG DIGUNAKAN DALAM PEMBUATAN PLESTER TRANSDERMAL**

*Oleh Risa Ahdyani*

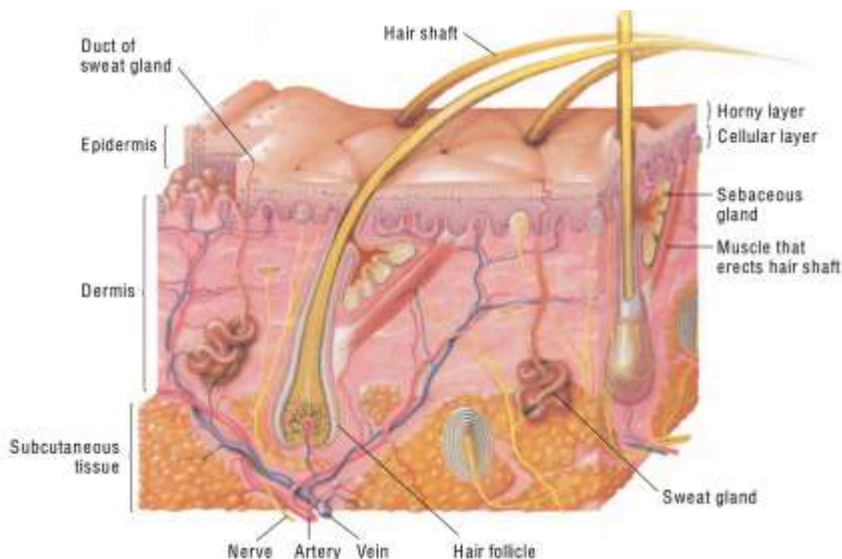
### **11.1 Pendahuluan**

Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia yang memiliki luas permukaan sekitar 2 m<sup>2</sup> yang memiliki fungsi sebagai *barrier* atau penghalang untuk melindungi tubuh dari masuknya benda asing. Akan tetapi, kulit juga dapat digunakan sebagai rute pemberian obat baik secara topikal maupun dengan sistem penghantaran transdermal (Banga, 2011). Sistem penghantaran transdermal adalah sistem yang dapat memfasilitasi penghantaran jumlah terapeutik zat obat melalui kulit (perkutan) dan menembus pembuluh darah untuk dapat memberikan efek sistemik. Hal ini yang membedakan sistem transdermal dengan topikal yang hanya menghantarkan obat ke kulit. Terdapat tiga tipe dasar produk transdermal, yaitu *spray* aerosol, semisolid, dan plester. Pada tahun 1979, plester transdermal pertama kali disetujui untuk dipasarkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat dengan nama *Transderm Scop* (Baxter) untuk pengobatan pencegahan mual dan muntah. Di Amerika Serikat, plester transdermal telah dipasarkan untuk 17 molekul obat diantaranya adalah skopolamin (1979), gliseril trinitrat (1981), klonidin (1984), estradiol (1986), fentanil (1990), nikotin (1991), testosteron (1993), estradiol & noretisteron asetat (1998), norelgestromin & etinilestradiol (2001), estradiol & levonorgestrel (2003), oksibutinin (2003), selegelin (2006), metilpenidat (2006), rotigotin (2007), rivastigmin (2007), granisetron (2008) dan buprenorfin (2010). (Alkilani et al., 2015). Hal ini menandakan

popularitas dan pentingnya rute pemberian secara perkutan dengan sistem penghantaran transdermal. Obat yang diberikan dengan plester transdermal telah dipasarkan baik untuk kategori *over the counter* (OTC) dan obat yang dibeli dengan resep dokter. Salah satu keberhasilan dan inovasi dari plester transdermal adalah plester nikotin yang ditujukan sebagai terapi alternatif bagi para perokok untuk menghentikan kebiasaan merokok (Walters & Roberts, 2008).

## 11.2 Kulit

Kulit terdiri dari stratum korneum, epidermis dengan sel hidup, serta dermis, yang bersama-sama memberikan pertahanan kulit terhadap adanya zat-zat asing dari luar yang berpenetrasi ke kulit yang ditunjukkan pada Gambar 11.1. Istilah pertahanan kulit ini dikenal dengan *skin barrier*. Stratum korneum merupakan *barrier* atau hambatan utama dalam transportasi obat secara transdermal. Absorpsi obat secara perkutan dihasilkan dari penetrasi secara langsung dari obat melalui stratum korneum. Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit yang mempunyai 15 sampai 25 lapisan korneosit berbentuk pipih dengan ketebalan tebal 10 sampai 15 mm yang terdiri dari jaringan tidak hidup serta sebagian kering. Stratum korneum terdiri dari sekitar 40% protein (terutama keratin) dan 40% air, dengan sisanya berupa lipid, terutama dalam bentuk trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol, dan fosfolipid. Kandungan lipid terkonsentrasi pada fase ekstraseluler stratum korneum dan sebagian besar membentuk membran yang mengelilingi sel. Sebagian besar obat yang berpenetrasi ke dalam kulit melalui rute interseluler atau saluran antar sel. Kecepatan perpindahan obat melewati stratum korneum tergantung pada konsentrasinya dalam pembawa, kelarutan dalam air, dan koefisien partisi. Zat dengan karakteristik kelarutan yang baik dalam air dan lipid merupakan kandidat yang baik untuk dapat berdifusi melalui stratum korneum, epidermis, dan dermis (Allen, 2017).



**Gambar 11.1.** Anatomi Kulit (Allen, 2017)

## 11.3 Sistem Transdermal

Secara terminologi, transdermal memiliki arti melalui kulit. Produk yang dikembangkan dengan sistem transdermal diaplikasikan melalui kulit untuk menghantarkan obat sampai ke sirkulasi sistemik. Hal ini yang membedakan produk transdermal dengan produk topikal yang hanya menghantarkan obat ke kulit bagian permukaan. Terdapat tiga tipe dasar produk transdermal, yaitu *spray* aerosol, semisolid, dan plester. Sistem transdermal dengan bentuk sediaan berupa *spray* dan semisolid sering digunakan untuk obat hormonal seperti estrogen dan androgen. Sedangkan plester transdermal merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan (Benson & Watkinson, 2011).

### 11.3.1 Kelebihan dan Kekurangan Sistem Transdermal

Sistem transdermal dikembangkan untuk memfasilitasi perpindahan obat dari permukaan kulit melewati berbagai lapisan kulit di bawahnya hingga mencapai sirkulasi sistemik (Bird & Ravindra, 2020). Sistem transdermal memiliki berbagai kelebihan, diantaranya adalah sebagai berikut :

1. Dapat menghindari permasalahan absorpsi obat yang buruk di sistem saluran pencernaan yang diakibatkan oleh pH saluran cerna, aktivitas enzimatis, interaksi obat dengan makanan, minuman, dan obat oral lainnya.
2. Dapat menggantikan pengobatan yang diberikan secara oral, misalnya pada pengobatan diare dan mual.
3. Dapat menghindari *first pass effect* yang merupakan tahap awal zat obat melalui sirkulasi sistemik dan sirkulasi portal setelah absorpsi di saluran pencernaan.
4. Bersifat non-invasif sehingga dapat menghindari ketidaknyamanan seperti pada pemberian obat secara parenteral.
5. Dapat memberikan pengobatan jangka panjang hanya dengan satu kali penggunaan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan dibandingkan bentuk sediaan lain yang memerlukan frekuensi pemberian lebih sering.
6. Aktivitas dari obat yang memiliki waktu paruh pendek dapat diperlama dengan menggunakan sistem reservoir yang dapat mengontrol pelepasan obat.
7. Terapi obat dapat dihentikan dengan cepat melalui pengangkatan atau pelepasan plester dari permukaan kulit.

Adapun kekurangan sistem transdermal adalah sebagai berikut :

1. Hanya obat-obatan yang relatif poten yang sesuai sebagai kandidat dalam penghantaran obat secara transdermal. Hal ini dikarenakan keterbatasan obat untuk dapat menembus permeabilitas kulit.
2. Pada pasien yang memiliki kulit hipersensitif berpotensi untuk menimbulkan dermatitis kontak akibat penggunaan bahan-bahan tertentu dalam formula (Allen, 2017).

### **11.3.2 Faktor yang mempengaruhi absorpsi obat secara transdermal**

Tidak semua obat dapat diberikan dalam sistem penghantaran secara transdermal. Setiap obat memiliki sifat khas yang dapat mempengaruhi pemberian obat secara transdermal. Absorpsi obat melalui kulit dengan sistem

transdermal dapat diukur menggunakan data darah, urin, maupun respon klinis pasien terhadap terapi. Idealnya obat yang diberikan dalam sistem penghantaran transdermal bergerak melalui kulit menuju pembuluh darah tanpa adanya penumpukkan di lapisan dermal. Faktor-faktor yang berperan dalam perpindahan obat melewati kulit adalah sifat fisik dan kimia obat, seperti berat molekul, kelarutan, koefisien partisi dan konstanta disosiasi ( $pK_a$ ), sifat bahan pembawa, kondisi kulit, permeabilitas kulit, luas area, durasi penggunaan, dan aktivitas metabolisme kulit (Allen, 2017).

1. Konsentrasi obat merupakan faktor yang penting karena semakin besar konsentrasi obat maka semakin besar jumlah obat yang diabsorpsi per luas area tiap satuan waktu. Idealnya dosis terapeutik obat yang diberikan dengan sistem transdermal harus kurang dari 10 mg per hari (Wong et al., 2023).
2. Luas area memberikan pengaruh terhadap banyaknya jumlah obat yang terabsorpsi. Semakin luas area aplikasi dalam pemberian obat secara transdermal maka semakin luas obat yang terabsorpsi.
3. Obat memiliki atraksi fisikokimia yang kuat terhadap kulit dibandingkan pada pembawanya sehingga obat dapat bergerak menuju kulit dan meninggalkan sistem pembawa.
4. Koefisien partisi menjadi faktor penentu terhadap absorpsi obat melalui kulit. Secara umum, obat yang melewati kulit berada dalam bentuk tidak terionisasi. Obat yang bersifat nonpolar cenderung melewati sawar sel melalui daerah yang kaya lipid (rute transeluler), sedangkan obat polar cenderung melewati daerah yang kaya air atau melewati rute transportasi antar sel (rute interseluler). Untuk mencapai penyerapan dan penetrasi kulit yang memadai, obat harus dalam bentuk non-ionik dan relatif lipofilik untuk melewati *barrier* kulit.
5. Berat molekul ideal suatu obat untuk penghantaran transdermal adalah kurang dari atau sama dengan 400 Dalton. Molekul obat yang memiliki ukuran yang lebih besar

dari 500 Dalton akan sulit untuk melewati *barrier* kulit yaitu stratum korneum.

6. Hidrasi kulit umumnya mendukung absorpsi obat secara perkutan. Sistem transdermal bertindak sebagai *barrier* kelembaban oklusif yang tidak dapat dilewati keringat, sehingga meningkatkan hidrasi kulit.
7. Aplikasi obat dengan sistem transdermal yang diberikan pada sel tanduk memiliki absorpsi yang lebih besar dibandingkan pada lapisan yang tebal.
8. Durasi penggunaan obat dengan sistem transdermal berpengaruh terhadap absorpsi. Hal ini berkaitan dengan lama kontak obat terhadap kulit (Allen, 2017).

### 11.4 Plester Transdermal

Plester transdermal biasanya digunakan untuk menghantarkan obat pada kondisi penghentian merokok, nyeri kronis, mual dan muntah saat mabuk perjalanan maupun pasca operasi, dan terapi penggantian hormon (Wong et al., 2023). Pada tahun 1979, plester transdermal pertama kali disetujui untuk dipasarkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat dengan nama *Transderm Scop* (Baxter) untuk pengobatan pencegahan mual dan muntah. Di Amerika Serikat, plester transdermal telah dipasarkan untuk 17 molekul obat diantaranya adalah skopolamin (1979), gliseril trinitrat (1981), klonidin (1984), estradiol (1986), fentanil (1990), nikotin (1991), testosteron (1993), estradiol & noretisteron asetat (1998), norelgestromin & etinilestradiol (2001), estradiol & levonorgestrel (2003), oksibutinin (2003), selegelin (2006), metilpenidat (2006), rotigotin (2007), rivastigmin (2007), granisetron (2008) dan buprenorfin (2010) (Alkilani et al., 2015).

Teknologi plester transdermal telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Beberapa teknologi plester transdermal adalah *smart patch*, *dissolving/ biodegradable patch*, *high loading/ release patch*, dan *3D-printed patch*. Plester transdermal sebaiknya diformulasikan untuk memberikan gaya dorong termodinamik secara maksimal untuk menyebabkan terjadinya difusi pasif dengan muatan obat yang memadai sehingga

dapat menghantarkan obat melalui kulit hingga ke sirkulasi sistemik. Kemampuan obat yang diformulasikan dalam sediaan plester transdermal untuk menembus kulit sangat bervariasi, mulai dari nikotin yang sangat permeabel hingga senyawa seperti buprenorfin dan progestin, yang memiliki prediksi fluks yang sangat rendah (Alkilani et al., 2015).

**Tabel 11.1.** Contoh Produk Plester Transdermal

| Produk Obat                                                  | Fluks Transdermal (µg/cm <sup>2</sup> /h) | Rentang dosis terapi | Ukuran plester (cm <sup>2</sup> ) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Estradiol (Vivelle-DOT <sup>®</sup> , Noven)                 | 0,4                                       | 0,025-1 mg/hari      | 2,5-10                            |
| Clonidine (Catapres-TTS <sup>®</sup> , Boehringer Ingelheim) | 1,2                                       | 0,1-0,3 mg/hari      | 3,5-10,5                          |
| Fentanyl (FTS, Mylan)                                        | 4                                         | 25-100 mg/jam        | 6,25-25                           |
| Nitroglycerin (NTS, Mylan)                                   | 28                                        | 0,1-0,6 mg/ jam      | 3,5-21                            |
| Nicotine (Nicoderm CQ, Glaxo SmithKline)                     | 40                                        | 7-21 mg/ hari        | 7,3-22                            |

(Benson & Watkinson, 2011)

### 11.4.1 Komponen plester transdermal

Eksipien adalah bahan tambahan yang digunakan sebagai pembawa dari zat aktif obat. Pada umumnya, zat aktif obat tidak dapat diberikan dalam bentuk tunggal karena tidak dapat diabsorpsi oleh tubuh. Sehingga diperlukan eksipien dalam formulasi dan produksi obat dengan bentuk sediaan yang sesuai (Kumar & Dureja, 2013). Plester transdermal terdiri dari beberapa lapisan yang didesain untuk menghantarkan obat melalui kulit hingga ke sirkulasi sistemik (Wong et al., 2023). Semua plester transdermal yang telah dipasarkan memiliki setidaknya satu *pressure-sensitive adhesive*, *backing film*, dan

*release liner*. Beberapa komponen lain yang ditambahkan dalam plester transdermal adalah *adhesive modifiers* dan *permeation enhancer* (Benson & Watkinson, 2011).

1. Polimer

Polimer adalah salah satu komponen penting dalam sediaan plester transdermal yang berasal dari polimer alami, semi sintetis, dan sintetis. Polimer digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dari sediaan plester transdermal (Prabhakar et al, 2013). Polimer yang digunakan dalam plester transdermal memiliki kriteria sebagai berikut: (1) memiliki berat molekul spesifik dan fungsi kimia sehingga difusi obat terjadi dengan baik dan dapat melepaskan bahan aktif dengan mudah; (2) bersifat stabil, tidak toksik, dan terjangkau; (3) produk samping degradasi polimer tidak berbahaya bagi tubuh; (4) harus cocok dengan bahan aktif obat dan bahan tambahan lainnya (Tiwari et al., 2022).

**Tabel 11.2.** Jenis Polimer dan Contohnya

| No | Jenis Polimer      | Contoh                                                                    |
|----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Polimer alami      | Gelatin, shellac, protein, kitosan, pati, lilin, dan karet alami          |
| 2  | Polimer sintetis   | Polivinil klorida, polivinil alkohol, poliurea, propilen, dan poliakrilik |
| 3  | Elastomer sintetis | Karet silikon, asetronitril, neopren, karet hidrin, dan poliisobutilen    |
| 4  | Biopolimer         | Kolagen, xanthan, gellan, elastin, dan asam polilaktat.                   |

(Prabhakar et al., 2011)

2. *Adhesive*

*Adhesive* atau dikenal dengan istilah perekat adalah bahan utama yang berperan untuk menghasilkan ikatan antara plester transdermal dan kulit selama jangka waktu tertentu. Perekat tersedia dalam bentuk larutan pelarut organik,

emulsi cairan, atau *bulk* padatan. Perakat yang mengandung pelarut atau berair biasanya dikombinasikan dengan eksipien lain sebelum dikeringkan untuk membuat matriks perakat. Sedangkan perakat dengan bentuk *bulk* padatan dapat dilarutkan dalam proses formulasi, dicairkan, atau diekstrusi dengan komponen lain dari matriks perakat (Heather, 2011). Terdapat 2 jenis lapisan perakat, yaitu perakat perifer dan perakat depan. Perakat perifer adalah perakat yang berada di sekitar tepi luar plester transdermal dengan strip lebar yang mengelilingi bagian bahan aktif obat. Perakat depan adalah perakat yang umumnya menutupi seluruh bagian depan plester transdermal (Allen, 2017).

Lapisan perakat harus sensitif terhadap tekanan, memberikan kemampuan untuk menempel pada kulit dengan tekanan minimal dan tetap di tempatnya selama jangka waktu pemakaian yang diinginkan. Perakat harus tidak menyebabkan iritasi, mudah terkelupas setelah digunakan, menempel pada kulit tanpa hambatan, dan cocok dengan semua komponen sistem lainnya. Bahan perakat biasanya diujikan terlebih dahulu terkait keamanannya terhadap kulit, seperti uji iritasi, sensitivitas, dan sitotoksik (Allen, 2017).

Pemilihan bahan perakat akan berdampak pada semua kriteria evaluasi. Terdapat 3 jenis bahan perakat yang sensitif terhadap tekanan, yaitu kopolimer akrilik, polimer silikon, dan karet. Perakat akrilik yang sensitif terhadap tekanan umumnya merupakan kombinasi dari kopolimer (dua atau lebih monomer). Monomer mengandung setidaknya satu gugus vinil ( $C=C$ ) yang memungkinkan terjadinya polimerisasi. Berbagai monomer dan rasio yang digabungkan memberikan sifat fisik yang berbeda dan beberapa dirancang untuk membentuk taut silang pada pengeringan. Keuntungan dari perakat kopolimer akrilik adalah daya tahan yang kuat, afinitas yang sangat baik terhadap obat-obatan dan eksipien lainnya, dan biaya yang relatif rendah. Kerugian utamanya adalah adanya monomer yang tidak dapat bereaksi dan beberapa diantaranya bersifat toksik dalam jumlah tertentu. Perakat polimer silikon diproduksi melalui reaksi kondensasi

dari *end-blocked polydimethylsiloxane* (PDMS) silanol dengan resin silikat. Keuntungan perekat silikon adalah iritasi yang rendah, penghantaran yang tinggi, dan reaktivitas yang sangat rendah. Kerugiannya adalah biaya yang relatif besar dan kelarutan/ketercampuran yang rendah dengan obat dan eksipien lainnya. Perekat karet terdiri dari berbagai polimer berikatan silang kovalen baik yang berasal dari alam (yaitu berasal dari lateks tanaman) atau sintetis. Penggunaan karet alam telah menurun karena potensi reaksi alergi yang pernah dilaporkan. Pada umumnya perekat sintetis lebih banyak digunakan, seperti kopolimer poliisobutena dan stiren butadiena. Keuntungan perekat karet adalah relatif bersifat *inert* dan biaya yang rendah. Kerugiannya cenderung berupa afinitas yang buruk terhadap obat atau eksipien lain dan kelarutan yang rendah dalam pelarut (Benson & Watkinson, 2011).

### 3. *Backing film*

*Backing film* adalah lapisan yang digunakan untuk melindungi plester transdermal dari pengaruh lingkungan, hilangnya atau menurunnya obat, atau kelembaban dari kulit. *Backing film* juga memberikan perlindungan terhadap matriks perekat selama penyimpanan dan selama penggunaan serta struktur fisik dan dukungan untuk matriks perekat. Sifat-sifat yang diperlukan dari *backing film* adalah sebagai berikut:

#### a. Merekat pada matriks

Ikatan antara matriks perekat dan *backing film* ditujukan untuk bersifat permanen. Kegagalan ikatan ini atau dikenal dengan istilah delaminasi dapat terjadi dalam dua keadaan yang berbeda. Pertama, perekat dapat terkelupas dari *backing film* ketika pasien mencoba melepaskan *release liner*, sehingga plester tersebut tidak dapat digunakan. Kedua, perekat dapat mengelupas dari *backing film* setelah plester menempel pada kulit.

b. Tidak reaktif

Meskipun interaksi kimia dari *backing film* dengan isi matriks perekat tidak biasa terjadi, tetapi hal ini tidak dapat sepenuhnya diabaikan. Lapisan poliester (polietilen tereftalat [PET]) cenderung bersifat *inert* secara kimia, sangat oklusif, dan memiliki kecenderungan penyerapan yang sangat rendah. Namun, PET sering dikombinasikan dengan lapisan yang lebih lembut untuk tujuan kenyamanan dan estetika. Lapisan yang lebih lembut ini, atau perekat yang digunakan untuk merekatkannya ke permukaan substrat PET, terkadang menyerap sejumlah obat atau eksipien dalam matriks perekat. Sehingga disarankan untuk mengevaluasi kecenderungan kandidat bahan *backing film* terhadap penyerapan pada matriks perekat.

c. Tidak mengiritasi

*Backing film* yang telah dikomersialkan telah memenuhi syarat tidak mengiritasi kulit. Namun, potensi iritasi baik dari bahan perekat, obat, dan eksipien lainnya diperkuat oleh adanya *backing film* yang bersifat sangat oklusif.

d. Oklusivitas dan permeabilitas yang sesuai

Oklusivitas umumnya mengacu pada kecenderungan *backing film* untuk menjebak air di permukaan kulit dan meningkatkan tingkat hidrasi stratum korneum. Ketika tingkat hidrasi meningkat, permeabilitas kulit terhadap sebagian besar zat meningkat. Sehingga, *backing film* dapat berkontribusi langsung terhadap laju penyerapan dalam sistem transdermal. *Backing film* yang sangat oklusif lebih mungkin meningkatkan potensi iritasi, menjaga lingkungan lembab pada permukaan kulit untuk jangka waktu yang lama yang dapat memicu berkembangbiakan bakteri dan kerusakan/maserasi kulit.

- e. Nyaman dipakai dan estetika

Ketebalan penggunaan *backing film* disesuaikan pada ukuran plester, tempat penggunaan, dan durasi pemakaian. Namun secara umum, lebih baik jika memiliki *backing film* yang lembut dan mirip dengan tekstur kulit. Poliuretan, poliolefin dan EVA (campuran etilen-vinil asetat) sangat cocok digunakan. *Backing film* bersifat transparan dan memiliki pigmen yang menyerupai warna alami kulit, sehingga lebih nyaman digunakan. Namun, dalam keadaan tertentu, *backing film* berpigmen mungkin lebih disukai. Jika *backing film* metalisasi diperlukan, lapisan berpigmen diperlukan untuk menyembunyikan lapisan logam yang mengkilat. Apabila matriks perekat sensitif terhadap cahaya, maka *backing film* yang buram atau berwarna dengan lapisan berpigmen memberikan tampilan yang konsisten dan lebih alami (Benson & Watkinson, 2011).

#### 4. Release liner

Lapisan pelepas (*release liner*) sekali pakai memberikan perlindungan bagi matriks perekat selama penyimpanan, namun dilepas dan dibuang oleh pasien sebelum digunakan. Biasanya, *release liner* adalah polimer dengan lapisan berenergi rendah yang diikatkan pada permukaan yang bersentuhan dengan perekat. Lapisan berenergi rendah ini memastikan bahwa lapisan pelepas akan sedikit menempel pada matriks perekat selama penyimpanan, namun mudah terkelupas sehingga perekatnya terbuka sebelum digunakan. Kegagalan *release liner* untuk membersihkan atau mudah terkelupas dari matriks kadang-kadang dikenal sebagai pemblokiran atau penguncian. Sebagian besar *release liner* produk plester transdermal komersial adalah film poliester bening dengan lapisan energi permukaan yang rendah, meskipun lapisan tersebut juga dapat dibuat dari kertas atau polipropilen. Energi permukaan pelapis harus cukup tinggi agar campuran perekat dapat melapisi permukaan secara merata tanpa membentuk butiran atau meninggalkan noda

kering. Sebaliknya, energi permukaan harus cukup rendah untuk mencegah perekat membentuk ikatan permanen. Secara umum, bahan *release liner* adalah polimer silikon (untuk digunakan dengan perekat non-silikon) atau polimer fluorokarbon atau fluorosilikon (untuk penggunaan umum, termasuk perekat silikon) (Benson & Watkinson, 2011).

#### 5. *Adhesive modifiers*

*Adhesive modifiers* adalah senyawa yang dimaksudkan untuk meningkatkan kinerja perekat dengan mengembalikan kombinasi sifat kental dan elastis yang tepat. Meskipun sekarang ada perekat yang tersedia secara komersial yang dirancang untuk tahan atau kompatibel dengan penambah permeasi dan obat-obatan, secara historis, *adhesive modifiers* diperlukan untuk mengembalikan sifat perekat yang sensitif terhadap tekanan pada matriks yang mengandung obat dan penambah. Modifikasi yang diperlukan cenderung terbagi dalam dua kategori yaitu pengerasan dan pelunakan. *Plasticizer* atau *tackifier* (bahan pengikat) umumnya merupakan cairan atau polimer semipadat yang ditambahkan ke matriks untuk melawan efek bahan padat tersuspensi. *Plasticizer* atau *tackifier* digunakan ketika perekat terlalu kaku atau sulit untuk mengikat secara efektif dengan kulit (Benson & Watkinson, 2011).

#### 6. *Permeation enhancer*

Peningkat permeasi adalah bahan kimia yang digunakan untuk meningkatkan kecepatan dan jumlah penghantaran obat dari plester transdermal (Benson & Watkinson, 2011).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. 2015. Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. In *Pharmaceutics* (Vol. 7, Issue 4, pp. 438–470). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Allen, L. V. J. 2017. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 11th Edition* (11th ed.). Wolters Kluwer.
- Banga, K. A. 2011. *Transdermal And Intradermal Delivery Of Therapeutic Agents Application Of Physical Technologies* (1st ed.). CRC Press, Taylor and Francis Group .
- Benson, H. A. E., & Watkinson, A. C. 2011. *Topical and transdermal drug delivery : principles and practice*. Wiley.
- Bird, D., & Ravindra, N. M. 2020. Transdermal drug delivery and patches—An overview. *Medical Devices & Sensors*, 3(6). <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>
- Kumar, D., & Dureja, H. 2013. Pharmaceutical Excipients: Global Regulatory Issues. *Indonesian J. Pharm*, 24(4), 215–221. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm24iss4pp215>
- Prabhakar, \* D, Sreekanth, J., & Jayaveera, K. N. 2011. Transdermal Drug Delivery Patches: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2013(3), 213. <http://jddtonline.info>
- Tiwari, C., Choudhary, M., Malik, P., JAISWAL, P. K., & Chauhan, R. 2022. Transdermal Patch: A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(6), 179–188. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i6.5779>
- Walters, K. A., & Roberts, M. S. 2008. *Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development: therapeutic and novel approaches*. Informa Healthcare.
- Wong, W. F., Ang, K. P., Sethi, G., & Looi, C. Y. 2023. Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 59, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/medicina59040778>

## BIODATA PENULIS



**apt. Nasri, M.Farm**

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara

Penulis lahir di Medan tanggal 1 Mei 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2019. Melanjutkan Pendidikan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2021, serta menyelesaikan Pendidikan profesi di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2022. Penulis juga telah menyelesaikan berbagai pelatihan dan sertifikasi dalam rangka peningkatan soft skill dan hard skill berupa *Certified Hypnotist* (CH), *Certified Hypnotherapist* (CHt), *Certified Public Speaking* (CPS), *Certified Public Speaking Professional* (CPSP), *Certified Riset Reviewer* (CRR), *Certified Leadership Management Associate* (CLMA), *Certified Excellent Trainer Professional* (CETP), *Certified Hypnosis for Teaching* (CHTc) dan *Certified Neuro Linguistic Programming for Teaching* (CNLPtc). Saat ini penulis juga aktif menulis pada jurnal baik nasional maupun internasional terakreditasi dan non terakreditasi. Memiliki H-index Scopus 3 dan H-index Google Scholar 9. ID Scopus: 57223298392. ID Sinta: 6788872. ID Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=9jpE12sAAAAJ&hl=id>.

## BIODATA PENULIS



**apt. Rastria Meilanda, S.Farm., M.Sc**

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi  
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis lahir di Palembang, pada 3 Mei 1987. Wanita yang kerap disapa Syifa ini adalah anak dari pasangan H. A. Rasyid Hasan (ayah) dan Hj. Masdaryati, S.H (ibu). Penulis adalah dosen tetap dan saat ini menjabat sebagai Sekretaris Prodi Sarjana Farmasi di Institut Kesehatan Mitra Bunda. Penulis aktif melakukan penelitian dan pengmas serta menulis artikel baik di jurnal Nasional. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi, Profesi Apoteker dan S2 pada Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

## BIODATA PENULIS



**Ana Maria Ulfa, S.Farm., M.Farm.**

Dosen Program Studi S1 Farmasi  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Ibrahimy Situbondo

Penulis lahir di Ngawi tanggal 6 Oktobr 1996. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmai Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy. Menyelesaikan pendidikan S1 Jurusan Farmasi tahun 2019 dan melanjutkan S2 Jurusan Magister Farmasi Sains tahun 2021. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan bahan alam.

## BIODATA PENULIS



**Apt. Ayu Rahmawati, M.Farm**

Dosen Program Studi Farmasi  
Fakultas MIPA Dan Kesehatan

Penulis lahir pada tanggal 09 Juni 1990 di Kota Duri, Provinsi Riau. Penulis menyelesaikan sekolah jenjang SD, SMP, dan SMA di Kota Pekanbaru. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Riau tahun 2011. Penulis menyelesaikan Profesi Apoteker tahun 2013 dan Magister Farmasi tahun 2014. Pada tahun yang sama, 2014 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan bekerja pada salah satu klinik pratama di Kota Pekanbaru. Tahun 2015 sampai dengan 2019, penulis bekerja menjadi guru farmasi di SMK Kesehatan Farmasi Kota Pekanbaru. Pada tahun 2019 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan menjadi dosen tetap Program Studi Farmasi di Universitas Muhammadiyah Riau di Kota Pekanbaru. Penulis memiliki kepakaran di bidang Farmasi Klinis dan aktif melakukan penelitian. Sekarang, penulis sedang melakukan riset yang didanai oleh Muhammadiyah Pusat. Penulis aktif sebagai pengurus di organisasi profesi Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Provinsi Riau dari tahun 2007 sampai 2020.

## **BIODATA PENULIS**



### **Juliyanty Akuba**

Dosen Program Studi Pendidikan Bahasa Inggris  
Fakultas Bahasa Inggris Universitas Press

Penulis lahir di Gorontalo tanggal 28 juli 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan Universitas Negeri Gorontalo. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Penulis menekuni bidang Menulis.

## 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. Sejak Tahun 2022 menduduki berbagai jabatan struktural di Program Studi Sarjana Farmasi di Institut Kesehatan Mitra Bunda, antara lain koordinator kemahasiswaan (2021-2022), koordinator evaluasi (2022-sekarang). Penulis menekuni bidang Menulis, Karya Tulis atau Jurnal Ilmiah yang telah diterbitkan bidang Penelitian dan Pengabdian Masyarakat antara lain :

1. Tesis; „KAJIAN KO-KRISTAL PIPERIN-SAKARIN: SIFAT FISIKOKIMIA DAN STUDI DISOLUSI,2020,Universitas Andalas
2. Skripsi; „Persepsi, Pengetahuan Dan Sikap Siswa SMA Negeri Di Kota Pariaman Tentang Obat",2017,Universitas Andalas
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. FORMULATION OF ETHANOL EXTRACT CREAM OF RED GUAVA LEAVES (*PSIDIUM GUAJAVA L*) AND STABILITY TEST, WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, Volume 11, Issue 8, 1-20, 2022.

## BIODATA PENULIS



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

Dosen Jurusan Farmasi  
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis lahir di Pekanbaru, Propinsi Riau tanggal 3 Juli 1969. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda (IKMB), Batam. Merupakan anak pertama dari lima bersaudara dari pasangan bapak H. Bustami Effendi dan ibu Hj. Rustinar, penulis telah menyelesaikan pendidikan S1 dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang dan melanjutkan pendidikan S2 bidang Farmasetika di *School of Pharmaceutical Science*, Universiti Sains Malaysia (USM), Pulau Pinang, Malaysia, dan pendidikan S3 bidang Farmasetikal Nanoteknologi di Fakultas Farmasi Universiti Teknologi Mara (UiTM), Malaysia. Penulis telah menekuni bidang ilmu kefarmasian dengan pengkhususan dibidang farmasetikal nanoteknologi dan kosmetik. Sebagai dosen dan pernah mengajar di Fakultas Farmasi, Universiti Teknologi Mara (UiTM), Malaysia selama lebih dari 20 tahun, penulis telah banyak melakukan penelitian di bidang farmasetika dan kosmetologi serta penelitian terhadap beberapa tanaman herbal. Selain sebagai seorang dosen, penulis juga banyak melakukan kerja sama dan menjadi konsultan serta peneliti untuk beberapa perusahaan besar di Malaysia seperti CNI Malaysia, InQPharm Sdn Bhd, Sime Darby Sdn Bhd, Malaysian Palm Oil Board (MPOB), Halagel Sdn Bhd, dan Hovid Sdn Bhd.

## 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 tetap pada Jurusan Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda (IKMB), Batam. Merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak H. Sodikun dan ibu Hj. Paini, 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 kosmetika.

## BIODATA PENULIS



**apt. Hanina Liddini Hanifa, M. Si**

Dosen Program Studi Farmasi dan Pendidikan Profesi Apoteker  
Universitas Garut

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 13 Januari 1995. Penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi Farmasi dan di Universitas Garut dan berada di bawah kelompok keahlian Teknologi Farmasi sejak tahun 2019. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 (lulus 2016), S2-Fast Track (lulus 2017), dan profesi apoteker (lulus 2018) di Institut Teknologi Bandung. Penulis tertarik pada topik mengenai pharmaceutical drug delivery system, bioteknologi farmasi, dan bioinformatika. Salah satu mata kuliah yang diampu oleh penulis adalah teknologi farmasi sediaan steril, sehingga penulis tertarik untuk menulis bahan ajar berkaitan dengan topik tersebut. Semoga bermanfaat.

## 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.