

FARMASETIKA: PRINSIP DAN APLIKASI DALAM PENGEMBANGAN PRODUK FARMASI

**Widyastuti
Maria Dona Octavia
Rina Wahyuni
Addina Zafrul
Ine Suharyani
Yeni Novita Sari
Diah Wardani
Prisca Safriani Wicita
Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas
Ahmad Wildhan Wisnu Wardaya
Ully Chairunisa**



GET PRESS INDONESIA

FARMASETIKA: PRINSIP DAN APLIKASI DALAM PENGEMBANGAN PRODUK FARMASI

Penulis :

Widyastuti
Maria Dona Octavia
Rina Wahyuni
Addina Zafrul
Ine Suharyani
Yeni Novita Sari
Diah Wardani
Prisca Safriani Wicita
Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas
Ahmad Wildhan Wisnu Wardaya
Ully Chairunisa

ISBN :

Editor :

Penyunting :

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
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Juni 2024

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 Farmasetika: Prinsip Dan Aplikasi Dalam Pengembangan Produk Farmasi ini.

Buku Ini Membahas Konsep Dasar Farmasetika, Sifat Fisikokimia Bahan Aktif, Teknik Pembuatan Sediaan Farmasi, Pemilihan Bahan Baku, Stabilitas Produk, Metode Pengujian Farmasetika, Pengemasan Dan Labeling, Pengiriman Obat, Penyesuaian Dosis, Kualitas Dalam Produksi Farmasi, Inovasi Dalam Farmasetika.

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, Juni 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	viii
BAB 1 KONSEP DASAR FARMASETIKA.....	1
DAFTAR PUSTAKA	13
BAB 2 SIFAT FISIKO KIMIA BAHAN OBAT	15
2.1 Pendahuluan.....	15
2.2 Tujuan Preformulasi Sifat Fisiko Kimia Bahan Aktif....	16
2.3 Parameter Sifat Fisiko Kimia Bahan Aktif	16
2.3.1 Organoleptik.....	17
2.3.2 Kelarutan	17
2.3.3 Difusi	19
2.3.4 Koefisien Partisi.....	20
2.3.5 Permeabilitas	21
2.3.5 Sistem Klasifikasi Biofarmasi.....	21
2.3.6 Higroskopisitas	22
2.3.7 Polimorfisme dan kristalinitas	23
2.3.8 Stabilitas.....	25
DAFTAR PUSTAKA	29
BAB 3 TEKNIK PEMBUATAN SEDIAAN FARMASI	31
3.1 Pendahuluan.....	31
3.2 Teknik Pembuatan Sediaan Padat	32
3.3 Teknik Pembuatan Sediaan Semi Padat.....	36
3.3.1 Salep	36
3.3.2 Krim.....	37
3.3.3 Gel.....	38
3.4 Teknik Pembuatan Sediaan Cair	39
3.4.1 Emulsi.....	39
3.4.2 Suspensi	40
DAFTAR PUSTAKA	42
BAB 4 PEMILIHAN BAHAN BAKU.....	43
4.1 Pendahuluan.....	43
4.2 Jenis Bahan Baku.....	44
4.2.1 Bahan Aktif Farmasi (BAF)	44

4.2.2 Bahan Tambahan	44
4.3 Persyaratan Bahan Baku.....	45
4.4 Pengujian Bahan Baku.....	47
4.4.1 Pengambilan sampel bahan awal	47
4.4.2 Pengambilan sampel produk antara.....	48
4.4.3 Pengambilan sampel produk jadi	48
4.5 Kualifikasi Pemasok Bahan Baku.....	49
4.5.1 Kriteria Pemasok Bahan Baku	49
4.5.2 Faktor Resiko dalam Pemilihan Bahan Baku Obat	50
4.5.3 Validasi Pemasok.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
BAB 5 STABILITAS PRODUK.....	53
5.1 Pendahuluan	53
5.2 Stabilitas Sediaan Farmasi	53
5.2.1 Stabilitas Kimia	54
5.2.2 Stabilitas Fisika	61
5.2.3 Stabilitas Mikrobiologi	63
5.3 Stabilisasi Sediaan Farmasi	64
5.3.1 Temperatur.....	64
5.3.2 Pelarut.....	64
5.3.3 Katalisis asam dan basa.....	64
5.3.4 Kekuatan ion	65
5.3.5 Cahaya.....	65
5.3.6 Oksigen	65
5.4 Uji Stabilitas	66
5.4.1 Uji stabilitas dipercepat (<i>Accelerated stability testing</i>)	66
5.4.2 Uji stabilitas jangka panjang (<i>Long-term stability testing</i>)	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69
BAB 6 METODE PENGUJIAN FARMASETIK.....	71
6.1 Pendahuluan	71
6.2 Sediaan padat	71
6.2.1 Serbuk dan granul.....	71
6.2.2 Tablet.....	74
6.3 Sediaan setengah padat.....	76

6.4 Sediaan Cair	78
6.4.1 Emulsi.....	78
6.4.2 Suspensi	79
DAFTAR PUSTAKA	81
BAB 7 PENGEMASAN DAN LABELING	83
7.1 Pengemasan.....	83
7.1.1 Jenis Proses Pengemasan.....	83
7.1.2 Fungsi Kemasan Sediaan Farmasi	84
7.1.3 Material Untuk Kemasan Farmasi	85
7.1.4 Kategori Kemasan Sediaan Farmasi	86
7.2 Labeling	86
7.2.1 Point Penting Mengenai Label Obat.....	87
7.2.2 Kesalahan Yang Terjadi Terkait Label Obat	87
DAFTAR PUSTAKA	92
BAB 8 PENGIRIMAN OBAT	93
8.1 Pendahuluan.....	93
8.2 Peran Penting Pengiriman Obat dalam Praktik Klinis	93
8.3 Tantangan dalam Pengiriman Obat	97
8.4 Metode Pengiriman Obat secara Konvensional	102
8.5 Inovasi dalam Pengiriman Obat.....	104
DAFTAR PUSTAKA	108
BAB 9 PENYESUAIAN DOSIS.....	115
9.1 Pendahuluan.....	115
9.2 Tujuan Penyesuaian Dosis.....	115
9.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penyesuaian Dosis	117
9.3.1 Usia.....	118
9.3.2 Berat Badan.....	118
9.3.3 Fungsi Ginjal dan Hati	118
9.3.4 Kondisi Kesehatan.....	118
9.4 Metode Penyesuaian Dosis	118
9.4.1 Penyesuaian Berdasarkan Respon Klinis	119
9.4.2 Monitoring Kadar Obat dalam Darah.....	119
9.4.3 Penyesuaian Berdasarkan Protokol Khusus.....	119
9.5 Penerapan Rumus Penghitungan Penyesuaian Dosis.	119
9.5.1 Rumus Young.....	120
9.5.2 Rumus Dilling.....	120

9.5.3 Rumus Fried	120
9.5.4 Rumus Cockcroft-Gault.....	121
9.6 Tantangan dan Kesalahan dalam Penyesuaian Dosis.....	121
9.6.1 Tantangan dalam Perhitungan Dosis.....	122
9.6.2 Kesalahan dalam Perhitungan Dosis	123
9.6.3 Pencegahan Kesalahan dan Tantangan.....	124
9.7 Peran Teknologi dalam Penyesuaian Dosis	125
9.7.1 Sistem Komputerisasi.....	125
9.7.2 Alat Monitoring Jarak Jauh.....	125
9.7.3 Aplikasi dan Kalkulator Dosis	125
DAFTAR PUSTAKA.....	126
BAB 10 KUALITAS PRODUK FARMASI.....	127
10.1 Definisi Kualitas Produk Farmasi.....	127
10.2 Standar Kualitas dalam Industri Farmasi.....	127
10.3 Pemantauan Kualitas Selama Proses Produksi.....	128
10.4 Uji Kualitas Produk Farmasi	129
10.4.1 Uji Stabilitas	129
10.4.2 Uji Potensi.....	130
10.4.3 Uji Cemarkan	131
10.5 Peran Analisis Resiko dalam Menjamin Kualitas.....	132
10.6 Inovasi dalam Peningkatan Kualitas Produk	133
10.7 Aspek Etika dalam Kualitas Produk Farmasi	134
10.8 Pentingnya Sertifikasi dan Akreditasi	134
10.9 Tantangan dan Peluang dalam Menjaga Kualitas Produk Farmasi.....	135
DAFTAR PUSTAKA.....	137
BAB 11 INOVASI DALAM FARMASETIKA.....	139
11.1 Pendahuluan	139
11.2 Inovasi bahan baku farmasi	140
11.2.1 Bahan Baku Antioksidan yang digunakan dalam bidang Kosmetik.....	142
11.3 Inovasi dalam teknologi (sistem pengantaran obat)	145
11.3.1 Nanotope.....	147
DAFTAR PUSTKA	160
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Skema <i>Biopharmaceutical classification system</i>	22
Gambar 5.1. Hidrolisis yang dikatalisasi basa	54
Gambar 5.2. Reaksi hidrolisis kloramfenikol menjadi 2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diol dan asam dikloroasetat.....	55
Gambar 5.3. Reaksi oksidasi asam askorbat (a) menjadi asam dehidroaskorbat (b) dan selanjutnya sebagian terhidrolisis menjadi asam diketoglukonat	57
Gambar 5.4. R-epinefrin (a) terjadi konversi menjadi suatu ion alkoholat dengan konfigurasi R (b) kemudian menjadi suatu karbonil sebagai produk antara (c). Molekulnya akan kembali ke dalam konfigurasi R (b) atau menjadi ion alkoholat dengan konfigurasi S membentuk S-epinefrin (d).....	58
Gambar 5.5. Penguraian amoksisilin melalui hidrolisis cincin β -laktam yang dilanjutkan dengan dimerisasi	59
Gambar 5.6. Trans-retinol (a) membentuk 13-cis-retinol ketika terjadi degradasi termal (b) dan membentuk 9-cis-retinol ketika terjadi fotodegradasi.....	60
Gambar 5.7. Transesterifikasi aspirin (a) dengan fenilefrin hidroklorida (b) membentuk asam salisilat (c) dan N-asetil-fenilefrin (d) ..	61
Gambar 5.8. Pembagian zona iklim uji stabilitas jangka panjang.....	68
Gambar 7.1. Pelabelan serupa pada larutan hidrasi telah menyebabkan banyak Kesalahan.....	88
Gambar 7.2. Diagram konsentrasi botol multidosis Kenalog 40 mg/mL (200 mg/5mL) di sebelah kanan dapat menyebabkan kesalahan dan warna	89

Gambar 7.3. Dua produk mata dari kelas farmakologi yang Sama dengan Kemasan dan Skema Warna yang Mirip.....	90
Gambar 7.4. Kemasan Mirip di LDPE Ampoule	91
Gambar 11.1. Skema beberapa antioksidan yang paling umum digunakan dalam produk perawatan kulit.....	142
Gambar 11.2. 3- Dimensional structure Nanotopes	148
Gambar 11.3. Membran Architecture Nanotopes	148
Gambar 11.4. Struktur dan droplet dari nanoemulsi.....	150
Gambar 11.5. struktur fitosome serta karakterisasi.....	159

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Klasifikasi resiko pemasok	51
Tabel 5.1. Produk hasil oksidasi dari beberapa gugus fungsi	56
Tabel 5.2. Masalah kestabilan pada berbagai bentuk sediaan farmasi.....	62
Tabel 6.1. sifat alir dan indeks kompresibilitas	73
Tabel 6.2. sifat alir sudut diam	73
Tabel 11.1. Anti aging produk yang mengandung antioksidan pada nanocarier	145
Tabel 11.2. Komposisi dari sistem pengantaran Nanotope	147

BAB 1

KONSEP DASAR FARMASETIKA

Oleh W. Widyastuti

Obat didefinisikan sebagai agen atau senyawa yang dimaksudkan untuk digunakan dalam diagnosis, mitigasi, pengobatan, penyembuhan, atau pencegahan penyakit pada manusia atau hewan. Salah satu kualitas obat yang paling menakjubkan adalah keragaman tindakan dan efeknya terhadap tubuh. Kualitas ini memungkinkan penggunaannya secara selektif dalam pengobatan berbagai kondisi umum dan langka yang melibatkan hampir setiap organ tubuh, jaringan, dan sel (Allen & Ansel, 2014). Ilmu farmasi adalah sekelompok bidang studi interdisipliner yang berhubungan dengan desain, tindakan, penyampaian, disposisi, dan penggunaan obat. Bidang ini mengacu pada banyak bidang ilmu dasar dan terapan, seperti kimia (organik, fisika, dan analitik), biologi (anatomi dan fisiologi, biokimia, biologi molekuler dan sel), matematika, fisika, dan teknik kimia, serta menerapkannya dalam prinsip-prinsip mempelajari mengenai obat-obatan. Ilmu farmasi dapat dibagi lagi menjadi beberapa spesialisasi (Pandit & Soltis, 2011):

1. Farmakologi, studi tentang efek biokimia dan fisiologis obat pada organisme
2. Farmakodinamika, studi tentang interaksi seluler dan molekuler obat dengan targetnya
3. Toksikologi farmasi, studi tentang efek berbahaya atau toksik suatu obat
4. Farmakokinetik, studi tentang faktor-faktor yang mengontrol hubungan konsentrasi obat dengan waktu di berbagai tempat dalam tubuh
5. Kimia medisinal, studi tentang desain obat untuk mengoptimalkan farmakokinetik dan farmakodinamik, dan sintesis obat baru

6. Farmasetika, studi dan desain formulasi obat untuk penghantaran, stabilitas, farmakokinetik, dan penerimaan pasien yang optimal
7. Farmakogenomik, studi tentang pengaruh variasi genetik terhadap respon obat pada pasien

Berdasarkan hal tersebut diatas, farmasetika merupakan ilmu mengenai formulasi obat atau sediaan obat yang akan diberikan kepada pasien. Apoteker atau seorang ahli farmasi yang bekerja untuk penelitian, pengembangan, dan pembuatan sediaan farmasi dapat dalam berbagai aktivitas, termasuk penemuan obat, analisis dan *quality control* obat, pengembangan dan produksi produk, studi klinis dan evaluasi obat, pelabelan dan literatur obat, pemasaran dan penjualan, regulasi, dan manajemen. Pengetahuan apoteker tentang ilmu kimia dasar, biologi, dan farmasi, serta pengetahuan teknis formulasi produk, desain bentuk sediaan, dan penggunaan klinis sangat sesuai dengan persyaratan industri farmasi (Allen & Ansel, 2014).

Obat jarang diberikan dalam bentuk bahan kimia murni saja dan hampir selalu diberikan dalam bentuk sediaan atau obat yang diformulasikan. Hal ini dapat bervariasi dari sediaan yang relatif sederhana hingga sistem penghantaran obat yang kompleks melalui penggunaan bahan tambahan atau eksipien yang sesuai dalam formulasi. Eksipien memberikan fungsi farmasetik yang bervariasi dan terspesialisasi. Bahan tambahan formulasi tersebut antara lain melarutkan, menanggukuhkan, mengentalkan, mengawetkan, mengemulsi, mengubah pelarutan, meningkatkan kompresibilitas dan memberi rasa pada bahan obat untuk membentuk berbagai sediaan atau bentuk sediaan (Aulton, 2002).

Tujuan utama dari desain bentuk sediaan adalah untuk mencapai respon terapeutik yang dapat diprediksi terhadap obat yang termasuk dalam formulasi yang mampu diproduksi dalam skala besar dengan kualitas produk yang dapat direproduksi. Untuk menjamin kualitas produk, diperlukan beberapa fitur: stabilitas kimia dan fisik, pengawetan yang sesuai terhadap kontaminasi mikroba, keseragaman dosis obat, penerimaan oleh pengguna termasuk pemberi resep dan pasien, serta pengemasan dan

pelabelan yang sesuai. Idealnya, bentuk sediaan juga harus independen terhadap variasi pasien ke pasien, meskipun dalam praktiknya hal ini sulit dicapai. Namun, perkembangan terkini yang mengandalkan aktivitas metabolik spesifik masing-masing pasien, atau respon implan yang diterapkan secara eksternal untuk memicu fungsi penghantaran obat, mulai mengakomodasi kebutuhan ini (Aulton, 2002).

Pengembangan entitas obat baru merupakan upaya bersama dan memerlukan 800 juta dolar Amerika Serikat serta waktu 10 hingga 15 tahun untuk mengembangkan obat yang berhasil. Untuk memulai pengembangan formulasi yang aman, berkhasiat dan kuat, sifat fisikokimia penting dari suatu entitas obat baru perlu ditentukan pada awal proses penemuan. Hal ini membantu dalam memilih molekul yang dioptimalkan untuk pengembangan formulasi. Setelah molekul yang dioptimalkan dipilih untuk uji klinis, penting untuk memahami sifat biofarmasi dari entitas obat sehubungan dengan penyerapan dan disposisi *in vivo*. Informasi ini berguna dalam membuat pilihan formulasi yang tepat untuk memaksimalkan bioavailabilitas obat. Setelah formulasi siap untuk memasuki uji klinis, penting untuk mengkarakterisasi sifat mekanik formulasi untuk memastikan bahwa formulasi tersebut dapat diproduksi dalam skala besar dengan cara yang dapat direproduksi dan efektif (Khar dkk, 2016).

Mendapatkan persetujuan pemasaran sediaan farmasi, perusahaan industri farmasi harus menunjukkan, melalui bukti ilmiah yang mendukung, bahwa obat atau produk obat baru tersebut aman dan efektif untuk penggunaan yang diusulkan. Industri farmasi juga harus menunjukkan bahwa berbagai proses dan pengendalian yang digunakan dalam memproduksi bahan obat dan dalam pembuatan, pengemasan, dan pelabelan dikontrol dan divalidasi dengan benar untuk memastikan bahwa produk tersebut memenuhi standar kualitas yang ditetapkan. Proses dan jangka waktu mulai dari penemuan obat hingga persetujuan pemasaran bisa memakan waktu lama. Setelah penemuan (sintesis) obat baru yang diusulkan, zat tersebut dikarakterisasi secara biologis berdasarkan efek farmakologis dan toksikologisnya serta potensi penerapan terapeutiknya. Studi praformulasi dimulai untuk

menentukan sifat fisik dan kimia zat. Studi formulasi dilakukan untuk mengembangkan fitur awal produk farmasi atau bentuk sediaan yang diusulkan. Untuk mendapatkan bukti yang diperlukan yang menunjukkan keamanan dan efektivitas obat untuk penggunaan yang diusulkan, serangkaian studi praklinis (kultur sel, hewan percobaan) dan klinis (manusia) yang dirancang dengan hati-hati dan progresif harus dilakukan (Allen & Ansel, 2014).

Tempat kerja suatu obat adalah lokasi di dalam tubuh tempat obat melakukan fungsi yang diinginkan. Misalnya, suatu obat dapat bekerja di otak, jantung, mata, atau ginjal. Di dalam organ, obat dapat bekerja pada komponen organ tertentu, misalnya jenis sel tertentu. Kerja obat dapat bersifat ekstraseluler, dimana obat menjalankan fungsinya di luar sel, atau intraseluler, dalam hal ini obat harus masuk ke dalam sel agar dapat bekerja. Alternatifnya, aksinya mungkin terjadi pada permukaan sel, pada membran sel. Obat bekerja dengan berinteraksi dengan molekul target yang ditemukan di tempat kerjanya, dan mengubah aktivitasnya sedemikian rupa sehingga bermanfaat bagi kesehatan. Sasaran obat biasanya berupa biomolekul seperti protein, kompleks protein, atau asam nukleat yang berperan dalam proses penyakit tertentu. Dalam kebanyakan kasus, obat harus menempel (mengikat) sementara pada target untuk melakukan aksinya. Pengikatan obat-target dapat menstimulasi target atau menghalangi aktivitas normal target, sehingga menimbulkan efek fisiologis. Jenis target obat yang umum adalah reseptor, umumnya berupa protein pada membran sel, yang dapat berikatan dengan molekul tertentu (seperti senyawa endogen atau obat) untuk mengubah perilaku sel. Interaksi antara obat dan reseptornya serta kejadian selanjutnya yang mengarah pada tindakan farmakologis obat secara luas dianggap sebagai bidang farmakodinamik (Pandit & Soltis, 2011).

Desain obat adalah proses menemukan obat baru berdasarkan pemahaman penyakit dan struktur serta fungsi molekul target biologis yang terlibat dalam penyakit. Setelah diketahui, senyawa kimia disintesis dengan struktur yang memungkinkan senyawa tersebut mengikat dan mengubah perilaku target. Struktur senyawa ini semakin disempurnakan, sering kali menggunakan pemodelan komputer, agar lebih sesuai dengan

target. Selain mampu berikatan dengan sasarannya, suatu obat juga harus mampu melewati penghalang yang dilewati tubuh kita. Ia harus mampu menahan mekanisme perlindungan tubuh yang menolak atau menguraikannya. Pada akhirnya, tubuh harus mampu menghilangkan dan mengeluarkan obat tersebut. Pendekatan sistematis terhadap penemuan obat baru ini disebut desain obat rasional (Pandit & Soltis, 2011).

Di masa lalu, sebagian besar obat ditemukan melalui pencarian sumber alami seperti tumbuhan dan mikroorganisme, atau melalui sintesis sejumlah besar senyawa dengan struktur berbeda-beda. Senyawa sintetis atau alami tersebut kemudian diuji berbagai macam aktivitas biologisnya di laboratorium. Jenis pendekatan coba-coba ini, yang disebut skrining acak, menghasilkan penemuan dan pengembangan banyak obat penting. Penemuan obat, sering digunakan oleh perusahaan farmasi untuk mengidentifikasi senyawa induk atau utama (*lead compound*). Senyawa induk ini kemudian dimodifikasi secara sintetis untuk menghasilkan senyawa baru dengan sifat yang lebih baik. Sebagian besar obat merupakan molekul organik kecil yang dihasilkan melalui sintesis kimia (Pandit & Soltis, 2011).

Suatu obat dapat melakukan tindakan yang diinginkan hanya setelah mencapai target yang diinginkan di tempat kerja. Artinya obat yang bekerja pada jantung harus mencapai target biomolekul yang sesuai di jantung, dan obat yang bekerja pada otak harus mencapai targetnya di otak. Seringkali tidak mungkin untuk mengaplikasikan obat secara langsung pada tempat kerjanya; sebaliknya, obat harus diberikan di tempat pemberian yang jauh dari tempat kerja. Untuk keakuratan dan kenyamanan pemberian dosis, obat hampir selalu dimasukkan ke dalam bentuk sediaan atau sistem penghantaran obat (seperti tablet, *patch*, inhaler). Sistem penghantaran juga dapat dirancang untuk memberikan pelepasan obat yang terkontrol atau berkelanjutan. Metode dan bentuk pemberian harus mempertimbangkan hambatan sistem imun tubuh, sifat fisik dan kimia obat, kebutuhan klinis, dan penerimaan pasien. Kebanyakan obat diberikan secara oral karena pasien lebih menyukai metode pemberian ini. Setelah pemberian dosis oral, obat harus dilepaskan dari sistem penghantaran dan memasuki aliran

darah (suatu proses yang disebut absorpsi) sehingga dapat mencapai tempat kerja. Rute pemberian lain yang umum namun kurang nyaman adalah melalui suntikan, yang biasanya disediakan untuk obat yang tidak dapat diserap secara oral, atau dalam situasi di mana pasien tidak dapat meminum obat oral (Pandit & Soltis, 2011).

Terapi dan dosis rendah dari sebagian besar obat yang digunakan tidak dapat diberikan secara langsung. Sebagian besar senyawa obat diberikan dalam jumlah miligram, terlalu kecil untuk ditimbang apabila diberikan dengan resep atau timbangan analitik elektronik. Misalnya, pasien memperoleh 325 mg asetosal yang terdapat dalam tablet biasa. Namun dibandingkan dengan banyak obat lain, dosis asetosal sangat besar. Misalnya, dosis etinil estradiol, 0,05 mg, adalah $\frac{1}{6.500}$ jumlah asetosal dalam tablet asetosal. Dengan kata lain, 6.500 tablet etinil estradiol, masing-masing mengandung 0,05 mg obat, dapat dibuat dari jumlah etinil estradiol yang sama dengan jumlah asetosal dalam satu tablet standar. Jika dosis obatnya kecil, seperti etinil estradiol, bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul harus dibuat dengan bahan pengisi atau pengencer sehingga unit sediaan cukup besar untuk diambil (Allen & Ansel, 2014).

Selain menyediakan mekanisme penghantaran dosis obat yang akurat dan aman, bentuk sediaan diperlukan untuk (Allen & Ansel, 2014):

1. Melindungi bahan obat dari pengaruh destruktif oksigen di udara atau kelembapan (tablet bersalut, ampul tertutup)
2. Melindungi bahan obat dari efek destruktif asam lambung setelah pemberian oral (tablet salut enterik)
3. Menyembunyikan rasa atau bau yang pahit, asin, atau tidak sedap dari bahan obat (kapsul, tablet salut, sirup)
4. Menyediakan sediaan cair yang mengandung zat obat, baik dalam bentuk dispersi (suspensi) atau sediaan bening (larutan)
5. Memberikan aksi obat dengan laju terkontrol (berbagai tablet, kapsul, dan suspensi dengan pelepasan terkontrol)

6. Memberikan kerja obat yang optimal dari tempat pemberian topikal (salep, krim, *patch transdermal*, dan sediaan mata, telinga, dan hidung)
7. Menyediakan penyisipan obat ke dalam salah satu lubang tubuh (supositoria rektal atau vagina)
8. Menyediakan penempatan obat secara langsung dalam aliran darah atau jaringan tubuh (suntikan)
9. Memberikan kerja obat yang optimal melalui terapi inhalasi (inhalansia dan inhalasi aerosol)

Sebelum memformulasi suatu bahan obat menjadi suatu bentuk sediaan, jenis produk yang diinginkan harus ditentukan sejauh mungkin untuk menetapkan kerangka pengembangan produk. Kemudian, berbagai formulasi awal produk dikembangkan dan diperiksa untuk mengetahui profil yang diinginkan (misalnya, profil pelepasan obat, bioavailabilitas, efektivitas klinis) dan untuk *pilot plant studies* dan produksi *scale-up*. Formulasi yang paling memenuhi tujuan produk dipilih untuk menjadi *master formula* (formula induk). Setiap *batch* produk yang disiapkan selanjutnya harus memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dalam *master formula*. Ada banyak bentuk sediaan yang dapat dibuat oleh industri farmasi. Umumnya, industri farmasi menyiapkan obat dalam beberapa bentuk sediaan dan kekuatan untuk pengobatan penyakit yang efektif dan aman. Sebelum suatu bahan obat diformulasikan menjadi satu atau lebih bentuk sediaan, faktor-faktor yang dipertimbangkan antara lain adalah sifat fisik dan kimia bahan obat serta berbagai pertimbangan terapeutiknya yang sering disebut dengan praformulasi (Allen & Ansel, 2014).

Praformulasi dimulai ketika obat yang baru disintesis menunjukkan potensi farmakologis yang cukup pada model hewan percobaan untuk memerlukan evaluasi pada manusia. Studi-studi ini harus fokus pada sifat-sifat fisiko-kimia dari senyawa baru yang dapat mempengaruhi kinerja obat dan pengembangan bentuk sediaan yang berkhasiat. Pemahaman menyeluruh tentang sifat-sifat ini pada akhirnya dapat memberikan alasan untuk desain formulasi, atau mendukung kebutuhan modifikasi molekuler. Dalam kasus yang paling sederhana, penyelidikan praformulasi ini mungkin

hanya mengkonfirmasi bahwa tidak ada hambatan yang signifikan terhadap pengembangan senyawa tersebut. Oleh karena itu, tujuan studi praformulasi adalah untuk menetapkan parameter fisika-kimia suatu entitas obat baru, untuk menentukan kinetika dan stabilitasnya, dan untuk menetapkan kompatibilitasnya dengan eksepian umum. Studi praformulasi mungkin mempunyai dampak yang signifikan terhadap manufaktur, penyimpanan, dan kinerja produk obat. Hal ini tidak hanya membantu memandu pemilihan bentuk sediaan, namun juga memberikan wawasan tentang bagaimana produk obat harus diproses dan disimpan untuk memastikan kualitasnya (Khar dkk, 2016).

Pertimbangan harus diberikan pada perbedaan bioavailabilitas antara formulasi yang tampaknya serupa, dan kemungkinan penyebabnya. Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak perhatian yang diarahkan untuk menghilangkan variasi dalam karakteristik bioavailabilitas, khususnya untuk produk yang secara kimia setara, karena sekarang diketahui bahwa obat-obatan yang sensitif terhadap antioksidan dapat disertakan dalam formulasi, dan seperti halnya bahan yang peka cahaya, kemasan yang sesuai dapat digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan masalah tersebut. Untuk obat yang diberikan dalam bentuk cair, stabilitas larutan serta efek pH pada kisaran pH gastrointestinal 1-8 harus dipahami. Buffer mungkin diperlukan untuk mengontrol pH sediaan dan meningkatkan stabilitas, atau jika bentuk sediaan cair sensitif terhadap serangan mikroba, diperlukan bahan pengawet. Dalam formula suatu sediaan, dan juga dalam semua bentuk sediaan yang menggunakan bahan tambahan, penting untuk memastikan bahwa komponen, yang mungkin mencakup zat obat dan bahan tambahan seperti pada sediaan multivitamin, tidak menimbulkan interaksi kimia dalam sediaan (khususnya dalam bentuk cair). Interaksi antara obat dan eksepian tambahan, seperti antioksidan, pengawet, zat pensuspensi, pewarna, pelumas tablet dan bahan pengemas, diperiksa selama pengujian atau penentuan praformulasi (Aulton, 2002).

Memahami gambaran sifat fisik suatu bahan obat sebelum pengembangan bentuk sediaan perlu dilakukan. Sebagian besar zat obat yang digunakan saat ini adalah bahan padat, senyawa kimia

murni berbentuk kristal atau amorf. Kemurnian bahan kimia sangat penting untuk identifikasi dan evaluasi sifat kimia, fisik, dan biologisnya. Sifat kimia meliputi struktur, bentuk, dan reaktivitas. Sifat fisik meliputi karakteristik seperti gambaran organoleptis, ukuran partikel, struktur kristal, titik leleh, dan kelarutan. Sifat biologis berhubungan dengan kemampuannya untuk mencapai tempat tindakan dan menimbulkan respon biologis. Obat dapat digunakan secara terapeutik dalam bentuk padat, cair, dan gas. Obat cair digunakan lebih sedikit dibandingkan obat padat, bahkan lebih jarang sediaan bentuk gas digunakan (Allen & Ansel, 2014).

Sediaan obat cair tertentu, terutama yang diminum dalam dosis besar atau dioleskan, sifat cairnya mungkin mempunyai beberapa keuntungan dalam terapi. Misalnya, minyak mineral dosis 15 mL dapat diberikan dengan nyaman. Selain itu, sifat cair dari asam undesilinat tentu tidak menghalangi melainkan meningkatkan penggunaannya secara topikal dalam pengobatan infeksi jamur pada kulit. Namun, sebagian besar apoteker lebih memilih bahan padat dalam formulasi karena mereka dapat dengan mudah membentuknya menjadi tablet dan kapsul. Kesulitan formulasi dan stabilitas lebih jarang muncul pada bentuk sediaan padat dibandingkan dengan sediaan cair, dan karena alasan ini, banyak obat baru yang pertama kali memasuki pasar dalam bentuk tablet atau kapsul. Kemudian, ketika masalah farmasetik telah teratasi pada nemtuk sediaan padat, obat yang sama dapat dibuat dalam bentuk cair untuk dapat dipasarkan. Prosedur ini memberikan keuntungan ganda, karena sebagian besar dokter dan pasien lebih menyukai tablet atau kapsul yang berukuran kecil, umumnya tidak berasa, dan diberi dosis akurat dibandingkan bentuk cair. Oleh karena itu, memasarkan obat dalam bentuk padat terlebih dahulu lebih praktis bagi industri farmasi dan dapat diterima untuk sebagian besar pasien. Diperkirakan 70% tablet dan kapsul merupakan bentuk sediaan yang diberikan oleh apoteker komunitas, dengan tablet merupakan bentuk sediaan yang diberikan dua kali lebih sering daripada kapsul (Allen & Ansel, 2014).

Bioavailabilitas menggambarkan kecepatan dan sejauh mana suatu bahan obat aktif atau bagian terapeutik diserap dari suatu

produk obat dan menjadi tersedia di tempat kerja. Bioekivalensi mengacu pada perbandingan bioavailabilitas berbagai formulasi, produk obat, atau *batch* produk obat yang sama. Ketersediaan produk farmasi dalam sistem biologis merupakan bagian integral dari tujuan desain bentuk sediaan dan sangat penting bagi efektivitas obat. Studi tentang bioavailabilitas suatu obat bergantung pada penyerapan atau masuknya obat ke dalam sirkulasi sistemik, dan untuk itu profil farmakokinetik obat atau metabolitnya dari waktu ke waktu dalam sistem biologis yang sesuai perlu diketahui, misalnya kadar obat dalam darah, plasma, dan urin. Bioavailabilitas suatu obat digambarkan dengan kurva waktu dan konsentrasi obat yang diberikan dalam sistem jaringan yang sesuai, misalnya plasma darah. Data bioavailabilitas digunakan untuk menentukan (Allen & Ansel, 2014):

1. Jumlah atau proporsi obat yang diserap dari suatu formulasi atau bentuk sediaan
2. Kecepatan penyerapan obat
3. Durasi keberadaan obat dalam cairan atau jaringan biologis. Berkorelasi dengan respons pasien
4. Hubungan antara kadar obat dalam darah serta kemanjuran dan toksisitas klinis

Selama tahap pengembangan produk dari sediaan obat yang diusulkan, industri farmasi menerapkan studi bioavailabilitas untuk membandingkan berbagai formulasi bahan obat untuk memastikan mana yang memungkinkan pola penyerapan yang paling diinginkan. Studi bioavailabilitas selanjutnya dapat digunakan untuk membandingkan ketersediaan bahan obat dalam *batch* produksi yang berbeda. Bioavailabilitas juga dapat digunakan untuk membandingkan ketersediaan bahan obat dalam bentuk sediaan yang berbeda (misalnya tablet, kapsul, eliksir) atau dalam bentuk sediaan yang sama yang diproduksi oleh industri farmasi yang berbeda. Menurut *Food Drug Administration* (FDA), bioavailabilitas *in vivo* suatu produk obat dapat ditentukan melalui pengukuran konsentrasi bahan aktif obat, bagian terapeutiknya, atau metabolitnya dalam darah atau urin, atau dengan efek farmakologis. Untuk produk obat yang tidak dimaksudkan untuk diserap ke dalam

aliran darah, bioavailabilitas dapat dinilai dengan pengukuran kecepatan dan sejauh mana bagian obat aktif tersedia di tempat kerja. Dua produk obat dapat dianggap bioekuivalen jika laju dan tingkat penyerapannya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ketika diberikan pada dosis molar yang sama dalam kondisi percobaan yang serupa, baik dosis tunggal atau dosis ganda (Allen & Ansel, 2014).

Pharmaceutical equivalent merupakan produk obat yang mengandung bahan aktif obat yang sama dalam jumlah yang sama, yaitu garam atau ester yang sama dari bagian terapeutik yang sama, dalam bentuk sediaan yang sama tetapi tidak harus mengandung bahan tidak aktif yang sama, dan memenuhi kompendial atau kompendial yang sama, standar identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian lainnya yang berlaku, termasuk potensi dan keseragaman kandungan, waktu hancur, dan atau laju disolusi jika berlaku. *Pharmaceutical alternative* merupakan produk obat yang mengandung bagian terapeutik yang sama atau prekursornya tetapi tidak harus dalam jumlah atau bentuk sediaan yang sama atau garam atau ester yang sama. Masing-masing produk obat tersebut secara individual memenuhi standar identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian yang sama atau standar yang berlaku, termasuk potensi dan jika berlaku, keseragaman kandungan, waktu hancur, dan atau laju disolusi (Allen & Ansel, 2014).

Bioequivalent drug product merupakan *pharmaceutical equivalent* atau *pharmaceutical alternative* yang laju dan tingkat penyerapannya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan bila diberikan dengan dosis molar yang sama dari bagian terapeutik dalam kondisi percobaan yang serupa, baik dosis tunggal maupun dosis ganda. Beberapa obat-obatan yang setara atau *pharmaceutical alternative* mungkin setara dalam hal absorbsinya tetapi tidak dalam kecepatan penyerapannya, namun dapat dianggap bioekuivalen karena perbedaan dalam kecepatan penyerapan tersebut tidak dicantumkan pada etiket atau brosur produk obat. Hal ini akan nampak pada pencapaian konsentrasi obat tubuh yang efektif pada penggunaan kronis, atau dianggap tidak signifikan secara medis untuk produk obat tertentu. Karena hal tersebut maka, obat dengan zat aktif yang sama tapi industri farmasi yang berbeda

dapat menimbulkan efek yang berbeda pada beberapa pasien. Selain itu, istilah *therapeutic equivalent* telah digunakan untuk menunjukkan *pharmaceutical equivalent* yang pada dasarnya memberikan efek terapeutik yang sama ketika diberikan kepada individu yang sama dalam regimen dosis yang sama (Allen & Ansel, 2014).

Perbedaan bioavailabilitas telah ditunjukkan untuk sejumlah produk yang melibatkan obat-obatan berikut, seperti tetrasiklin, kloramfenikol, digoksin, natrium warfarin, diazepam, dan l-dopa. Ketidaksetaraan hayati (bio-inekivalensi) tidak hanya terbukti terjadi pada produk-produk dari industri farmasi yang berbeda; terdapat juga variasi dalam bioavailabilitas berbagai *batch* produk obat dari industri farmasi yang sama. Variasi dalam bioavailabilitas produk obat tertentu telah mengakibatkan beberapa kegagalan terapi pada pasien yang menggunakan dua produk obat yang tidak setara selama mereka melakukan terapi (Allen & Ansel, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. J., & Ansel, H. C. (2014). *Ansel's: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, tenth edition. Wolters Kluwer.
- Aulton, M. E. (2002). *Pharmaceutics: The Science of Dosage form Design*. Churchill Livingstone.
- Khar, R. ., Vyas, S. P., Ahmad, F. J., & Jain, G. K. (2016). *Lachman/Lieberman's: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, fourth edition. CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd.
- Pandit, N. K., & Soltis, R. P. (2011). *Introduction to Pharmaceutical Sciences*, second edition. Lippincott Williams & Wilkins.

BAB 2

SIFAT FISIKO KIMIA BAHAN OBAT

Oleh Maria Dona Octavia

2.1 Pendahuluan

Sifat fisikokimia bahan obat mencakup semua studi yang dilakukan pada suatu zat obat untuk menghasilkan data praktis untuk keberhasilan pembuatan bentuk sediaan obat yang stabil dan tepat secara biofarmasi. Data-data tersebut disebut dengan preformulasi. Investigasi preformulasi farmasi sangat bermanfaat terhadap penemuan obat dan pengembangan produk, karena investigasi tersebut mengungkapkan data penting sehubungan dengan sifat intrinsik dan ekstrinsik suatu bahan obat dan kesesuaiannya untuk diformulasikan menjadi bentuk sediaan obat. Sifat-sifat ini menjadi dasar pembuatan kombinasi obat dengan excipien farmasi yang tepat untuk menghasilkan bentuk sediaan yang tepat. Informasi ini juga dapat mempengaruhi banyak proses dalam pengembangan formulasi, seperti metode dan kondisi pembuatan (Patravale, 2016).

Preformulasi farmasi mencakup berbagai disiplin ilmu. Ahli kimia obat dapat menggunakan informasi yang diterima tentang stabilitas, kelarutan, dan penetrasi sel dari studi preformulasi untuk mengubah ciri-ciri struktural calon obat. Ahli farmakologi dapat menggunakan informasi yang sama untuk menentukan tingkat terapeutik dan toksik obat, dan dapat menggunakan informasi tersebut untuk mengoptimalkan prosedur pengujian untuk menentukan zat atau produk yang optimal (Patravale, 2016).

Studi preformulasi memberikan wawasan tentang proses penyelidikan klinis, pembuatan skala besar, dan pengembangan bentuk sediaan. Produsen bahan obat memanfaatkan informasi tentang bentuk garam, kemurnian, dan hasil tersebut dapat digunakan untuk mengontrol produksi obat, dan formulator

dapat mengintegrasikan data preformulasi, seperti karakteristik fisikokimia obat untuk merancang bentuk sediaan yang tepat, untuk penghantaran obat dengan memilih eksipien yang tepat dan memilih kondisi fabrikasi yang tepat. Fakta tentang sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan dan permeabilitas, yang diperoleh dari studi preformulasi, menunjukkan perilaku farmakokinetik dan farmakodinamiknya. Untuk memulai preformulasi, studi literatur menyeluruh tentang jenis senyawa yang identik atau serupa harus dilakukan. Hal ini memberikan pemahaman tentang hubungan antara sifat fisikokimia bahan obat dan bioavailabilitasnya, potensi degradasi, efek samping dan toksisitas komponen formulasi, dan membantu dalam menentukan jenis sediaan (Patravale, 2016).

Untuk memastikan bahwa berbagai formulasi dapat dioptimalkan, studi preformulasi harus dilakukan tidak hanya untuk mengevaluasi karakteristik calon obat tetapi juga terhadap eksipien dan interaksinya dengan bahan obat, untuk memilih bahan formulasi yang sesuai. Selain itu, studi preformulasi harus menilai pengaruh kemungkinan kondisi penyiapan, pembuatan dan penyimpanan terhadap stabilitas, sehingga dapat memberikan keyakinan bahwa penilaian tersebut dapat diandalkan terhadap calon obat telah dilakukan selama pengembangan dan penggunaan rutin pasca pemasaran (Jones, 2018).

2.2 Tujuan Preformulasi Sifat Fisiko Kimia Bahan Aktif

Tujuan dari preformulasi bahan aktif adalah (Pawar *et al.*, 2023):

1. Untuk menetapkan karakteristik fisikokimia bahan obat.
2. Untuk menentukan profil laju kinetik suatu bahan obat.
3. Untuk menentukan apakah bahan obat kompatibel dengan eksipien yang digunakan.
4. Untuk menentukan ketepatan dosis bahan obat.

2.3 Parameter Sifat Fisiko Kimia Bahan Aktif

Studi laboratorium untuk mengetahui karakteristik zat aktif dan eksipien dapat mempengaruhi formulasi dan desain proses formula (Jones, 2018). Diantara studi preformulasi sifat fisikokimia

bahan aktif di uraikan sebagai berikut (Borkar *et al.*, 2022; Jones, 2018; Walunj, 2016; Pawar *et al.*, 2023):

2.3.1 Organoleptik

Sifat organoleptik dinilai dari bentuk, warna, bau dan rasa. Warna merupakan ciri visual yang khas dan hanya dapat dilihat secara visual. Bau dan rasa biasanya menggunakan bahan kimia yang tidak larut atau untuk menutupi rasa obat yang tidak menyenangkan dengan bahan inert, pelapis, perasa. Jenis bau tersebut adalah tidak sedap, harum, dan tidak berbau sementara rasa bisa asam, pahit, hambar, kuat, manis (Borkar *et al.*, 2022; Pawar *et al.*, 2023).

2.3.2 Kelarutan

Karakteristik kelarutan suatu bahan obat dalam air dan lipid merupakan hal yang sangat penting dalam menentukan apakah zat tersebut mampu mencapai tempat penyerapan, interaksinya dengan target terapeutik, serta metabolisme dan ekskresinya dapat diketahui. Oleh karena itu, penilaian karakteristik kelarutan biasanya merupakan titik awal untuk studi preformulasi. Beberapa parameter kelarutan diantaranya adalah (Jones, 2018; Walunj, 2016):

1. Kelarutan Intrinsik

Kelarutan intrinsik adalah kelarutan kesetimbangan senyawa dengan gugus yang dapat terionisasi. Dalam studi preformulasi kelarutan intrinsik akan diukur dalam lingkungan netral, asam dan basa; biasanya 0,1 M HCl, air dan 0,1 M NaOH pada suhu 4°C, 25°C, dan 37°C. Nilai-nilai ini dicatat sebagai kelarutan absolut (intrinsik) obat dalam air pada berbagai pH dan dibandingkan dengan data senyawa yang diketahui. Nilai-nilai ini dapat memberikan wawasan tentang keadaan obat ketika obat tersebut ditempatkan pada berbagai lingkungan pH yang berbeda, misalnya ketika obat melewati saluran pencernaan, bersirkulasi melalui berbagai sel, bagian organ, arteri, dan cairan ekskresi. Selain itu, profil kelarutan pada pH yang berbeda dapat menginformasikan jenis pelarut yang berpotensi yang digunakan dalam formulasi, misalnya pada

sediaan parenteral, tetes hidung atau tetes mata, larutan oral. Selain itu, informasi ini berguna untuk menilai pengaruh media berair yang digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan, misalnya granulasi basah tablet dan penyalut film (Jones 2018; Pawar *et al.*, 2023).

2. Disosiasi molekul atau Konstanta disosiasi (pK_a)

Kelarutan suatu senyawa dalam air bergantung pada keadaan ionisasinya, termasuk rasio bagian yang terionisasi dan yang tidak terionisasi. Derajat ionisasi dapat diperkirakan dengan menggunakan persamaan Henderson –Hasselbach dimana untuk senyawa asam lemah (HA) adalah:

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Atau dalam bentuk

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

pK_a diperoleh dengan mengukur perubahan pH zat dalam larutan selama titrasi potensiometri menggunakan basa lemah atau asam lemah. Ketika $pH = pK_a$ senyawa tersebut terionisasi 50%. PK_a dapat juga dihitung dari data kelarutan intrinsik, diukur menggunakan berbagai teknik konduktivitas, potensiometri dan spektroskopi. Nilai pK_a menunjukkan tempat dimana obat akan terionisasi dan diserap di saluran pencernaan (Jones 2018; Pawar *et al.*, 2023).

3. Kelarutan dalam berbagai pelarut

Selain menunjukkan karakteristik kelarutan dalam lingkungan berair, hal ini juga berguna untuk mendapatkan data awal tentang kelarutan obat atau eksipien dalam pelarut tidak berair yang mungkin digunakan dalam formulasi, seperti salep, obat gosok topikal, atau parenteral. Ini juga memberikan data yang dapat digunakan dalam memilih pelarut untuk pembuatan bahan aktif, seperti ekstraksi atau kristalisasi, dan untuk formulasi akhir, seperti granulasi tablet. Studi preformulasi awal harus fokus pada pemilihan pelarut organik seperti etil

alkohol, gliserin, propilen glikol, parafin cair, dan pelarut organik lainnya.

4. Laju Kelarutan (Pelarutan)

Meskipun pengetahuan tentang kelarutan intrinsik sangat penting, laju kelarutan atau kecepatan obat atau eksipien larut dalam media tertentu juga sangat penting. Dalam proses pembuatan, tingkat kelarutan akan dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan porositas partikel, yang mengubah luas permukaan. Faktor lainnya termasuk daya keterbasahan permukaan partikel, sifat cairan disolusi, polaritas, sifat reologi, dan derajat pengadukan atau agitasi selama disolusi. Oleh karena itu, studi preformulasi harus berkonsentrasi pada metode disolusi; contohnya, metode disolusi dayung pada farmakope harus digunakan. Bila dibandingkan dengan bahan referensi, studi harus dilakukan pada suhu dan pH konstan menggunakan fraksi ukuran partikel yang serupa (ayakan bubuk). Studi yang lebih diskriminatif, misalnya untuk memeriksa luas permukaan, pH, atau ukuran partikel, dapat dilakukan seiring dengan kemajuan pengembangan lebih lanjut.

2.3.3 Difusi

Obat harus berdifusi ke tempat kerja ketika terlarut dalam organ atau sel dalam cairan biologis, seperti cairan sinovial, vitreus, atau mukosa. Kecepatan difusi obat dipengaruhi oleh berbagai sifat fisikokimia, termasuk suhu cairan yang digunakan untuk berdifusi, viskositas cairan, gradien konsentrasi melintasi cairan, jumlah obat dalam larutan dan luas permukaan. Laju difusi suatu bahan obat dapat dihitung dengan menggunakan persamaan Noyes-Whitney, sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{H} (C_s - C_b)$$

Di mana

dM/dt adalah laju disolusi (*yaitu* jumlah M yang berdifusi dalam waktu t).

D adalah koefisien difusi dari lapisan cairan jenuh yang berdekatan dengan permukaan kristal.

S adalah luas permukaan zat padat.

C_s adalah konsentrasi zat padat.

C_b adalah konsentrasi zat yang terlarut.

H adalah ketebalan lapisan difusi.

Selain menentukan laju dan kuantitas obat yang terserap, koefisien difusi dapat membandingkan senyawa tersebut memiliki karakteristik *in vivo*.

2.3.4 Koefisien Partisi

Ketika bahan obat mudah larut pada pH fisiologis, kemampuannya untuk berpindah melintasi membran sangat bergantung pada kapasitasnya untuk berpartisi dan melintasi substrat lipofilik, misalnya komponen dinding sel. Lipofilisitas ini diukur untuk menentukan koefisien partisi (P) yang merupakan perbandingan ukuran distribusi obat yang terionisasi antara fase air dan fase organik pada kesetimbangan. Metode ini menggunakan larutan berair untuk melarutkan bahan yang sudah diketahui konsentrasinya dan kemudian mengocoknya bersama-sama dalam labu dengan volume lipid yang sama. Setelah tahap ini selesai, jumlah obat yang tersisa dalam larutan air dihitung untuk mengetahui berapa banyak obat yang telah terpartisi ke dalam lipid. Zat obat melakukan kontak dengan berbagai zat lipid di berbagai kompartemen tubuh sehingga pemilihan lipid untuk menentukan koefisien partisi dapat menjadi sangat penting. Dalam studi preformasi *n*-oktanol dipilih sebagai model lipid karena memiliki sifat yang tidak terlalu berbeda dengan banyak lipid hidrokarbon rantai pendek.

Koefisien partisi hanyalah dasar untuk memahami sifat biofarmasi suatu zat karena banyak faktor menentukan aktivitas, penyerapan, dan permease obat melalui membran ke dalam jaringan dan sel. Namun, ketika memeriksa berbagai molekul untuk mengoptimalkan kemanjuran dan ketersediaan hayati, hal ini dapat memberikan data komparatif yang bermanfaat (Jones 2018; Pawar *et al.*, 2023).

2.3.5 Permeabilitas

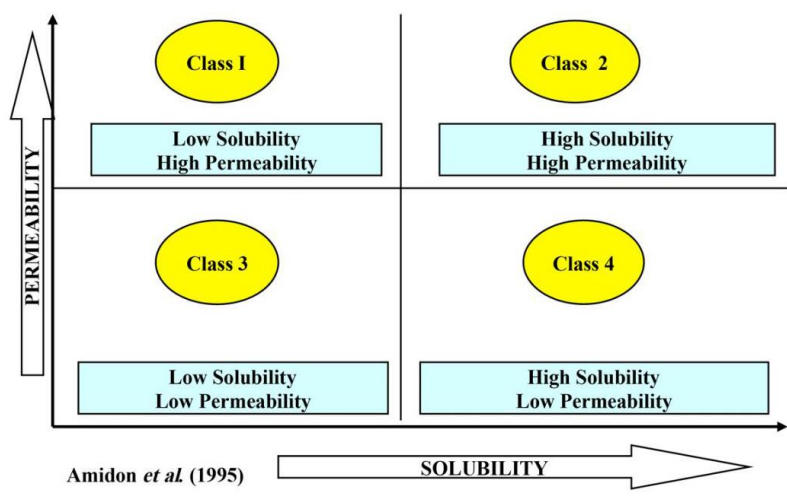
Permeabilitas merupakan kemampuan suatu bahan obat menembus sel dan jaringan untuk mencapai tempat kerja targetnya dalam larutan dalam cairan fisiologis, misalnya cairan lambung atau plasma. Proses ini akan melibatkan mekanisme transpor pasif dan atau aktif. Untuk difusi pasif, obat perlu berpartisipasi dengan komponen lipid sel dan atau berdifusi melalui pori-pori air di jaringan (Jones, 2018).

Indeks permeabilitasnya dapat diperoleh secara *in vitro* dengan mengukur permeabilitas bahan obat melintasi membran pada suhu konstan. Biasanya obat dalam larutan ditempatkan di satu kompartemen yang dipisahkan dari kompartemen kedua oleh membran polimer. Kompartemen kedua berisi cairan representasi fisiologis, misalnya garam normal. Jumlah obat yang menembus membran dapat diukur pada berbagai interval waktu. Berbagai macam membran dapat dipilih, sesuai dengan komposisi lipidnya. Data yang diperoleh memungkinkan untuk menghitung laju difusi dan membandingkannya dengan obat yang sifat-sifatnya telah diketahui dengan calon bahan obat. Oleh karena itu permeabilitas tidak hanya bergantung pada kelarutan, koefisien partisi, koefisien difusi dan sifat membran (komposisi dan ketebalan kimia dan biologi), tetapi juga bergantung pada fisikokimia lainnya sifat-sifat larutan seperti suhu fluida, viskositas, densitas (Jones, 2018).

2.3.5 Sistem Klasifikasi Biofarmasi

Sistem klasifikasi Biofarmasi atau *Biopharmaceutical classification system* (BCS) bahan obat dikelompokkan berdasarkan kelarutan dan permeabilitas (Amidon *et al.*, 1995; Wu & Benet, 2005). Karena klasifikasi menunjukkan apakah kandidat senyawa memiliki sifat fisikokimia yang rendah yang berkaitan dengan bioavailabilitasnya, yang diperlukan untuk mencapai potensi bioavailabilitas yang lebih baik sambil dan mempertahankan potensinya. Hal ini juga menjadi dasar Pedoman Regulasi FDA tentang perlunya studi bioavailabilitas dan bioekivalensi (Amidon *et al.*, 1995; FDA Guidance, 2000; Wu & Benet, 2005). Sistem klasifikasi ini dibagi atas empat kelas

(Amidon *et al.*, 1995; Butler & Dressman, 2010), seperti pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Skema *Biopharmaceutical classification system*
(Sumber: Amidon *et al.*, 1995)

2.3.6 Higroskopisitas

Higroskopisitas merupakan bahan kimia dan biologi yang memiliki kapasitas berbeda untuk menyerap air. Tujuan penentuan karakteristik penyerapan air adalah untuk menentukan kondisi mana yang dapat diterima dan mana yang harus dihindari. Informasi higroskopisitas juga dapat digunakan untuk memilih kemasan untuk bentuk sediaan akhir yang dapat melindungi produk dari paparan terhadap berbagai lingkungan lembab yang mungkin terpapar selama pengangkutan dan penyimpanan. Higroskopisitas juga diperlukan untuk memberikan umur simpan maksimum terhadap bahan kimia atau degradasi mikrobiologis (Jones 2018; Pawar *et al.*, 2023).

Klasifikasi Higroskopisitas (Jones 2018; Pawar *et al.*, 2023)

Berbagai upaya telah dilakukan untuk membakukan terminologi yang digunakan dalam mengklasifikasikan higroskopisitas. Istilah yang paling banyak digunakan adalah:

1. *Kelas I non-higroskopis*

Pada dasarnya tidak ada peningkatan kelembapan yang terjadi pada kelembapan relatif di bawah 90%. Selanjutnya peningkatan kadar air setelah penyimpanan 1 minggu pada kelembapan relatif (RH) diatas 90% kurang dari 20%.

2. *Kelas II agak higroskopis*

Pada dasarnya tidak ada peningkatan kelembapan yang terjadi pada kelembapan relatif di bawah 80%. Peningkatan kadar air setelah penyimpanan 1 minggu pada RH diatas 80% kurang dari 40%.

3. *Kelas III cukup higroskopis*

Kadar air tidak meningkat di atas 5% setelah penyimpanan pada kelembapan relatif di bawah 60%. Peningkatan kadar air setelah penyimpanan 1 minggu pada RH diatas 80% kurang dari 50%

4. *Kelas IV sangat higroskopis*

Peningkatan kelembapan dapat terjadi pada kelembapan relatif serendah 40–50%. Peningkatan kadar air setelah penyimpanan selama 1 minggu di atas 90% RH dapat melebihi 30%

2.3.7 Polimorfisme dan kristalinitas

Obat dan eksipien dapat berada dalam berbagai bentuk kristal atau amorf, hal ini tergantung pada komposisi kimia dan metode isolasi atau kristalisasinya. Selama proses kristalisasi, molekul memiliki kemampuan untuk menyusun dirinya sendiri dalam berbagai bentuk geometri. Akibatnya, struktur kristal yang terbentuk memiliki susunan atau orientasi pengepakan yang berbeda. Keadaan unik ini disebut polimorf. Masing-masing bentuk polimorfik memiliki karakteristik fisikokimia yang sangat berbeda misalnya kelarutan, titik leleh, yang secara signifikan dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat, stabilitasnya serta mempengaruhi sifat kompresi bahan obat (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022).

Dalam keadaan amorf, struktur kristal umumnya tidak teratur, sehingga zat tidak memiliki titik leleh yang tajam tetapi mengubah keadaan fisiknya secara perlahan seiring dengan

kenaikan suhu. Titik awal terjadinya hal ini disebut transisi gelas. Ini adalah karakteristik preformulasi lain yang berguna untuk dipertimbangkan ketika memilih proses pembuatan suatu sediaan. Polimorfisme telah diklasifikasikan menjadi *enantiotropic* dan *monotropic*. Enantropik merupakan suatu perubahan bentuk menjadi bentuk lain karena suhu atau tekanan yang bervariasi, sementara monotropik merupakan bentuk polimorfik tidak stabil pada semua suhu dan tekanan. Dalam hal ini polimorf cukup stabil pada suhu kamar serta dapat ditentukan kondisi selama pembuatan dan penyimpanan (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022).

Beberapa prosedur untuk memeriksa polimorfismenya, adalah sebagai berikut:

1. *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Teknik ini mengukur kehilangan atau perolehan panas yang diakibatkan oleh perubahan baik fisik, kimia, atau keduanya. Perubahan transisi seperti pencairan, desolvasi, dan degradasi dapat mengidentifikasi bentuk polimorf. Teknik ini sangat berguna dalam menentukan apakah suatu senyawa berada dalam keadaan amorf dan untuk membandingkan reproduktifitas kumpulan polimorf kristal yang dipilih (Jones, 2018; Pawar *et al.*, 2023).

2. Analisis Termogravimetri

Teknik ini mengukur perubahan berat sampel pada suhu konstan dari waktu ke waktu atau ketika terjadi kenaikan suhu.

3. Difraksi Sinar-X Serbuk

Teknik ini sangat berguna dalam menentukan apakah suatu senyawa berada dalam keadaan amorf dan untuk membandingkan reproduktifitas kumpulan polimorf kristal yang dipilih (Jones, 2018; Pawar *et al.*, 2023).

4. Kristalinitas

Kristal polimorfik dapat berada dalam berbagai bentuk yang disebut "*habit*" tergantung pada metode dan pelarut yang digunakan untuk kristalisasi akhir. Bentuk tersebut dapat mempengaruhi fisikokimia bahan obat seperti kemampuan

mengalir, laju disolusi, perbedaan luas permukaan (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022).

2.3.8 Stabilitas

Stabilitas obat dan eksipien sangat penting untuk memastikan bahwa pasien menerima dosis bahan aktif yang tepat. Selain itu, untuk obat-obatan yang dapat terurai menjadi bahan beracun, penting untuk menentukan kondisi di mana hal ini dapat terjadi, sehingga dapat menemukan cara mencegah atau stabilisasi, serta menentukan batasan umur penyimpanan dan kondisi penyimpanan.

Studi stabilitas dapat dilakukan pada bahan dalam keadaan padat dan larutan. Pedoman uji stabilitas obat mengharuskan zat obat diuji dalam kondisi *stress* yang berbeda, efek pH, suhu, kelembaban ringan, agen pengoksidasi. Studi preformulasi ini dirancang untuk memberikan obat atau eksipien untuk mengidentifikasi jalur degradasi utama dan tingkat degradasi, seperti uraian berikut (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022):

1. Degradasi Kimia dalam Larutan

Berbagai kondisi tekanan, suhu, dan kelembaban dapat digunakan untuk menguji stabilitas kimia suatu bahan obat dalam keadaan padat. Sampel yang telah ditimbang sebelumnya disimpan dalam lemari stabilitas dalam botol terbuka atau lapisan tipis selama hingga delapan minggu dalam kondisi seperti 40 °C, 60 °C, 80 °C, 25 °C 85% RH, dan 40 °C 75% RH. Setelah waktu yang ditetapkan, seperti dua minggu, empat minggu, dan delapan minggu, sampel dikeluarkan, dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, dan diuji menggunakan uji kromatografi cair untuk menunjukkan stabilitas.

Degradasi Hidrolitik

Hidrolisis dapat terjadi secara molekuler, khususnya pada turunan asam karboksilat atau ester, lakton, laktam, imida, dan karbamat. Untuk mengidentifikasi dan mengukur potensi degradasi sampel senyawa harus dilakukan *stress test* dalam kondisi asam dan basa, misalnya refluks obat dalam HCl 0,1 N dan NaOH 0,1 N selama 8-12 jam (Jones, 2018).

2. Stabilitas Pelarut yang Digunakan dalam Formulasi

Stabilitas formulasi kandidat obat dan eksipien dalam pelarut tidak berair yang biasanya digunakan dalam proses pembuatan atau formulasi berikutnya harus diperiksa, seperti halnya evaluasi kelarutan pada tahap preformulasi.

3. Dimerisasi dan Polimerisasi

Molekul serupa dapat berinteraksi satu sama lain untuk membuat struktur kompleks termasuk dimer dan polimer dengan berbagai panjang dan orientasi. Potensi interaksi ini harus dievaluasi dengan memeriksa keadaan polimer sampel selama pengujian tegangan untuk stabilitas panas, cahaya, dan larutan (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022).

4. Fotostabilitas

Dengan menggunakan pelapis atau kemasan khusus, ada banyak cara untuk mencegah atau mengurangi ketidakstabilan bahan yang rentan terhadap cahaya. Sebaliknya, kecenderungan senyawa untuk terdegradasi dengan cara ini seharusnya dinilai sejak awal. Dalam ruang fotostabilitas, lapisan tipis sampel dapat dipaparkan pada kondisi cahaya intensitas tinggi untuk mengukur fotostabilitas keadaan padat, dimulai pada suhu 25 °C, tetapi kemudian naik ke suhu yang lebih tinggi. Untuk menggambarkan frekuensi radiasi cahaya disarankan paparan 1,2 juta lux jam terhadap cahaya tampak dan 200 W jam terhadap cahaya ultraviolet. Fotostabilitas obat juga harus dievaluasi dalam larutan air dan, bila perlu, larutan non-air karena obat mungkin diformulasikan dalam bentuk larutan, seperti oral, parenteral, atau topikal (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022).

5. Stabilitas yang bergantung pada pH

Uji stabilitas dilakukan pada suhu 37 °C dalam berbagai larutan bufer, seperti pH 1, pH 4, pH 7, dan pH 9, untuk memahami karakteristik kandidat obat dalam kondisi fisiologis dan untuk memberikan informasi penting tentang pembuatan bentuk sediaan larutan. Penelitian harus dirancang dengan konsentrasi

obat atau eksipien yang masuk akal untuk menemukan produk dekomposisi yang kecil dalam jangkauan deteksi.

6. Stabilitas Oksidatif

Dua jenis reaksi oksidasi dapat digunakan untuk merusak obat dan eksipien adalah oksidasi melalui reaksi reduksi langsung yang melibatkan oksigen atmosfer, dan oksidasi melalui reaksi berantai yang menghasilkan bebas peroksi radikal. Senyawa dengan ikatan karbon rangkap, terutama asam lemak dan minyak tak jenuh rantai panjang, cenderung mengalami jalur degradasi ini. Studi preformulasi harus mengarahkan sampel bahan ke berbagai kondisi tekanan tinggi dalam kondisi atmosfer terbuka, misalnya dengan oksigen. Jika struktur kimia obat atau eksipien menunjukkan bahwa jalur oksidasi mungkin terjadi. Proses oksidasi terdiri dari berbagai langkah, termasuk inisiasi, propagasi, dan terminasi. Rute oksidasi mungkin bergantung pada suhu, energi, dan tempat.

7. Stabilitas-Kompatibilitas

Studi kompatibilitas obat dan eksipien diperlukan untuk menentukan fleksibilitas pilihan formulasi untuk berbagai jenis obat oral, parenteral, topikal. Sifat kestabilan bahan obat, uji stabilitas dapat dilakukan terhadap bahan tersebut dengan adanya berbagai eksipien (Jones, 2018; Borkar *et al.*, 2022).

2.3.4 Solid-state Physico-Technical Properties

Kebanyakan zat obat akan dalam bentuk bubuk saat dipilih untuk dibuat menjadi produk akhir. Sifat teknis bahan padat ini sangat penting untuk formulasi dan pembuatan, seperti sifat kompresinya untuk pembentukan tablet dan sifat alirannya untuk pembuatan kapsul dan tablet. Meskipun ini masih merupakan studi preformulasi, jenis penelitian ini diperlukan pada tahap pengembangan selanjutnya dan sebaiknya dilakukan hanya setelah calon obat pengembangan telah diidentifikasi dan formulasi bentuk dosis akhir benar-benar diperlukan. Sifat fisik-teknis dapat disebut sebagai dasar atau turunan, yang berarti mendasar. Sifat fisikokimia senyawa, seperti titik leleh, kelarutan, stabilitas, rasa, kepadatan

absolut, dan kekerasan. Ini berasal dari Karakteristik, seperti ukuran, distribusi ukuran, dan luas permukaan partikel, bervariasi tergantung pada bagaimana zat dibuat dan diproses (Jones, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., and Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability, *Pharm. Res.*, 12, 413-420
- Borkar, Abhishek & Bhopale, Shubhada & Deshmukh, Nandakishor & Rathod, Harish & Musale, Shankar. (2022). An overview on preformulation Studies. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 11(11), 718-734.
- Butler, J. M., and Dressman, J. B. (2010). The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *J Pharm Sci*. 99(12), 4940-4954.
- FDA Guidance. (2000). *Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-release Solid Oral Dose Forms Based on a Biopharmaceutical Classification System*.
- Jones, T. M. (2018). *Preformulation Studies*. in *Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms*, edited by G. D. Tovey, The Royal Society of Chemistry, 1-41.
- Patravale, V.B., Disouza, J.I., & Rustomjee, M. (2016). *Pharmaceutical Product Development: Insights Into Pharmaceutical Processes, Management and Regulatory Affairs*. 1st Eds. CRC Press.
- Pawar, S., Bais, S., and Shivsharan, S. (2023). Review on Preformulation Studies and Preparation of Preformulation Data Sheet. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*. 3(2). 318-328.
- Walunj, R. 2016. "Preformulation: Strengthen the Foundation for Formulation and Development." *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*. 4(4), 188-197.
- Wu, C. Y., and Benet, L. (2005). Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport, Absorption, Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharm Res*. 22, 11-23.

BAB 3

TEKNIK PEMBUATAN SEDIAAN FARMASI

Oleh Rina Wahyuni

3.1 Pendahuluan

Sediaan farmasi dirancang untuk dapat menghantarkan senyawa aktif menuju kereseptornya dengan baik untuk menghasilkan efek terapi yang optimal. Perkembangan teknologi formulasi yang sangat pesat telah menghadirkan berbagai jenis bentuk sediaan farmasi yang ditujukan untuk menghantarkan senyawa aktif farmasi menuju target reseptornya didalam tubuh, baik dalam bentuk solid (tablet, kapsul, kaplet), semisolid (krim, gel, salep, suppositoria) maupun liquid (suspensi, emulsi, injeksi) (Joseph, 1990).

Senyawa aktif farmasi sangat jarang diberikan dalam bentuk tunggal, namun diberikan dalam suatu formulasi menggunakan senyawa senyawa tambahan yang dikenal dengan senyawa eksipien, seperti pelarut, pensuspensi, pengemulsi, stabilisator, pengawet, pemanis dan pewarna, sehingga menghasilkan suatu bentuk sediaan farmasi yang efektif. Senyawa aktif dan eksipien harus tercampur dengan baik (kompatibel). Ilmu farmasetik merupakan cabang ilmu farmasi yang mempelajari teknik formulasi sediaan farmasi, mulai dari proses manufaktur hingga pengujian stabilitas sediaan (Joseph, 1990).

Formulasi senyawa obat menjadi bentuk sediaan obat yang cocok mempunyai peranan penting dalam menghasilkan sistem penghantaran obat yang aman sehingga dapat mencapai reseptornya pada organ target. Disamping itu, formulasi senyawa obat menjadi bentuk sediaan obat memberikan banyak keuntungan, yaitu melindungi senyawa obat terhadap lingkungan seperti oksigen dan kelembaban, melindungi senyawa obat terhadap asam lambung (tablet salut enterik), menutupi rasa dan aroma senyawa aktif

(tablet salut gula), mengontrol pelepasan senyawa aktif (tablet *controlled release*), menghasilkan sediaan cair yang jernih (syrup, solution), menghasilkan sediaan cair untuk senyawa aktif yang sukar larut dalam air (suspensi), memfasilitasi sistem penghantaran obat secara topikal, rectal, vaginal, inhalasi dan parenteral (cream, suppositoria, injeksi) (Joseph, 1990).

Studi preformulasi merupakan tahap awal yang harus dilakukan sebelum melakukan formulasi sediaan farmasi. Studi preformulasi bertujuan untuk mengetahui sifat fisiko kimia senyawa obat, seperti organoleptis, titik didih, ukuran partikel, polimorfisme, kelarutan, pH, disolusi, permeabilitas membran, koefisien partisi, konstanta disosiasi (Joseph, 1990).

3.2 Teknik Pembuatan Sediaan Padat

Tablet biasa (tanpa proses penyalutan) dibuat dengan teknik kempa, yang terdiri dari 3 metode yaitu granulasi basah, granulasi kering dan metode kempa langsung.

Granulasi basah. Teknik formulasi tablet secara granulasi basah terdiri dari langkah langkah sebagai berikut: (1) Penimbangan dan pencampuran, (2) Penyiapan masa yang lembab, (3) Proses pembuatan granul, (4) Pengeringan granul, (5) Pengayakan granul, (6) Penambahan bahan pelincir (*lubricant*), (7) Pencetakan tablet melalui proses kempa.

Penimbangan dan pencampuran.

Pada tahap awal proses pencetakan tablet dilakukan proses penimbangan dan pencampuran zat aktif dan eksipien yang dibutuhkan dalam formulasi tablet, yaitu bahan pengisi, bahan penghancur, bahan pengikat.

Bahan pengisi (*diluent*). Bahan pengisi berfungsi untuk meningkatkan masa atau volume tablet (Thoorens *et al.*, 2014). Senyawa yang digunakan sebagai pengisi pada formulasi tablet seperti laktosa, *microcrystallin cellulosa*, pati, serbuk sukrosa dan klasium fosfat. Pemilihan bahan pengisi harus mempertimbangkan ketercampurannya dengan senyawa aktif. Senyawa yang berinteraksi dengan senyawa aktif dapat mengganggu aktifitas farmakologis senyawa aktif, seperti penggunaan garam kalsium

sebagai pengisi pada formulasi tetrasiklin dapat menurunkan absorpsi tetrasiklin di saluran cerna (Joseph, 1990).

Bahan penghancur. Bahan penghancur berfungsi untuk membantu proses hancurnya sediaan tablet di saluran cerna. Senyawa penghancur mampu menyerap air dan mengembang didalam saluran cerna, sehingga mengakibatkan pecahnya tablet. Bahan penghancur yang digunakan dalam formulasi tablet, antara lain *croscarmellose*, pati jagung, pati kentang, *sodium starch glycolate*, *natrium carboxy methyl cellulosa*, poli vinil pirolidon (PVP), *crospovidone*, *cation exchange resin*, asam alginat. *Croscarmellose* pada konsentrasi 2% dan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi 5% mampu menyerap air dalam jumlah banyak dan memperlihatkan kerja yang cepat dalam proses penghancuran tablet. *Sodium starch glycolate* mampu mengembang hingga 300% dari volume air. Penggunaan pati sebagai bahan penghancur adalah pada konsentrasi 5 – 10%, penggunaan pada konsentrasi 20% menghasilkan proses penghancuran yang lebih cepat (Joseph, 1990).

Penyiapan masa yang lembab.

Granulasi basah dihasilkan melalui penambahan larutan yang akan membentuk masa yang lembab. Larutan yang ditambahkan mengandung bahan pengikat (*binder*).

Bahan pengikat. Penambahan bahan pengikat bertujuan untuk membentuk ikatan antar partikel sehingga menghasilkan massa granul yang kompak. Bahan pengikat akan memfasilitasi terbentuknya gaya adesi antar granul, sehingga akan menghasilkan integritas yang kuat pada tablet setelah proses pengempaan. Bahan pengikat yang bagus akan menghasilkan tablet dengan kekerasan yang sesuai, serta tidak menghalangi pelepasan obat dari tablet. Senyawa yang berfungsi sebagai bahan pengikat antara lain *povidone solution*, larutan pati jagung (10-20%), larutan glukosa (25-50%), molase, metil selulosa (3%), karboksi metil selulosa, mikrokristal selulosa (Joseph, 1990).

Pembuatan granul.

Masa lembab yang sudah dihasilkan dibentuk menjadi granul dengan cara melewati masa tersebut pada ayakan

(biasanya mesh 6 atau 8). Proses ini bisa dilakukan secara manual dengan menggunakan tangan atau menggunakan mesin (Joseph, 1990).

Pengeringan granul.

Granul yang sudah dilewatkan pada ayakan, dikeringkan sehingga menghasilkan granul dengan berat dan kadar air yang konstan. Pengeringan dilakukan menggunakan oven dengan menggunakan suhu dan kelembaban yang konstan (Joseph, 1990).

Pengayakan granul kering.

Pengayakan granul penting dilakukan untuk menjamin keseragaman ukuran granul, sehingga proses aliran granul yang sempurna pada saat pencetakan. Diameter ukuran ayakan yang digunakan lebih kecil dibandingkan diameter ukuran ayakan yang digunakan pada saat pembuatan granul basah, biasanya digunakan ayakan mesh 12 sampai mesh 20. Semakin kecil ukuran tablet yang dicetak, semakin kecil ukuran granul yang digunakan (Joseph, 1990).

Penambahan *lubricant*.

Bahan pelincir berfungsi untuk memudahkan aliran granul dari hopper ke die pada saat pencetakan tablet, mencegah terjadinya gaya adesi antara granul dengan punch dan dies selama proses pengempaan, mencegah terjadinya gesekan antara tablet dan dinding die ketika proses pengeluaran tablet dari mesin kempa serta memberi lapisan kilap pada permukaan tablet yang sudah jadi. Senyawa yang berfungsi sebagai pelincir adalah magnesium stearat, kalsium stearat, asam stearat, talkum dan natrium stearil fumarat. Konsentrasi pelincir yang digunakan bervariasi pada rentang 0,1 – 5% dari berat granul (Joseph, 1990).

Granulasi kering. Teknik granulasi kering digunakan untuk senyawa obat yang tidak stabil dan terurai pada keadaan lembab, atau terurai pada suhu tinggi, yaitu pada saat proses pengeringan granul. Pada teknik ini, campuran senyawa obat dan senyawa eksipien dipadatkan menjadi padatan dengan ukuran besar, selanjutnya dipecah menjadi granul yang berukuran kecil. Metode granulasi kering terdiri dari 2 teknik, yaitu teknik *slugging* dan *roller*

compaction. Pada teknik *slugging*, senyawa aktif dan eksipien dicampur homogen, kemudian dikempa membentuk tablet dengan ukuran besar atau membentuk pellet dengan diameter kurang lebih 1 inch. Tablet besar yang terbentuk kemudian dipecah menjadi granul, dan dilewatkan pada ayakan sesuai dengan mesh yang diinginkan. Proses pemecahan tablet bisa dilakukan menggunakan tangan atau dengan bantuan mesin penggiling (*milling mechine*). Granul yang terbentuk kemudian ditambahkan bahan pelincir, selanjutnya dicetak menjadi tablet dengan proses kempa. Pada teknik *roller compaction*, senyawa aktif dan eksipien dikempa melewati roller dengan tekanan 1-6 ton. Metoda ini bertujuan untuk meningkatkan densiti serbuk (Joseph, 1990).

Pencetakan tablet. Proses pencetakan tablet dari granul dilakukan menggunakan mesin pencetak tablet. Proses pencetakan tablet dengan mesin pencetak tablet terjadi pada ruang stainless *die*, melalui proses tekanan oleh *punch atas* dan *punch bawah*. Proses pencetakan tablet menggunakan mesin pencetak tablet tipe *single-punch* dimulai dengan proses pengisian granul kedalam *die*. Ketika *punch atas* bergerak keatas, massa granul akan turun dari *hopper* menuju *die*, dilanjutkan dengan proses pencetakan tablet, yaitu *punch atas* bergerak kebawah dan mengempa masa granul sehingga menghasilkan tablet yang padat. Segera setelah proses pengempaan selesai, *punch bawah* bergerak kebawah, dan tablet akan keluar, masuk kedalam kontainer (Joseph, 1990).

Teknik kempa langsung. Metode kempa langsung dilakukan tanpa melakukan proses granulasi. Senyawa aktif dan eksipien dicampur, kemudian dialirkan ke ruang *die*, untuk selanjutnya dikempa. Tidak semua senyawa obat bisa dicetak menjadi tablet dengan menggunakan teknik kempa langsung, hanya senyawa obat yang mempunyai sifat alir yang baik, senyawa obat yang tidak memiliki sifat kohesif dan senyawa senyawa yang tidak lembab yang bisa dicetak menggunakan teknik kempa langsung (Iqubal, 2014). Pada teknik kempa langsung, dibutuhkan eksipien eksipien khusus untuk menghasilkan tablet yang baik, yaitu: (Joseph, 1990; Thoorens *et al.*, 2014)

1. Bahan pengisi (*diluents*), seperti *spray-dried lactose*, mikrokristal laktosa monohidrat, mikrokristal selulosa, kristal maltosa,

dikalsium fosfat. Mikrokrystal selulosa juga berfungsi sebagai pengikat kering pada teknik kempa langsung, sehingga kekompakan tablet setelah dikempa akan meningkat.

2. Bahan penghancur (*disintegrant*), seperti pati kempa langsung, *sodium carboxymethyl starch*, *cross-linked carboxymethylcellulosa fiber*, *cross-linked polivinylpyrrolidone*.
3. Bahan *lubricant*, seperti magnesium stearat, talkum.
4. Bahan pelincir (*glidant*), seperti *fumed silicon dioxide*.

Eksipien eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet dengan teknik kempa langsung harus memenuhi sifat sifat sebagai berikut: memiliki sifat alir yang bagus, kecenderungan gesekan yang rendah, daya kompresibilitas yang tinggi serta mempunyai kapasitas desintegarasi yang cepat (Balla, Joseph and Belete, 2023).

3.3 Teknik Pembuatan Sediaan Semi Padat

3.3.1 Salep

Sediaan salep merupakan formulasi sediaan setengah padat yang diaplikasikan secara topical pada kulit, membran mukosa dan pada luka. Sediaan salep digunakan untuk tujuan perlindungan, melembabkan dan untuk mengobati luka. Formulasi sediaan salep digunakan untuk efek local dan sistemik melalui absorbs transdermal menuju sirkulasi sistemik (Man and Liu, 2022). Basis salep dikelompokkan kedalam 4 kelompok, yaitu basis berminyak, basis absorpsi, basis yang dapat tercuci dengan air, dan basis larut air.

Basis berminyak. Basis ini dikenal juga dengan basis hidrokarbon. Ketika diaplikasikan pada permukaan kulit basis ini akan menghasilkan efek melembabkan kulit, dan dapat bertahan lama pada permukaan kulit karena basis ini sukar dicuci. Ada beberapa jenis basis berminyak, seperti *petrolatum USP*, *white petrolatum USP*, *yellow ointment USP* dan *white ointment USP*.

Basis absorpsi. Basis absorpsi terdiri dari 2 tipe yaitu (1) tipe m/a, yaitu adanya penambahan larutan air kedalam basis, contohnya *hydrophilic petrolatum* dan (2) basis emulsi tipe a/m yang ditambahkan larutan air, contohnya lanolin. Basis ini terutama

digunakan untuk tujuan melembabkan, namun kemampuan melembabbkannya lebih rendah dibandingkan basis berminyak.

Basis yang dapat tercuci dengan air. Basis ini merupakan basis krim tipe m/a. Basis ini mudah dicuci dengan air, dan dapat dilarutkan dalam air, contohnya *hydrophilic ointments USP*.

Basis larut air. Basis ini tidak mengandung senyawa berlemak, dan dapat tercuci dengan sempurna dengan air, contohnya *polyethylenglycol oinment NF*.

Teknik pembuatan sediaan salep.

Metoda pelelehan. Komponen basis yang memiliki titik leleh tinggi dilelehkan terlebih dahulu pada suhu lelehnya, kemudian setelah dilanjutkan dengan menambahkan komponen dengan titik leleh yang lebih rendah, sambil diaduk hingga homogen. Pengadukan terus dilakukan hingga dihasilkan basis yang homogen. Senyawa aktif berupa partikel halus yang tidak larut didalam basis, ditambahkan kemudian, diaduk hingga tercampur homogen dalam basis. Metod aini merupakan metoda yang umum digunakan untuk basis berminyak.

Metoda emulsifikasi. Komponen basis yang bersifat lemak dilelehkan diatas waterbath pada wadah 1 (fasa minyak), sedangkan senyawa yang larut dalam air dialrutkan dalam air pada wadah 2 (fasa air). Fasa air ditambahkan perlahan lahan kedalam fasa minyak sambil diaduk hingga dihasilkan massa yang homogen.

3.3.2 Krim

Krim merupakan sediaan semipadat yang berupa sistem dispersi air dalam minyak (*cold cream*) atau minyak dalam air (*vanishing cream*), dimana senyawa aktif terdispersi didalam basis krim (Allen and Ansel, 1995; Lalita and Shalini, 2020). Berdasarkan kandungan zat aktifnya, krim terdiri dari 2 jenis yaitu *medicated cream*, yaitu krim yang mengandung senyawa aktif obat yang ditujukan untuk pengobatan, dan *unmedicated cream*, yaitu krim yang tidak mengandung senyawa obat, biasanya digunakan untuk kosmetik (Sahu *et al.*, 2016; Lalita and Shalini, 2020).

Teknik pembuatan krim.

Emulgator dan komponen lain yang larut dalam minyak dicampur dalam beker glass (fase minyak) dan dilelehkan diatas waterbath pada suhu 75°C. Air dan komponen lain yang karut dalam air seperti pengawet dicampur dalam beker glass yang lain (fase air). Setelah fase minyak meleleh, dipindahkan kedalam lumpang, kemudian ditambahkan fase air, dicampur dan dikocok kuat sampai menghasilkan bunyi “klik”. Setelah suhu sediaan normal, selanjutnya ditambahkan pewangi (Lalita and Shalini, 2020).

3.3.3 Gel

Gel merupakan sediaan semipadat yang tergolong kedalam dispersi koloid, yang terdiri dari 2 fasa, yaitu fasa terdispersi yang berupa mikromolekul anorganik atau makromolekul dan fasa pendispersi berupa larutan. Fasa terdispersi membentuk ikatan silang secara kimia dan fisika, sehingga menyebabkan terbatasnya pergerakan fasa pendispersi. Hal ini menyebabkan gel menjadi kaku dan rigid. Gel fasa tunggal (*single-phase gel*) mengandung makromolekul yang terlarut dalam fasa pendispersi sehingga menghasilkan gel yang transparan, namun jika makromolekul tidak larut dalam fasa pendispersi atau makromolekul membentuk agregat, maka gel yang dihasilkan akan keruh. Gel jenis ini digolongkan kedalam gel dua fasa (*two-phase gel*), dikenal dengan *magma* atau susu (*milk*). Umumnya, gel organik tergolong kedalam gel fasa tunggal, sedangkan gel inorganik tergolong kedalam gel dua fasa (Joseph, 1990).

Teknik pembuatan gel:

Pengendapan fasa terdispersi. Fase terdispersi diendapkan sehingga menghasilkan partikel partikel halus. Partikel inorganik ini selanjutnya akan bereaksi dengan fasa terdispersi sehingga menghasilkan struktur kimia yang mempunyai kemampuan sangat besar dalam menyerap air. Proses ini akan menghasilkan struktur gel yang kompak (Joseph, 1990).

Proses hidrasi secara langsung partikel inorganik sehingga menghasilkan struktur gel. Pada proses ini, perlu ditambahkan senyawa yang memicu pembentukan struktur gel (*gel enhancer*), misalnya propilen glikol, propil gallat dan hidroksi propil selulosa (Joseph, 1990).

Suhu dan pH merupakan parameter kritis yang sangat mempengaruhi proses pembentukan gel. Kondisi ini bervariasi untuk masing-masing gelling agent. Gellatin dan polivinil alkohol membutuhkan air panas sedangkan metil selulosa membutuhkan air dingin pada proses dispersinya.

3.4 Teknik Pembuatan Sediaan Cair

3.4.1 Emulsi

Emulsi adalah sistem dua fasa yang terdiri dari dua cairan yang saling tidak bercampur, dimana fasa dalam berupa tetesan cairan yang terdispersi secara merata didalam fasa luar. Emulsi tidak stabil secara termodinamika, sehingga dibutuhkan senyawa emulgator untuk meningkatkan kestabilannya, melalui pembentukan lapisan tipis yang membungkus tetesan tetesan fasa dalam (fase terdispersi) (Khan *et al.*, 2011).

Teknik pembuatan emulsi dibagi menjadi 4 cara :

Metode kontinental (*dry gum method*), merupakan teknik pembuatan emulsi dengan menambahkan air pada tahap akhir, setelah mencampurkan emulgator dan minyak. Emulgator yang biasa digunakan pada teknik ini adalah akasia. Sesuai dengan perbandingan komposisi minyak, air dan emulgator dalam pembuatan emulsi dasar (*primary emulsion*), maka metode ini dikenal juga dengan metode 4:2:1, yang terdiri dari 4 bagian minyak, 2 bagian air dan 1 bagian emulgator. Pembuatan emulsi dasar, diawali dengan mencampur 4 bagian minyak dan 1 bagian emulgator didalam lumpang, digerus kuat. Setelah minyak dan emulgator tercampur, ditambahkan 2 bagian air, sambil digerus kuat dan cepat selama 3 menit hingga menghasilkan suara 'crack' dan terbentuk emulsi dasar berwarna putih susu. Senyawa tambahan yang berupa larutan ditambahkan setelah terbentuk emulsi dasar, sedangkan senyawa tambahan yang berupa padatan seperti pengawet, pewarna, perasa, dilarutkan terlebih dahulu dengan air, kemudian baru ditambahkan kedalam emulsi dasar. Setelah semua bahan dimasukkan, dipindahkan kedalam botol, kemudian dicukupkan dengan air sesuai volume yang dibuat.

Metode Inggris (*wet gum method*), merupakan teknik pembuatan emulsi melalui pembentukan mucilago yang terbentuk melalui pencampuran emulgator dan air, kemudian setelah terbentuk mucilago ditambahkan minyak secara perlahan lahan sambil diaduk kuat. Perbandingan jumlah minyak, air dan emulgator untuk menghasilkan emulsi dasar pada metode ini sama dengan metode kontinental. Pada metode ini, emulgator dan air dicampur terlebih dahulu sehingga terbentuk mucilago, kemudian ditambahkan minyak sedikit demi sedikit sambil diaduk kuat. Pengadukan tetap dilanjutkan beberapa saat setelah semua minyak dimasukkan. Zat zat tambahan dimasukkan setelah emulsi dasar terbentuk.

Metode botol (*Forbes bottle method*), merupakan teknik pembuatan emulsi untuk senyawa mudah menguap dan untuk minyak dengan viskositas yang rendah. Satu bagian serbuk akasia dicampur dengan dua bagian minyak didalam botol tertutup, kemudian dikocok kuat. Kemudian ditambahkan air dengan jumlah yang sama dengan jumlah minyak, kemudian dikocok kuat hingga terbentuk emulsi dasar. Sisa air yang digunakan, dimasukkan setelah terbentuk emulsi dasar.

Metode tambahan (*auxiliary method*), dengan menggunakan homogenizer dalam proses pencampuran minyak, emulgator dan air sehingga menghasilkan emulsi yang lebih homogen, lebih kental dengan ukuran tetesan fasa dalam yang lebih kecil ($\pm 5 \mu\text{m}$) (Joseph, 1990).

3.4.2 Suspensi

Suspensi merupakan sediaan yang mengandung partikel halus, terdispersi dalam pembawa yang sesuai, baik cairan maupun pembawa dalam bentuk semipadat. Fase internal berupa serbuk padatan dengan ukuran partike antara $0,5 \mu\text{m}$ – $5,0 \mu\text{m}$, yang terdispersi didalam fase eksternal. Fase eksternal berupa air untuk suspensi oral, sedangkan untuk suspensi non-oral fase eksternal bisa berupa pelarut organik atau minyak (Allen and Ansel, 1995; Kumar Verma, Arora and Vats, 2022).

Teknik pembuatan suspensi.

Komponen komponen tambahan yang dibutuhkan untuk menghasilkan suspensi yang ideal, adalah *structured vehicles*, *suspending agent*, *wetting agent*, *buffering agent*, pengawet.

Structured vehicles. *Structured vehicles* dikenal juga dengan '*thickening agent*' merupakan komponen yang sangat utama dalam menjaga stabilitas suspensi. Senyawa golongan ini akan membentuk struktur pembawa, yang akan menghalangi partikel fase dalam untuk mengalami pengendapan. Komponen ini tidak digunakan untuk sediaan suspensi yang diberikan secara parenteral, karena akan mengganggu proses pemberian obat melalui syringe.

Suspending agent. *Suspending agent* merupakan golongan senyawa yang akan membentuk lapisan film pada permukaan partikel fasa dalam, sehingga dapat mencegah terjadinya interaksi antar partikel. Golongan senyawa ini juga berfungsi untuk meningkatkan viskositas sediaan sehingga dapat meningkatkan stabilitas fisika suspensi. Golongan senyawa yang dapat berfungsi sebagai *suspending agent* adalah xanthan gum, sodium carboxy methyl cellulosa, avicel RC591.

Wetting agents. Golongan senyawa ini akan menurunkan tegangan permukaan air, sehingga partikel fasa dalam mampu menyebar secara merata dalam pembawanya. Surfaktan non ionik dapat bertindak sebagai *wetting agent*, yang mempunyai nilai HLB 7-10.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. and Ansel, H.C. (1995) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, tenth edition.*
- Balla, T.B., Joseph, N.M. and Belete, A. (2023) 'Comparative Direct Compression Property of a Novel Pregelatinized Starch in Paracetamol Tablets', *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, pp. 1–9.
- Iqbal, M.K. (2014) 'RECENT ADVANCES IN DIRECT COMPRESSION TECHNIQUE FOR', *IJPRD*, 6(01), pp. 049–057.
- Joseph, A. (1990) 'Pharmaceutcal Dosage Forms and Drug Delivery Systems.' Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.2600791127>.
- Khan, B.A. *et al.* (2011) 'Basics of pharmaceutical emulsions: A review', *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(25), pp. 2715–2725. Available at: <https://doi.org/10.5897/AJPP11.698>.
- Kumar Verma, P., Arora, K. and Vats, V. (2022) 'A Review on Pharmaceutical Suspension and Its Advancement OPEN ACCESS', *Annals of Clinical Case Reports*, 7(2321). Available at: <http://anncaserep.com/>.
- Lalita, C. and Shalini, G. (2020) 'Journal of Drug Delivery and Therapeutics', *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 10(5), pp. 281–289.
- Man, Y. and Liu, C. (2022) 'Review of Ointment Formulations in Modern Pharmaceutics', *Scientific Journal of Technology*, 4(5), pp. 72–76. Available at: <https://doi.org/10.54691/sjt.v4i5.762>.
- Sahu, T. *et al.* (2016) 'Skin Cream as Topical Drug Delivery System : A Review', *J Pharm Biol Sci*, 4(5), pp. 149–154.
- Thoorens, G. *et al.* (2014) 'Microcrystalline cellulose , a direct compression binder in a quality by design environment — A review', *International Journal of Pharmaceutics*, 473, pp. 64–72.

BAB 4

PEMILIHAN BAHAN BAKU

Oleh Addina Zafrul

4.1 Pendahuluan

Sediaan farmasi dapat berupa obat, bahan obat, obat tradisional dan kosmetik. Produksi obat termasuk ke dalam salah satu kegiatan kefarmasian, sebagaimana yang tercantum dalam Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 51 tahun 2009.

Bahan baku (*Raw materials*) merupakan bahan pokok untuk menghasilkan produk di dalam suatu perusahaan manufaktur. Bahan baku adalah bahan yang digunakan dalam membuat produk dimana bahan tersebut secara menyeluruh tampak pada produk akhirnya (atau merupakan bagian terbesar dari bentuk barang) (Prakoso & Gozali, 2020).

Bahan baku yang digunakan untuk membuat sediaan farmasi memiliki sifat fisika dan kimia yang beragam. Hal ini dapat menyebabkan bahan baku mengalami perubahan pada bentuk, warna, bau, tekstur, hingga kadar zat aktif karena pengaruh intensitas cahaya, suhu, kelembapan dan bahan tempat menyimpan bahan baku. Perubahan sifat fisika dan kimia bahan baku sediaan farmasi dapat berpengaruh pada kualitas sediaan farmasi. Penanganan bahan baku yang baik dapat mencegah perubahan tersebut, sehingga kualitas dan keamanan sediaan farmasi dapat terjamin dengan baik.

Bahan Baku Obat (BBO) merupakan bahan yang digunakan dalam membuat produk obat, terdiri dari bahan baku aktif dan tambahan. Terdapat empat jenis bahan baku obat yang dibutuhkan untuk produk farmasi saat ini, yaitu sintesis kimia (*chemical API*), natural, biological, dan *vaccines* (Kartika, 2023).

4.2 Jenis Bahan Baku

Dalam sediaan farmasi mengandung bahan obat yang memiliki khasiat dan bahan tidak berkhasiat yang dikenal sebagai eksipien atau bahan tambahan. Bahan obat yang berkhasiat nantinya akan menjadi bahan baku yang menjadi zat aktif dalam sediaan tersebut, dan bahan baku selain zat aktif akan digunakan untuk meningkatkan efektivitas obat, keamanan, stabilitas dan penghantaran obat dalam tubuh.

Bahan utama (yang berkhasiat) dari sediaan obat, bisa sebagai bahan baku obat tunggal maupun campuran harus diuji dahulu dan memenuhi persyaratan farmakope, dibuat pabrik bahan baku atau pabrik farmasi yang mengeluarkan memenuhi syarat CPOB dan mengeluarkan *Certificate of Analysis*.

4.2.1 Bahan Aktif Farmasi (BAF)

Bahan baku merupakan komponen kimia yang menjadi dasar produksi suatu bahan aktif farmasi (BAF) atau *Active Pharmaceutical Ingredient* (API). Hasilnya, produsen BAF mendapatkan bahan baku untuk membuat komponen aktif tersebut. Bahan aktif farmasi (BAF) atau *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) atau bahan farmasi aktif bentuk tunggal menurut *WHO Technical Report Series, No. 961* adalah setiap zat atau kombinasi zat yang digunakan dalam farmasi menjadi produk jadi (*FPP/ finished pharmaceutical product*), yang bertujuan untuk memberikan aktivitas farmakologis atau sebaliknya atau efek langsung dalam diagnosis, penyembuhan, mitigasi, pengobatan atau pencegahan penyakit, atau memiliki efek langsung dalam memulihkan, memperbaiki atau memodifikasi fungsi fisiologis pada manusia.

4.2.2 Bahan Tambahan

Bahan tambahan atau eksipien pada dasarnya inert atau tidak menyebabkan interaksi, namun eksipien dapat menginisiasi, mempropagasi dan berpartisipasi dalam terjadinya interaksi baik secara kimia maupun fisika (Patel et al., 2015). Ini sering digunakan sebagai pembawa BAF dalam pembuatan obat, interaksi tersebut dapat terjadi karena ada gugus fungsional yang berinteraksi secara langsung dengan zat aktif. Selain itu, bahan pengotor atau residu,

dan bahkan eksipien tersebut menghasilkan produk degradan yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi. Oleh karenanya tiga aspek penting dalam menentukan eksipien yaitu :

1. Sifat fisikokimia zat aktif
2. Sifat fisikokimia eksipien
3. Kelebihan dan kekurangan metode pembuatan bentuk sediaan. (Alfaridz&Musfiroh, 2020)

Kelas dan jenis produk farmasi dan yang terkait bahan baku :

1. Bahan awal untuk digunakan dalam pembuatan obat jadi Produk;
2. Bahan antara dalam proses pembuatan (misalnya butiran curah);
3. Produk farmasi (dalam proses serta sebelum dan sesudah Kemasan);
4. Bahan pengemas primer dan sekunder; dan
5. Bahan pembersih dan sanitasi, gas terkompresi dan pengolahan lainnya agen.

4.3 Persyaratan Bahan Baku

Berdasarkan *Good Manufacturing Practice* (GMP) merupakan jaminan kualitas dari suatu produk diproduksi dan dikontrol secara berkala dan sesuai dengan standar kualitas, termasuk dalam bahan baku obat yang akan digunakan menjadi sediaan obat. Berdasarkan data, bahan baku berupa bahan aktif farmasi (BAF) menyumbang sekitar 25% probabilitas pada suatu produk, sehingga dibutuhkan persyaratan yang komprehensif untuk BAF, di antaranya :

1. Harus ada prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, pelabelan, penyimpanan, penanganan, pengambilan sampel, pengujian, persetujuan atau penolakan dan pengeluaran bahan.
2. Produsen produk antara dan/atau API harus memiliki sistem untuk mengevaluasi pemasok bahan-bahan penting.
3. Pembelian bahan awal merupakan operasi penting yang harus melibatkan staf yang memiliki pengetahuan khusus dan menyeluruh tentang produk dan pemasok.

4. Bahan awal hanya boleh dibeli dari pemasok resmi yang disebutkan dalam spesifikasi yang relevan dan, jika memungkinkan, langsung dari produsen. Direkomendasikan agar spesifikasi yang ditetapkan oleh pabrikan untuk bahan awal didiskusikan dengan pemasok. Akan bermanfaat jika semua aspek produksi dan pengendalian bahan awal, termasuk penanganan, pelabelan dan persyaratan pengemasan, serta prosedur pengaduan dan penolakan didiskusikan dengan produsen dan pemasok.
5. Jika diperlukan kondisi penyimpanan khusus (misalnya suhu, kelembapan), kondisi tersebut harus disediakan, diperiksa dan dipantau.
6. Bahan atau produk yang sangat aktif harus disimpan di tempat yang aman dan terlindungi. Bahan berbahaya, beracun dan mudah meledak seperti narkotika, psikotropika obat-obatan dan zat-zat yang berpotensi menimbulkan risiko penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan disimpan di tempat yang aman dan terlindungi.
7. Bahan mentah yang disimpan di luar ruangan harus dalam wadah yang sesuai. Mengidentifikasi label harus tetap terbaca dan wadah harus dibersihkan sebelumnya pembukaan untuk mencegah kontaminasi.
8. Semua bahan yang masuk harus diperiksa untuk memastikan pengirimannya sesuai dengan pesanan yang dibuat.
9. Bahan mentah yang ditolak harus diidentifikasi dan dikendalikan di bawah sistem karantina dirancang untuk mencegah penggunaannya dalam operasi manufaktur atau pemrosesan yang mana mereka tidak cocok.
10. Perubahan sumber pasokan bahan baku penting harus disalurkan prosedur pengendalian perubahan.

Selain persyaratan komprehensif, bahan aktif farmasi (BAF) yang diproduksi melalui sintesis kimia organik. Berbagai komponen, termasuk sisa pelarut, sejumlah kecil komponen anorganik, dan organik dapat dihasilkan selama proses tersebut. Komponen komponen yang tersisa dalam BAF akhir dianggap sebagai pengotor

(impurities). Karena itu identifikasi, kuantifikasi, dan pengendalian pengotor dalam bahan obat dan produk obat merupakan suatu hal yang penting dalam pemilihan bahan baku. pengotor (impurities) dianggap memenuhi persyaratan apabila memenuhi salah satu atau lebih persyaratan berikut (Prabu& Suriyaprakash, 2010):

1. Tidak melebihi persyaratan yang sudah disetujui FDA untuk produk yang dikonsumsi manusia.
2. Tingkat pengamatan dan kriteria sesuai dengan literatur ilmiah
3. Tidak melebihi sesuai evaluasi pada kajian genotoksisitas.

Bahan baku yang dipasok oleh pabrikan, harus menyertai sertifikat analisis untuk menjamin dan memvalidasi mutu dari bahan baku yang akan digunakan, sertifikat harus berisikan informasi identifikasi (nama dan alamat) pemasok, pernyataan kualifikasi, nama bahan yang diuji, nomor batch yang diuji, spesifikasi dan metode yang digunakan, hasil tes yang diperoleh dan tanggal pengujian.

4.4 Pengujian Bahan Baku

Pengujian bahan baku memastikan bahwa bahan baku yang digunakan masuk produk farmasi sesuai dengan tujuan penggunaannya. Melakukan analisa bahan baku dengan menggunakan uji yang sesuai metode dan berhasil memenuhi spesifikasi yang diinginkan. Sebelum bentuk sediaan farmasi jadi diproduksi, identitas, kemurnian, dan kualitas bahan baku harus diperhatikan ditetapkan dengan menggunakan metode pengujian yang sesuai.

4.4.1 Pengambilan sampel bahan awal

Pengujian bahan awal harus dilakukan dengan menggunakan sampel dikumpulkan sesuai dengan prosedur yang tepat. Jika bahan kiriman dapat dianggap seragam, maka sampel dapat diambil dari bagian mana pun dari kiriman. Namun, jika bahannya tidak seragam secara fisik, mungkin ada alat pengambilan sampel khusus diperlukan untuk menarik sebagian material secara penampang. Kalau tidak, jika berlaku, prosedur yang divalidasi

dapat diikuti mengembalikan keseragaman bahan sebelum pengambilan sampel, berdasarkan informasi mengenai penanganan dan pembuatan.

Intervensi tidak boleh dilakukan tanpa pengetahuan yang memadai sifat-sifat isi dan diskusi yang sesuai dengan penerima barang. Semua produk alami yang diolah sebagian, baik hewani, herbal (kering tanaman dan bagian-bagiannya) dan mineral, harus diperlakukan secara intrinsik tidak seragam.

4.4.2 Pengambilan sampel produk antara

Produk antara dan produk farmasi yang dipasok dalam jumlah besar mungkin perlu diperiksa. Ini termasuk obat cair dan semi padat produk, padatan bubuk atau butiran diangkut dalam jumlah besar dan dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut atau untuk langsung pengemasan ke dalam wadah akhir, dan bentuk sediaan satuan (tablet, kapsul) dipasok dalam jumlah besar yang dimaksudkan untuk dikemas ulang ke dalam wadah yang lebih kecil. Terdapat risiko pemisahan material curah selama pengangkutan dan ini harus diperhitungkan saat mengambil sampel rencana. Produk semacam ini dapat diasumsikan seragam jika proses pengangkutannya telah disahkan, dengan ketentuan:

1. Diberi label dengan nama pabrikan dan satu batch nomor;
2. Telah diproduksi sesuai dengan gmp; dan
3. Dilengkapi dengan sertifikat, yang diterbitkan di negara asal, menurut skema sertifikasi WHO tentang kualitas produk farmasi yang bergerak dalam perdagangan internasional. Dalam keadaan ini pengumpulan satu sampel saja sudah cukup untuk analisis yang dimaksudkan sudah memadai.

4.4.3 Pengambilan sampel produk jadi

Mutu produk farmasi jadi sering kali perlu diperhatikan diverifikasi pada saat impor atau pembeliannya. Yang diperlukan pengambilan sampel harus dilakukan dengan menggunakan metode yang tepat dan dengan sehubungan dengan dugaan keseragaman. Pengiriman tunggal suatu produk dari satu produsen dan diberi label dengan nomor *batch* tunggal dapat diasumsikan seragam.

Ukuran minimum sampel akan ditentukan oleh persyaratan prosedur analitis yang akan digunakan untuk menguji produk. Pengujian bentuk sediaan satuan untuk keseragaman berat, volume atau isi dapat memerlukan sejumlah besar unit, begitu pula pengujian untuk sterilitas. Tergantung pada jenis bahan, ukurannya pengiriman dan cara pengemasan bahan, satu unit diambil sampelnya dapat dianggap sebagai wadah pengangkutan.

Pengambilan sampel dan pengujian dapat disesuaikan menurut pengalaman dengan sumber spesifik (misalnya produsen atau pemasok) produk. Jika kiriman terdiri dari satu *batch* yang sangat besar, atau jika diperoleh dalam jumlah yang sedikit dengan produk yang akan dijadikan sampel, lakukan dua analisis independen. Dua independen sampel akhir kemudian harus diambil dari unit pengambilan sampel yang berbeda. Sebaliknya bila suatu kiriman terdiri dari dua atau tiga batch dari pabrikan yang sama, satu sampel diambil darinya setiap batch mungkin cukup, asalkan pengalaman terdokumentasi yang baik sebelumnya telah diperoleh dengan produk dan produsen, dan ada bukti tanggal kadaluwarsanya, atau lainnya informasi, bahwa batch tersebut diproduksi sekitar waktu yang sama.

4.5 Kualifikasi Pemasok Bahan Baku

Menurut Surat Edaran BPOM No. 5 Tahun 2023 mengenai kualifikasi pemasok bahan baku bertujuan untuk menjaga keamanan, khasiat serta mutu bahan baku obat sepanjang pendistribusian sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan, serta meminimalkan resiko bahan baku palsu dalam pendistribusian resmi.

4.5.1 Kriteria Pemasok Bahan Baku

Dalam pemilihan pemasok bahan baku ada kriteria yang harus dipenuhi, selain produsen obat dan pedagang besar farmasi (PBF) bahan obat yang memperoleh bahan baku obat dari pemasok yang sudah memiliki izin sesuai dengan peraturan, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan, antara lain :

1. Memenuhi ketentuan perizinan sebagai distributor resmi

2. Memiliki manajemen dan struktur organisasi yang jelas, termasuk sistem pengendalian operasional seperti pelaporan, pengendalian mutu dan personil yang kompeten
3. Menyediakan bukti bahan baku yang disediakan sesuai dengan standar dan peraturan
4. Memiliki fasilitas dan kapasitas pemasok yang memadai
5. Memiliki kemampuan dalam pengendalian distribusi
6. Menyediakan informasi berkaitan dengan aspek keamanan terhadap keaslian bahan obat
7. Memiliki sistem mutu
8. Memiliki reputasi yang baik dalam regulasi, mutu barang yang disediakan, mutu operasional layanan.

4.5.2 Faktor Resiko dalam Pemilihan Bahan Baku Obat

Dalam pemilihan bahan baku obat, terdapat faktor resiko yang dapat diidentifikasi berdasarkan jenis dan kegunaan bahan obat tersebut, diantaranya :

1. Potensi terjadinya kontaminasi penginfeksi (seperti virus, bakteri, pirogen dan lainnya)
2. Potensi dari pengotor yang berasal dari bahan mentah, atau berasal dari proses yang terbawa dari sisa pelarut dan katalis
3. Jaminan kesterilan suatu bahan obat yang diklaim untuk obat steril
4. Potensi pengotor yang dapat terjadi dari kontaminasi silang akibat ketebatasan fasilitas dalam pembuatan
5. Pengendalian lingkungan dalam penyimpanan, pengiriman, khususnya pada kondisi bahan baku obat dalam rantai dingin
6. Kompleksitas rantai pemasok
7. Stabilitas eksipien
8. Integritas kemasan

Selain dari faktor resiko tersebut juga perlu diperhatikan saat pemilihan pemasok bahan baku yang menawarkan bahan baku yang rawan terhadap pemalsuan, penawaran bahan obat dalam

jumlah besar disaat terjadi kelangkaan bahan baku, serta harga yang tidak wajar.

Berdasarkan *Drug Office of Departement Health*, terdapat contoh klasifikasi resiko pemasok, antara lain:

Tabel 4.1. Klasifikasi resiko pemasok

Klasifikasi Pemasok	Contoh Pemasok
Kategori 1 (Resiko Tinggi/ <i>Highest Risk</i>)	• Produsen bahan baku steril dan dengan masalah stabilitas • Produsen zat aktif dengan regulasi GMP yang tidak baik • Distributor yang memiliki produsen kompleks
Kategori 2 (Resiko Sedang/ <i>Moderate Risk</i>)	• Produsen bahan baku dalam sediaan non-steril • Distributor yang menggunakan manajemen rantai dingin
Kategori 3 (Resiko Rendah/ <i>Lowest Risk</i>)	Produsen eksipien yang diproduksi di <i>dedicated site</i>

Sumber : Kadir&Sopyan, 2020

4.5.3 Validasi Pemasok

Beberapa aspek yang harus dipertimbangkan antara lain :

1. Sifat dan status produsen dan pemasok serta kesesuaian dengan GMP
2. Sistem penjaminan mutu dari produsen bahan awal
3. Pengendalian kondisi produksi bahan awal
4. Sifat bahan awal dan produk obat yang akan digunakan

DAFTAR PUSTAKA

- Alfaridz, F. and Musfiroh, I., 2020. Interaksi Antara Zat Aktif dan Eksiipien dalam Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 5(1), pp.23-31.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2023. Kualifikasi Pemasok Bahan Obat. Nomor 5. Indonesia
- Kadir, M.F. and Sopyan, I., 2020. Kualifikasi Pemasok Bahan Baku yang Digunakan pada Industri Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 5(2), pp.73-81.
- Kartika, A.N., 2023. Upaya Kemandirian Bahan Baku Obat Dalam Pengembangan Industri Farmasi Di Indonesia. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia*, 10(1), pp.21-32.
- Indonesia, P.R., 2009. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian.
- Patel, K.T. and Chotai, N.P., 2012. " Material Management For Active Pharmaceutical Ingredients"-Comprehensive Gmp Requirement And Approach For Compliance. *Pharma Science Monitor*, 3(2).
- Prabu, S.L. and Suriyaprakash, T.N.K., 2010. Impurities and its importance in pharmacy. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 3(2), pp.66-71.
- Prakoso, Y. and Gozali, D., 2020. Bahan Baku (Raw Material) Serta Cara Penyimpanannya di Farmasi. *Farmaka*, 18(1), pp.155-161.

BAB 5

STABILITAS PRODUK

Oleh Ine Suharyani

5.1 Pendahuluan

Produk farmasi memiliki kecenderungan untuk terdegradasi, karena sediaan farmasi merupakan sistem yang kompleks yang tidak hanya terdiri dari zat aktif saja tetapi juga berbagai eksipien. Zat aktif maupun eksipien berkontribusi terhadap degradasi obat selama penyimpanan, yang mmempengaruhi stabilitas produk selama penyimpanan. Stabilitas obat merupakan kemampuan suatu sediaan farmasi untuk menjaga karakteristik fisik, kimia, terapeutik dan mikrobiologi selama penyimpanan dan ketika digunakan oleh pasien(Yoshioka, 2002; Barnes, 2007).



5.2 Stabilitas Sediaan Farmasi

Kecenderungan suatu zat untuk terdegradasi menyebabkan sediaan farmasi akan rusak selama penyimpanan. *Shelf life* merupakan waktu penyimpanan ketika obat masih memenuhi syarat kimia, fisika dan mikrobiologi, jika disimpan pada kondisi yang tepat. Waktu kadaluwarsa yang tertera pada kemasan merupakan waktu akhir masa penyimpanan, dimana setelah tanggal tersebut obat tidak dapat digunakan lagi (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

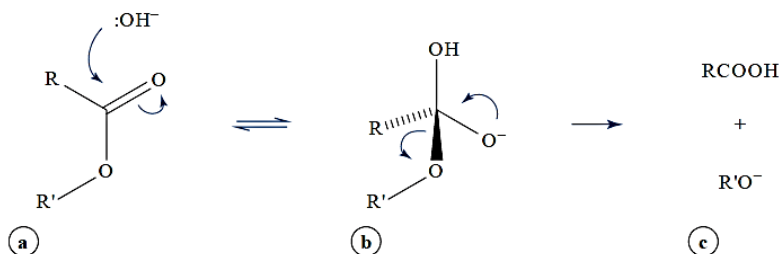
5.2.1 Stabilitas Kimia

Degradasi obat secara kimia merupakan salah satu faktor penting yang membatasi shelf life/waktu simpan. Konsentrasi zat aktif sampai 90% merupakan batas maksimum penurunan konsentrasi obat yang dapat diterima selama penyimpanan. Konsentrasi zat aktif bisa saja ditambahkan sampai 110% agar waktu simpan bertambah. Metode ini disebut overage, dan hanya diperbolehkan untuk obat-obat yang tidak kritis dan produk hasil penguraian tidak toksik, seperti vitamin. Tetapi, bagaimanapun juga secara alami seiring waktu, obat terurai menjadi produk yang toksik, misalnya flusitosin suatu antijamur terurai menjadi fluorourasil yang bersifat sitotoksik (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

Reaksi penguraian obat secara kimia, terbagi menjadi berbagai tipe, yaitu:

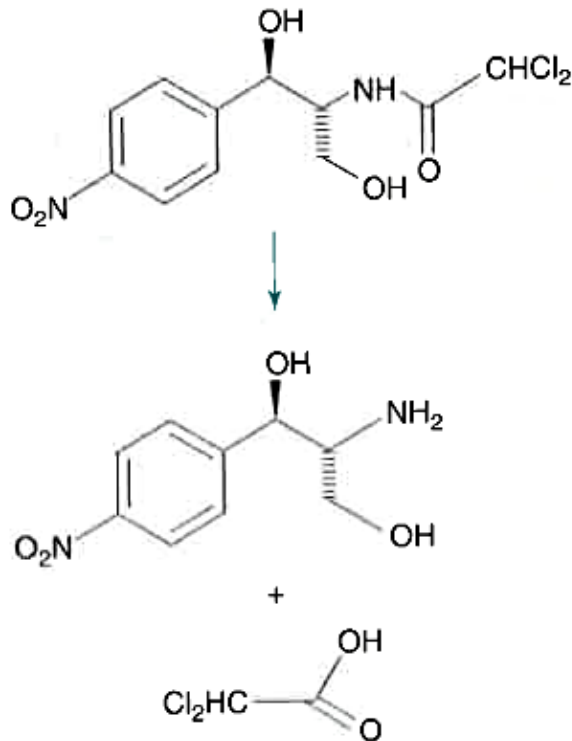
1. Hidrolisis

Hidrolisis merupakan reaksi pemecahan ikatan molekular melalui reaksi dengan air. Air, baik sebagai penyusun komposisi obat maupun sebagai kontaminan, merupakan penyebab utama terjadinya reaksi hidrolisis. Reaksi hidrolisis ini sering terjadi pada turunan asam karboksilat, misalnya suatu ester yang akan terurai menjadi asam karboksilat dan alkohol (gambar 5.1) (Barnes, 2007; Murdan, 2013).



Gambar 5.1. Hidrolisis yang dikatalisis basa
(Barnes, 2007; Murdan, 2013)

Salah satu contoh hidrolisis adalah reaksi penguraian kloramfenikol menjadi 2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diol dan asam dikloroasetat (gambar 5.2) (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

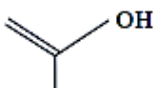
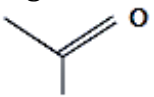
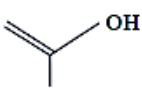
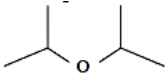
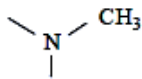
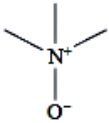
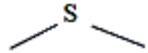
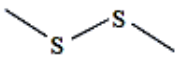


Gambar 5.2. Reaksi hidrolisis kloramfenikol menjadi 2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diol dan asam dikloroasetat (Barnes, 2007; Murdan, 2013)

2. Oksidasi

Reaksi oksidasi ditandai dengan peningkatan jumlah ikatan karbon-oksigen atau penurunan jumlah ikatan karbon-hidrogen. Reaksi ini sering terjadi pada beberapa vegetable oil, yang digunakan sebagai pembawa maupun emolien dalam sediaan emulsi dan krim. Beberapa contoh reaksi oksidasi dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Produk hasil oksidasi dari beberapa gugus fungsi

Gugus yang teroksidasi	fungsi	Produk oksidasi	Contoh obat
Fenolik katekol 	OH,	Gugus karbonil 	Propofol, epinefrin dan katekolamin
Fenolik 	OH	Dimer 	Morfin
Amina 		N-oksida 	Morfin
Tioeter 		S-oksida 	Prometazin, fenotiazin
Tiol 	SH	Disulfida 	Captopril, 6-Merkaptopurin

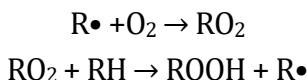
(Barnes, 2007; Murdan, 2013)

Reaksi oksidasi yang terjadi pada suhu kamar dan melibatkan oksigen secara molekular disebut autooksidasi. Reaksi ini biasanya terjadi karena adanya radikal bebas. Reaksi oksidasi oleh radikal bebas terjadi dalam 3 tahap yaitu fase inisiasi, fase propagasi dan fase terminasi (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

Fase inisiasi dapat dipicu oleh cahaya maupun logam berat. Pada fase ini, terbentuk radikal bebas dengan konsentrasi rendah (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

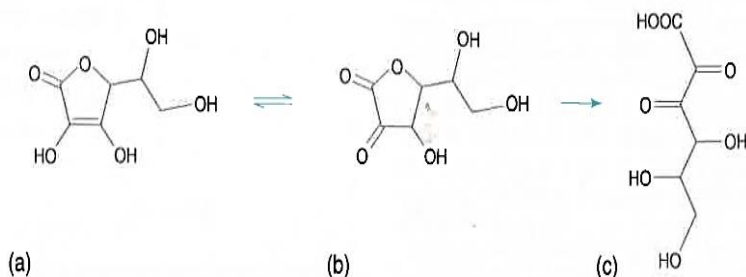


Pada fase propagasi, reaksi berlangsung cepat dan konsentrasi radikal bebas meningkat drastis. Oksigen bereaksi membentuk hidroperoksida (ROOH), yang pada reaksi selanjutnya akan menghasilkan produk oksidasi yang stabil (Barnes, 2007; Murdan, 2013).



Pada fase terminasi, ketersediaan oksigen berkurang, laju reaksi menurun dan radikal bebas membentuk produk akhir yang tidak reaktif (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

Oksidasi beberapa obat dalam sediaan larutan berlangsung cepat pada suhu kamar. Asam askorbat teroksidasi dengan cepat membentuk asam dehidroaskorbat (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

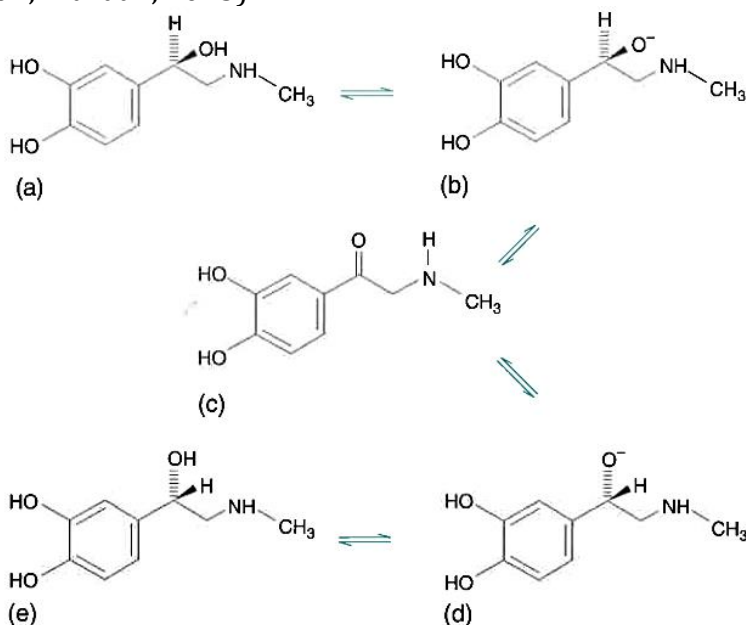


Gambar 5.3. Reaksi oksidasi asam askorbat (a) menjadi asam dehidroaskorbat (b) dan selanjutnya sebagian terhidrolisis menjadi asam diketoglukonat (Murdan, 2013)

3. Perubahan isomerik

Isomer yang berbeda dalam suatu obat memiliki aktivitas farmakologi dan toksisitas yang berbeda, sehingga perubahan porsi isomer selama penyimpanan sangat penting. Konversi suatu molekul aktif optis dengan satu atom kiral dengan cerminannya disebut rasemisasi. Epinefrin, yang rentan terhadap oksidasi, selanjutnya akan mengalami rasemisasi. Reaksi ini dikatalisis oleh basa, membentuk anion alkoholat,

yang secara reversibel membentuk karbonil yang tidak memiliki atom kiral (gambar 5.4). Regenerasi anion alkohol dalam bentuk isomer lainnya mungkin terjadi. Isomer R-epinefrin memiliki aktivitas farmakologi yang besar dibandingkan dengan isomer S-nya, sehingga perubahan ini mempengaruhi potensi epinefrin dalam sediaan cair (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

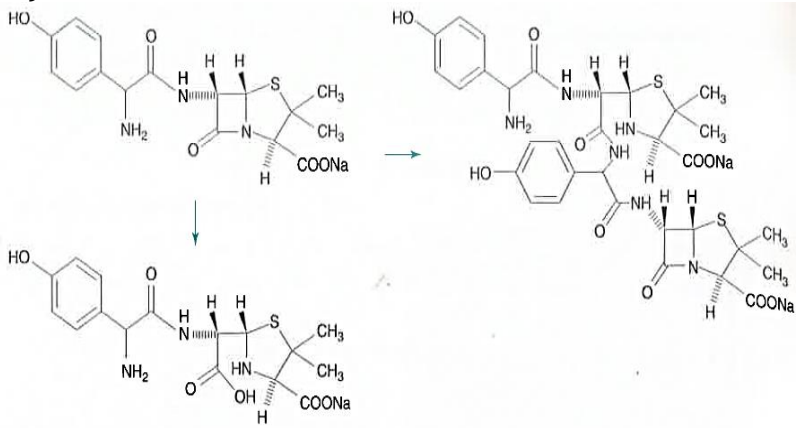


Gambar 5.4. R-epinefrin (a) terjadi konversi menjadi suatu ion alkoholat dengan konfigurasi R (b) kemudian menjadi suatu karbonil sebagai produk antara (c). Molekulnya akan kembali ke dalam konfigurasi R (b) atau menjadi ion alkoholat dengan konfigurasi S membentuk S-epinefrin (d) (Barnes, 2007; Murdan, 2013)

4. Dimerisasi dan polimerisasi

Suatu molekul obat bereaksi dengan molekul obat yang sama membentuk suatu dimer atau polimer, disebut dimerisasi atau polimerisasi. Amoksisilin, suatu antibiotik β -laktam, ketika cincin β -laktam terhidrolisis, selanjutnya dapat mengalami dimerisasi melalui serangan nukleofilik β -laktam

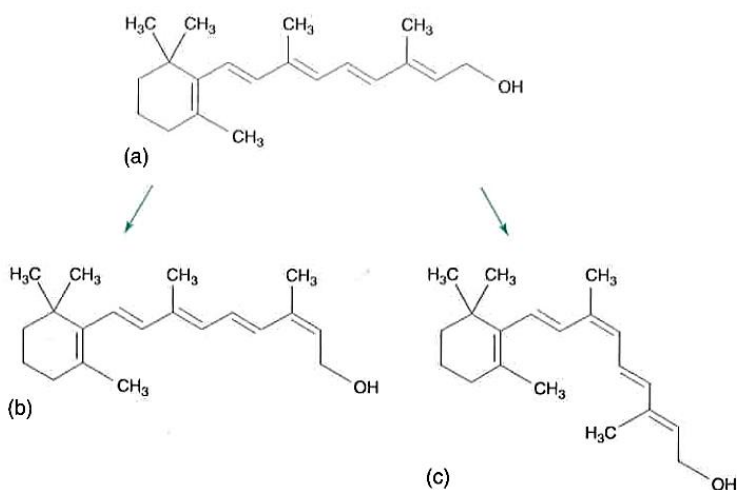
oleh gugus amino (gambar 5.3) (Barnes, 2007; Murdan, 2013).



Gambar 5.5. Penguraian amoksisilin melalui hidrolisis cincin β -laktam yang dilanjutkan dengan dimerisasi (Barnes, 2007; Murdan, 2013)

5. Fotodegradasi

Molekul yang dapat mengabsorpsi panjang gelombang dari cahaya matahari atau sumber cahaya buatan dapat terinduksi fotolisis. Panjang gelombang 300-400 nm paling banyak menyebabkan fotodegradasi. Kebanyakan reaksi fotolisis melibatkan mekanisme oksidasi, walaupun mekanisme lainnya dapat terjadi. Fotodegradasi retinol, juga menyebabkan terbentuknya isomer cis, sehingga isomerisasi ikatan rangkap pada posisi 9 dapat terjadi. Reaksi degradasi ini juga terjadi pada posisi 13, namun tanpa adanya cahaya (Barnes, 2007; Murdan, 2013).



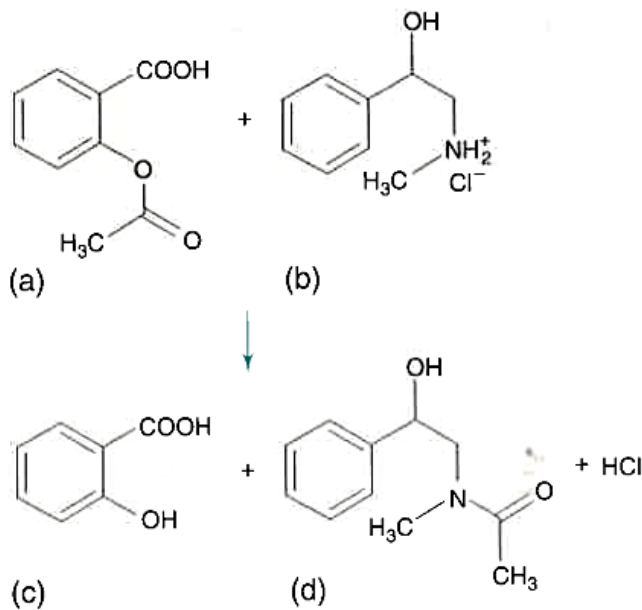
Gambar 5.6. Trans-retinol (a) membentuk 13-cis-retinol ketika terjadi degradasi termal (b) dan membentuk 9-cis-retinol ketika terjadi fotodegradasi (Barnes, 2007; Murdan, 2013)

6. Konformasi protein

Efek terapeutik suatu obat dengan basis protein tergantung dari struktur 3-dimensi molekul obat tersebut. Perubahan ini dapat terjadi selama penyimpanan atau larutan protein membeku sehingga terjadi penurunan efikasi (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

7. Inkompabilitas kimiawi

Degradasi obat dapat terjadi melalui reaksi dengan molekul obat maupun eksipien lainnya dalam suatu sediaan farmasi. Paraben dapat mengalami reaksi transesterifikasi dengan gula dan gula alkohol. Misalnya metil hidroksibenzoat bereaksi dengan sorbitol membentuk ester sorbitol hidroksibenzoat. Reaksi lainnya adalah transasetilasi aspirin dan fenilefrin hidroklorida dalam suatu sediaan tablet menyebabkan pemindahan gugus asetil ke dalam molekul fenilefrin (Barnes, 2007; Murdan, 2013).



Gambar 5.7. Transesterifikasi aspirin (a) dengan fenilefrin hidroklorida (b) membentuk asam salisilat (c) dan N-asetil-fenilefrin (d). (Barnes, 2007; Murdan, 2013)

5.2.2 Stabilitas Fisika

Molekul obat atau eksipien lain dalam formulasi dapat terabsorpsi ke permukaan kontainer atau penutup yang berbahan karet atau plastik. Istilah absorpsi dan adsorpsi digabungkan menjadi “sorpsi”. Molekul non-polar rentan ter-sorpsi ke dalam plastik atau karet, contohnya diazepam dalam larutan injeksi berkurang konsentrasinya karena terjadi kontak dengan kemasan berbahan plastik. Hal yang sama terjadi pada beberapa pengawet antimikroba yang menjadi masalah pada sediaan injeksi. Beberapa masalah stabilitas fisik sediaan obat dapat dilihat pada tabel berikut (Barnes, 2007; Murdan, 2013):

Tabel 5.2. Masalah kestabilan pada berbagai bentuk sediaan farmasi

Bentuk sediaan	Instabilitas sediaan	Efek pada sediaan
Semua sediaan cair	Sorpsi obat ke dalam penutup Ekstraksi bahan kemasan ke dalam larutan obat Bayangan partikel pada pengemas berbahan kaca Evaporasi kloroform (biasanya digunakan sebagai pengawet antimikroba)	Kehilangan obat Terjadinya toksisitas Perubahan pH larutan Penampilan kurang baik Berbahaya bagi pasien Kontaminasi mikroba
Larutan	Pengendapan atau degradasi produk	Penampilan kurang baik Kehilangan efikasi
Suspensi	Caking <i>Particle growth</i>	Dosis yang diberikan tidak akurat Penampilan kurang baik
Emulsi	Creaming Penurunan viskositas	Penampilan kurang baik Produk tidak homogen Meningkatkan resiko creaming dan cracking Tidak nyaman ketika digunakan
Ointment	Pemisahan cairan ke permukaan	Penampilan kurang baik
Sediaan padat	Perubahan polimorf Perubahan waktu hancur Perubahan kekerasan tablet Rusaknya salut tablet	Menurunkan laju disolusi Mempengaruhi disolusi obat Perubahan waktu hancur tablet Penampilan kurang

Bentuk sediaan	Instabilitas sediaan	Efek pada sediaan
	Evaporasi gliseril trinitrat (nitrogliserin)	baik Kehilangan perlindungan terhadap lambung tablet asam Kehilangan obat
Inhalasi dan aerosol	Perubahan distribusi ukuran partikel dari dosis yang disemprotkan	Mengurangi efek terapeutik

(Barnes, 2007; Murdan, 2013)

Nitrogliserin dapat terevaporasi dan terserap ke dalam bahan pengemas, sehingga tablet nitrogliserin disarankan untuk dikemas dalam botol kaca dengan penutup berbahan alumunium. Istilah ekstraksi dimaksudkan untuk pelepasan material bahan pengemas ke dalam larutan obat di dalamnya. Paclitaxel injeksi tidak dapat ditambahkan ke dalam cairan infus yang dikemas dengan bahan PVC (*polivynil chloride*) karena bahan ini mengandung DEHP (*diethylhexylphalate*) yang dapat terekstraksi ke dalam cairan obat yang mengandung paclitaxel, sehingga disarankan untuk memilih infus yang dikemas dengan botol kaca. Tetapi botol kaca juga dapat melepas ion hidroksil selama pemanasan ketika sterilisasi dengan oven atau otoklaf yang akan mempengaruhi pH, sehingga pemilihan metode sterilisasi dan kemasan yang cocok harus dipertimbangkan (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.2.3 Stabilitas Mikrobiologi

Adanya kontaminasi mikroba dapat membahayakan pasien, dan merupakan faktor kritis dalam stabilitas obat sejak penutupnya dibuka. Sediaan injeksi harus segera digunakan ketika kemasan penutupnya dibuka untuk menghindari kontaminasi mikroba (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3 Stabilisasi Sediaan Farmasi

Sediaan farmasi harus diproduksi dan disimpan pada kondisi yang meminimalisasi degradasi. Beberapa faktor yang mempengaruhi laju degradasi obat diantaranya suhu, pelarut, katalisis asam dan basa, kekuatan ion, cahaya, serta oksigen (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3.1 Temperatur

Laju degradasi suatu sediaan dipengaruhi oleh temperatur. Obat yang tidak stabil pada suhu kamar dapat disimpan di dalam refrigerator dengan suhu 2-8⁰C atau freezer dengan suhu kurang dari -15⁰C. Namun freezer tidak dapat digunakan untuk menyimpan obat-obat berbasis protein dan vaksin (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3.2 Pelarut

Mengganti air sebagai pelarut merupakan salah satu pilihan untuk menghindari terjadinya hidrolisis. Konstanta dielektrik suatu pelarut berhubungan dengan polaritasnya, semakin polar suatu pelarut, konstanta dielektriknya makin tinggi. Konstanta dielektrik mempengaruhi laju reaksi suatu gugus fungsi yang bermuatan. Selain mengganti air dengan pelarut lain, pengeringan sediaan dengan metode kering-beku (*freeze-dried*) dapat dilakukan untuk pembuatan sediaan obat yang tidak stabil terhadap hidrolisis. Sediaan ini akan direkonstitusi dengan akua pro injeksi ketika akan diberikan pada pasien, misalnya injeksi penisilin, dan beberapa vaksin. Selain itu, pembuatan sediaan dalam bentuk suspensi merupakan salah satu cara untuk melindungi zat aktif dengan partikel yang tak larut (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3.3 Katalisis asam dan basa

Katalis merupakan suatu zat yang dapat mempercepat laju reaksi tanpa habis bereaksi. Hidrolisis sering dikatalisis oleh ion hidroksil (H_3O^+), sehingga pH merupakan faktor kritis dalam stabilitas obat. Suatu asam dapat dikatalisis oleh ion hidrogen, dan basa dikatalisis oleh ion hidroksil. Suatu produk obat harus dijaga

pada rentang pH tertentu untuk mempertahankan stabilitasnya, misalnya dengan penambahan larutan dapar. Dapar yang digunakan dipilih dengan hati-hati, karena beberapa obat tidak stabil pada dapar tertentu, misalnya kloramfenikol tidak dapat didapar dengan dapar asetat dan fosfat karena menyebabkan hidrolisis, sehingga untuk tetes mata kloramfenikol digunakan dapar borat untuk menjaga stabilitas pH (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3.4 Kekuatan ion

Kekuatan ion berkaitan dengan konsentrasi ion dalam suatu medium. Perubahan kekuatan ion melalui penambahan elektrolit mempengaruhi laju degradasi. Penelitian mengenai pengaruh penambahan berbagai jenis dapar sangat diperlukan untuk meyakinkan bahwa dapar-dapar tersebut tidak mempengaruhi laju degradasi suatu sediaan (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3.5 Cahaya

Kemasan obat dipilih untuk melindungi produk terhadap cahaya. Warna-warna tertentu dipilih berdasarkan kemampuannya untuk ditembus oleh cahaya ultraviolet. Botol buram (opaque) dipilih untuk mencegah penetrasi cahaya ultraviolet ke dalam sediaan (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.3.6 Oksigen

Pada proses pengisian ampul dengan cairan injeksi, terdapat 2 jarum, jarum pertama untuk mengalirkan larutan sediaan, dan jarum ke-2 untuk mengalirkan gas N_2 . Aliran gas inert seperti N_2 yang dilakukan sebelum penutupan ampul, bertujuan untuk mengganti oksigen pada produk sehingga mencegah oksidasi (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

Reaksi oksidasi juga dapat disebabkan oleh pH yang tinggi, sehingga beberapa sediaan harus dijaga pada pH rendah. Ion logam berat seperti Cu^{2+} dan Fe^{3+} dapat mengkatalisis reaksi oksidasi, sehingga ditambahkan etilendiamin tetraasetat (EDTA) atau asam sitrat sebagai pengkelat yang mengikat ion ini sehingga reaksi

oksidasi dapat dicegah. Zat pengkelat dapat dikombinasikan dengan antioksidan, untuk mengikat oksigen maupun mengakhiri reaksi oksidasi. Antioksidan yang dapat digunakan contohnya natrium metabisulfat dan asam askorbat untuk sediaan berair, atau askorbat palmitat, *butylated hydroxytoluene* dan α -tokoferol untuk formulasi dengan basis minyak/lemak (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.4 Uji Stabilitas

Uji stabilitas bertujuan untuk mengetahui masa simpan suatu sediaan obat (kadaluwarsa obat). Studi stabilitas obat dilakukan lebih dini pada proses pengembangan formula. Uji stabilitas dapat dilakukan secara dipercepat maupun pada suhu kamar.

5.4.1 Uji stabilitas dipercepat (*Accelerated stability testing*) Asesmen preformulasi

Pada tahap awal pengembangan obat baru, asesmen kualitas dilakukan untuk mengetahui degradasi obat karena hidrolisis, oksidasi dan cahaya. Penurunan obat karena hidrolisis diuji dengan memanaskan sediaan dalam air, asam encer dan basa encer. Pengujian oksidasi dilakukan dengan memanaskan sediaan dengan dan tanpa adanya oksigen. Stabilitas terhadap pH dilakukan dengan cara memanaskan obat dalam berbagai wadah dengan rentang pH tertentu (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013).

Prediksi waktu kadaluwarsa

Penentuan waktu kadaluwarsa perlu dilakukan untuk mendapatkan waktu penyimpanan obat pada kondisi penyimpanan yang sebenarnya. Persamaan Arrhenius digunakan untuk menentukan waktu simpan/kadaluwarsa pada waktu sebenarnya yang diekstrapolasikan dari data pada uji pada suhu tinggi (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013):

$$k = Ae^{-E_a/RT} \dots\dots\dots (1)$$

$$\ln k = \ln A - \left(\frac{E_a}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) \dots\dots\dots (2)$$

Laju reaksi dihitung pada masing-masing temperatur, lalu dibuat grafik plot $\ln$ konsentrasi akhir/konsentrasi awal terhadap waktu sehingga didapatkan k untuk masing-masing suhu, setelah itu $\log k$ tiap masing-masing suhu diplotkan terhadap $1/T$ sehingga diperoleh persamaan garis linier. Hitung E_a , dan A , lalu hitung k untuk suhu kamar (25°C). K untuk suhu kamar disubstitusikan pada persamaan T_{90} , yaitu (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013):

$$T_{90} = \frac{0,105}{k_{25}} \dots\dots\dots (3)$$

Cycling Test

Cycling test dilakukan pada temperatur tinggi dan rendah. Metode ini dilakukan pada freezing dan thawing yg berulang dalam beberapa siklus, dan sering digunakan untuk sediaan cair. Metode ini didesain untuk mempercepat penurunan sifat fisik sediaan cair. Fluktuasi temperatur dapat menyebabkan pertumbuhan partikel dalam suspensi, cracking emulsidan pengendapan obat yang terlarut dalam sediaan cair (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

Uji fotostabilitas

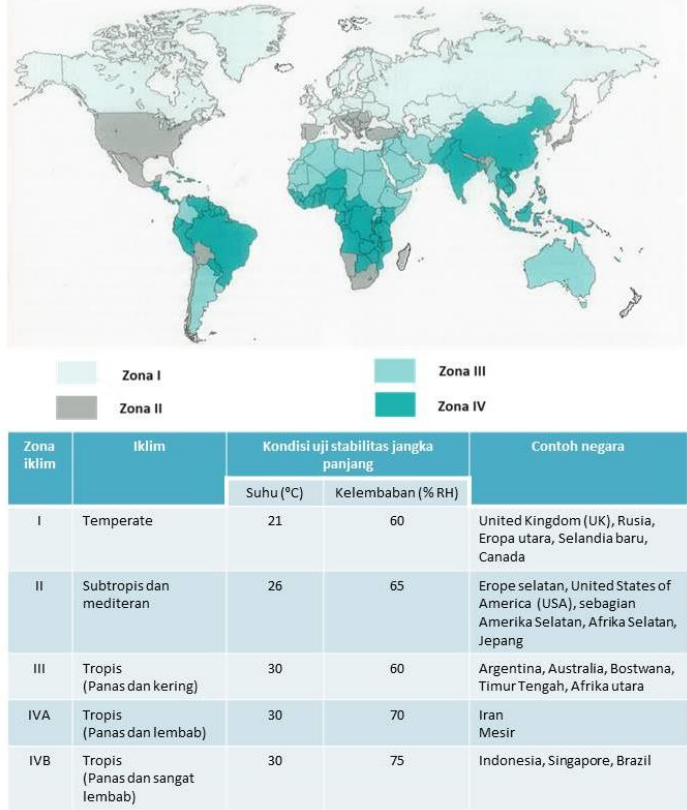
Studi ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh cahaya terhadap sediaan obat. Uji dilakukan dengan cara mengekspos sediaan dengan lampu fluoresein artifisial, yang akan memancarkan sinar uv dan visibel untuk menstimulasi secara tidak langsung. Uji ini dilakukan dengan menggunakan kabinet dengan temperatur yang terkontrol pada 25°C . Pada awal uji, zat obat murni disebar dalam wadah yang berdinding pendek, dan diekspos di bawah lampu. Pada periode tertentu, sampel dianalisis secara kimia untuk mengetahui tingkat degradasinya. Ketika konsentrasi obat menurun setelah diekspos sinar lampu, maka obat tersebut bersifat fotosensitif, dan produk yang mengandung obat tersebut harus dikemas dalam wadah yang terlindung dari cahaya. Dosis cahaya pada awal uji adalah 1,2 juta lux jam, yang setara dengan cahaya indoor (Barnes, 2007; Murdan, 2013).

5.4.2 Uji stabilitas jangka panjang (*Long-term stability testing*)

Sebelum produk dipasarkan, studi stabilitas jangka panjang tetap harus dilakukan. Uji yang dilakukan meliputi konsentrasi, degradasi obat, karakteristik fisik dan uji mikrobiologi.

Zona iklim (*climatic zones*)

Umur simpan obat tidak hanya bergantung pada suhu, tetapi juga kelembaban. Suhu dan kelembaban antar negara bervariasi, sehingga pengujian stabilitas terbagi dalam empat zona iklim yang diatur dalam *International Conferemce of Harmonisation* (ICH) yang dapat dilihat pada gambar 5. 8. Ketika produk akan dipasarkan pada suatu negara maka produk tersebut harus memenuhi syarat uji stabilitas jangka panjang di negara tersebut (Yoshioka, 2002; Barnes, 2007; Murdan, 2013)



Gambar 5.8. Pembagian zona iklim uji stabilitas jangka panjang (Barnes, 2007; Murdan, 2013)

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, A. (2007) *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Third Edit. Edited by M. E. Aulton. Hungary: Harcourt Publisher Elsevier.
- Mansyur, A. R. (2020) 'Dampak COVID-19 Terhadap Dinamika Pembelajaran Di Indonesia', *Education and Learning Journal*, Vol. 1, No, pp. 113–123.
- Murdan, S. (2013) *Aultons's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Fourth Edi. Edited by M. Aulton and K. Taylor. Livingstone: Elsevier.
- Yoshioka, S. and S. V. (2002) *Stability of Drugs and Dosage Forms*. United States America: Kluwer Academic Publishers.

BAB 6

METODE PENGUJIAN FARMASETIK

Oleh Yeni Novita Sari

6.1 Pendahuluan

Pengujian farmasetik merupakan suatu uji yang dilakukan untuk memastikan suatu kualitas sediaan farmasi. Pengujian farmasetik sangat penting untuk dilakukan agar sediaan farmasi yang kita buat dapat terjamin kualitasnya dengan pengujian sifat fisika, kimia dan biologi sehingga sediaan kita aman digunakan. Sediaan farmasi terbagi menjadi tiga bagian yaitu, sediaan farmasi padat (serbuk, granul, tablet dan kapsul), setengah padat (krim, gel, salep dan pasta) dan cair (suspensi, emulsi dan eliksir).

6.2 Sediaan padat

6.2.1 Serbuk dan granul

1. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel serbuk/granul dapat diukur menggunakan sieve shaker. Sieve shaker adalah alat berupa ayakan bertingkat digunakan untuk memisahkan padatan menggunakan ayakan dengan nilai mesh yang berbeda. Ayakan dengan beraneka mesh, diletakkan bertingkat atau berurutan dari yang berukuran mesh kecil paling atas dan mesh yang besar paling bawah. Alat sieve shaker berfungsi untuk mendapatkan distribusi ukuran agregat. Alat ini berisi tumpukan ayakan yang memiliki ukuran berbeda-beda.

2. Penentuan kandungan zat aktif

Uji ini dilakukan untuk melihat kandungan zat aktif dalam sediaan, apakah sesuai dengan yang telah ditetapkan oleh literature. Kadar kandungan zat aktif menentukan berapa banyaknya zat aktif yang akan terabsorpsi oleh tubuh sehingga menimbulkan efek terapi. Uji kandungan zat aktif

ini bisa menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis atau dengan alat yang sudah ditentukan di farmakope

3. Uji Fourier Transforms infrared spectroscopy (FTIR)

Alat ini digunakan untuk melihat kompatibilitas zat aktif dan zat tambahan lainnya. Alat ini digunakan pada bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹.

4. Sifat Alir

Bulk density dan tapped densiti

Bulk density (BD) adalah berat suatu massa per satuan volume tertentu sebelum diberikan ketukan. Bulk densiti ini di ukur dengan cara menimbang sejumlah serbuk (gram) lalu di masukkan kedalam gelas ukur tertentu, catat volume pada gelas ukur

$$BD = \frac{M}{V_o}$$

Dimana :

BD : Bulk densiti
M : berat sampel
Vo : volume sampel

Tapped density (TD) adalah berat suatu massa granul/serbuk per satuan volume tertentu setelah diberikan ketukan. Tapped densiti ini di ukur dengan cara massa yang sudah diketahui volumenya diberi hentakan sebanyak 1250 kali ketukan, catat volume , setelah itu diulangi sebanyak 1250 kali ketukan lagi , catat volume . Jika selisih hentakan pertama dan kedua tidak lebih dari 2 ml, maka dipakai hasil hentakan yang ooertama

$$TD = \frac{\text{berat sampel}}{\text{volume setelah hentakan pertama}}$$

Kompresibilitas untuk serbuk/granul diukur untuk mengevaluasi bulk density dan tapped density.

$$\% \text{ kompresibilitas} = \frac{[(TD-BD) \times 100]}{TD}$$

Faktor hausner di hitung dengan persamaan berikut :

$$\text{Faktor hausner} = \frac{TD}{BD}$$

Faktor Hausner < 1,25 – sifat alirnya baik
 1,25 – sifat alirnya buruk

Tabel 6.1. sifat alir dan indeks kompresibilitas

Sifat alir	% kompresibilitas
Sangat baik	5-12
Baik	12-16
Cukup baik	18-21
Kurang baik	23-35
Sangat kurang	33-38
Sangat kurang sekali	<40

Sudut diam

Sifat alir serbuk dapat dilihat dari penentuan Sudut diam. Alat yang di gunakan untuk mengukur sudut diam biasanya adalah flow tester. Serbuk yang telah ditimbang di masukkan kedalam alat yang berbentuk corong, pastikan bagian bawah corong tertutup. Pada saat tutup corong terbuka dan serbuk telah mengalir , akan membentuk tumpukan serbuk/granul berbentuk kerucut/gunung. Ukur tinggi tumpukan serbuk (H), lalu hitung diameter rata-rata. Jika kerucut yang dihasilkan semakin datar maka sudut diamnya makin kecil. Sudut dalam antara permukaan tiang dan permukaan horizontal disebut sudut istirahat. Tan sudut diam diukur dengan tinggi (H) kerucut dan diameter alas kerucut (D).

$$\text{Tan } \theta = \frac{H}{0,5 \times D}$$

Tabel 6.2. sifat alir sudut diam

Sudut diam	Sifat alir
< 20	Sangat baik
20-30	baik
30-34	Kurang baik
>40	buruk

5. Kadar air

Uji ini untuk melihat jumlah air yang terkandung pada sampel/serbuk. Uji ini pada berperan penting agar mendapatkan kualitas tablet yang baik. Batas kadar air pada granul 2-4%. Alat yang digunakan moisture balance.

6.2.2 Tablet

1. Keseragaman bobot dan keseragaman kandungan

Uji ini dilakukan untuk memastikan keseragaman bobot tablet dalam satu betas. Tablet harus memenuhi uji keragaman bobot seperti yang tertera pada keseragaman sediaan, jika zat aktif merupakan bagian terbesar dari tablet dan jika uji keragaman bobot dianggap cukup mewakili keseragaman kandungan. Farmakope mensyaratkan bahwa tablet yang memiliki kandungan zat aktif 25 mg atau kurang, dan bobot kandungan zat aktif lebih kecil dari 25 % bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman kandungan seperti yang tertera pada keseragaman sediaan yang pengujiannya dilakukan pada tiap tablet. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara: ditentukan berat total 20 tablet dari masing-masing formulasi dan dihitung rata-ratanya. Tentukan juga berat masing-masing tablet untuk mengetahui variasi tablet dan hitung rata-ratanya.

2. Kekerasan tablet

Uji ini bisa kita sebut dengan uji kekuatan dari tablet. Dimana uji ini dilakukan untuk melihat ketahanan tablet secara menyeluruh, diukur dengan memberi tekanan terhadap tablet. Uji ini dilakukan dengan alat Harness tester menggunakan 10 tablet. Suatu tablet yang berkualitas harus keras sehingga mempunyai kekuatan tertentu agar bisa tahan terhadap berbagai guncangan pada saat proses pembuatan, pengemasan ataupun saat pendistribusian. Kekerasan tablet pada uji ini biasanya dibuat dalam satuan kg/cm^3 .

3. Kerapuhan tablet

Dengan uji ini kita dapat melihat kemampuan tablet dalam menahan pengikisan pada saat produksi, pengemasan, dan pendistribusian. Uji ini dilakukan dengan cara : timbang 20 tablet (W1) dari setiap batch, tempatkan tablet tersebut pada alat yang akan berputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Bersihkan dan timbang kembali (W2). Nilai kerapuhan tablet (F) dapat dihitung dengan:

$$F = \frac{(W1-W2)}{W1} \times 100\%$$

Uji ini dapat ditentukan, jika kehilangan yang diperbolehkan adalah < 0,8% dari berat tablet.

4. Waktu hancur

Uji ini dilakukan untuk memastikan lama hancur tablet yang telah diproduksi dengan pada masing-masing monografi. Uji ini wajib dilakukam pada evalausi tablet yang diberikan secara oral, kecuali tablet kunyah dan beberapa jenis tablet lepas-lambat. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat Disintegrasi Tester, dimana pada alat tersebut dimasukkan tablet yang akan kita uji.

5. Disolusi

Uji ini dalam industri farmasi digunakan dalam berbagai macam aplikasi seperti :

- a. Untuk membantu mengidentifikasi formula mana yang akan memberukan hasil terbaik.
- b. Untuk memastikan produk yang akan dipasarkan telah memenuhi standard.
- c. Untuk menverifikasi reproduktifitas batch ke batch.

Uji ini dapat sebagai penentuan kualitas suatu sediaan obat. Uji ini berdasarkan pada kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaanannya dalam media disolusinya. uji disolusi ada beberapa alat yaitu alat tipe keranjang, dayung, silinder kaca bolak balik, dan sel yang dapat di aliri. Pemilihan metode disolusi yang akan digunakan berdasarkan pada monografi masing-masing sediaan

6.3 Sediaan setengah padat

1. Penampilan fisik dan penentuan pH

Penampilan fisik merupakan uji yang dilakukan secara visual, yaitu bentuk, warna dan pemisahan fasa. Penentuan pH untuk sediaan semisolid menggunakan alat pH meter.

PH semipadat untuk sediaan topical yaitu antara 6,8 dan 7,5 pada 25 °C.

2. Uji daya sebar

Dengan Uji ini kita bisa melihat kecepatan penyebaran sediaan setengah padat pada kulit. Dengan kemampuan penyebaran sediaan ini dapat dilihat absorpsi dan kecepatan pelepasan zat aktif di daerah pemakaiannya. Sediaan setengah padat itu dikatakan baik jika dapat t dengan mudah, menyebar dikulit serta nyaman digunakan. Daya sebar sediaan topikal menurut literatur adalah 5 hingga 7 cm.

3. Reologi

Pengukuran viskositas dilakukan pada viskometer Brookfield dengan memilih spindel yang sesuai, kecepatan sudut (5–50 rpm) dan suhu (25 °C)

4. Kandungan obat

Uji kandungan obat pada sediaan semisolid bisa menggunakan alat spektrofotometer

5. Studi invitro

Sediaan semisolid umumnya digunakan secara topikal yang dioleskan pada kulit. Sediaan tersebut pada kulit akan melepaskan obat dari formulasinya sehingga terjadi proses absorpsi diabsorpsi pada pengaplikasian. kecepatan pelepasan obat akan sangat terpengaruh jika terjadi ketidakstabilan termodinamika dalam formulasi. Penurunan drastis viskositas formulasi akibat pemisahan fasa krim dapat menyebabkan pelepasan obat secara cepat sehubungan dengan dumping dosis. Oleh karena itu, pengujian pelepasan in sangat baik untuk menguji kinerja produk, stabilitas, variabilitas batch-ke-batch, dan pengaruh perubahan komposisi .

Pengujian pelepasan in vitro umumnya dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi Franz. Pada prinsipnya,

pengujian pelepasan *in vitro* melibatkan pemisahan formulasi dari cairan penerima menggunakan membran nonbiologis yang mengontrol kecepatan. Umumnya, membran penyaring akan digunakan sehingga laju pelepasan obat dari formulasi hanya ditentukan oleh kualitas produk. Laju pelepasan obat dari formulasi ditentukan melalui pengambilan sampel dan analisis kuantitatif cairan penerima pada titik waktu yang berbeda. Studi difusi bentuk sediaan semipadat dilakukan dalam sel difusi pada suhu 37 ± 1 °C menggunakan 100 ml buffer fosfat (pH 6,8) sebagai media difusi. Sampel sebanyak 1 g diaplikasikan pada membran selofan dan 5 ml masing-masing sampel disebarkan dalam media difusi ditarik pada interval waktu yang konstan 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 jam, dan media difusi dengan volume yang sama diganti dengan media difusi segar.

6. Studi kompatibilitas menggunakan FT-IR

FTIR (Fourier Transform Infra Red) adalah metode efektif untuk mengidentifikasi senyawa murni dan *studi kompatibilitas* antara bahan aktif farmasi dan eksipien. Interaksi fisikokimia antara zat aktif dan eksipien dapat mempengaruhi sifat kimia, stabilitas dan bioavailabilitas bahan tersebut, sehingga berakibat pada khasiat dan keamanan terapeutiknya. Interaksi antara obat dan eksipien diamati untuk setiap pergeseran puncak obat dalam spektrum campuran fisik obat. FT-IR dan spektrumnya dicatat pada kisaran 4000–400/cm.

7. Uji stabilitas

Uji stabilitas merupakan faktor penting dalam penjaminan mutu suatu sediaan. Uji ini bertujuan untuk memastikan jika sediaan obat tidak mengalami penurunan kadar selama penyimpanan, dan memastikan tidak terjadi perubahan warna, bau, bentuk dan terjadinya cemaran mikroba. Uji stabilitas sediaan setengah padat dapat dilakukan dengan beberapa metode salah satunya adalah metode cycling test, dimana pengujian ini dilakukan pada suhu 4°C selama 24 jam dan kemudian pada suhu 40°C selama 24 jam. Uji

dengan metode ini dilakukan selama 6 siklus, dan setiap siklusnya diamati perubahan fisik: organoleptis, homogenitas, daya sebar dan daya lekat). Uji ini bertujuan untuk memastikan spesifikasi produk jadi tetap sama mulai dari pengemasan, penyimpanan dan pendistribusian.

6.4 Sediaan Cair

6.4.1 Emulsi

1. Uji pH

Uji ini bertujuan untuk melihat derajat keasaman sediaan. Penentuan pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Pada emulsi nilai pH orlnya 5,5-7,5. Jika pH pada sediaan emulsi rendah, akan dapat mempercepat reaksi oksidasi lipid sehingga terjadinya penurunan stabilitas emulsi.

2. Uji viskositas

Uji ini dilakukan untuk melihat kekentalan suatu emulsi yang dihasilkan. Uji viskositas sediaan dilakukan dengan menggunakan viscometer Brookfield.. jika nilai viskositas tinggi maka sediaan tersebut semakin kental.

3. Uji tipe emulsi

uji ini dilakukan untuk mengetahui tipe emulsi yang dibuat. Penentuan tipe emulsi ini ada beberapa cara seperti Pengenceran dan Pemberian warna. Pada pengenceran dapat dilakukan dengan mengencerkan emulsi dengan air. Jika emulsi dapat diencerkan maka tipe nya adalah o/w dan jika jika tidak bisa maka tipenya w/o. pada penentuan tipe dengan warna, zat warn yang digunakan adalah methylen blue. Methylene blue ini yang dapat memberi warna biru yang menyebar merata maka tipe O/W.

4. Uji ukuran globul

Uji ini bertujuan untuk melihat ukuran globul pada emulsi. Uji ini bertujuan untuk melihat apakah ukuran globul sediaan masuk pada persyaratan yang telah ditentukan. Ukuran

globul ini dapat ditentukan dengan alat Particle Size Analyzer. Pada emulsi ukuran globul 0,1-100 μm

6.4.2 Suspensi

1. Penentuan bobot jenis

Uji ini adalah salah satu karakteristik untuk sediaan cair, yang bertujuan untuk identitas dan kemurnian dari zat aktif dan eksipien. Pengujian ini biasanya menggunakan piknometer.

2. Ukuran partikel

Ukuran partikel obat yang optimal dalam fase terdispersi berperan penting dalam stabilitas suspensi. Pengujian ini dilakukan mengetahui kisaran ukuran partikel obat kemudian dibandingkan ukuran partikel optimal yang diperlukan. Jika ditemukan perbedaan, pemantauan yang lebih ketat terhadap langkah mikronisasi akan dilakukan untuk menganalisis secara mikroskopis.

3. Uji pH

Uji pH dilakukan dengan alat pH meter digital. pH sediaan suspensi berpengaruh terhadap stabilitas dan karakteristik formulasi.

4. Volume sedimentasi

Volume sedimentasi merupakan perbandingan antara volume akhir atau akhir sedimen (V_u) dengan volume sedimen awal (V_0) sebelum diendapkan. Volume sedimentasi dilakukan selama 7 hari, dimana setiap 24 jam di catat tinggi endapannya.

5. Uji Redispersi

Merupakan uji yang dilakukan untuk melihat waktu yang diperlukan suspsi untuk bisa terdispersi kembali dengan cara dikocok.

6. Derajat flokulasi

Derajat flokulasi (β) ditentukan menggunakan persamaan berikut

$$B = \frac{(V_u)_{floc}}{(V_u)_{defloc}}$$

Dimana:

(V_u) flocc adalah volume sedimentasi akhir dalam suspensi yang terflokulasi (V_u) defloc adalah volume sedimentasi akhir volume sedimentasi dalam suspensi yang dideflokulasi.

7. Kemampuan tuang

Pengujian ini dilakukan terhadap fase suspensi setelah pencampuran untuk menjamin sediaan akhir dapat dituang dan tidak akan menimbulkan masalah pada saat pengisian dan selama penanganan oleh pasien.

8. Uji viskositas

Uji ini untuk melihat kekentalan suatu sediaan. Viskositas ditentukan dengan menggunakan viskometer Brookfield pada kecepatan 100 rpm.

DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI, 2020., *Farmakope Indonesia edisi VI*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Dressman, J & Kramer, J., 2005, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis Group.
- Gaikwad, S, S and Kshirsagar, S, J., 2020, Review on Tablet in Tablet techniques, Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences., 9:1
<https://doi.org/10.1186/s43088-019-0027-7>
- Garg A, Aggarwal D, Garg S, Sigla AK. 2002. Spreading of Semisolid Formulation: an Update. USA: Pharmaceutical Tecnology; 84–102 p
- Kale SN, Sharada LD. Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review. Sys Rev Pharm 2017; 8(1):39-47.
- Lachmann L, Liberman H, Kanig J.1991., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Edn 3, Verghese Publishing House, Bombay
- Loyd VA, Nicholas CP, Howard CA.2011., Ansel's Pharmaceutical dosage form and drug delivery system. Edn 9, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
- McClements DJ, Li Y. Structured Emulsion-Based Delivery Systems: Controlling The Digestion And Release Of Lipophilic Food Components. Advances in Colloid and Interface Science 2010; 159(2):213-228.
- Nagar, p., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A., Sharma, R., Gupta, N., 2011, *Orally disintegrating tablets: Formulation, preparations techniques and evaluation*. Journa of Applied pharmaceutical Science. 01 (04), 35-45
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Compounded Topical Pain Creams: Review of Select Ingredients for Safety, Effectiveness, and Use. Washington, DC: The National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/25689>.
- Sadik Almekhlafi and Anes A. M. Thabit, Formulation and evaluation of Lomefloxacin HCl as semisolid dosage forms, Journal of

Chemical and Pharmaceutical Research, 2014, 6(3):1242-1248

Shivappa, N., Sonali, K., Swamy., Maruti, N., 2018. *Design, development and evaluation of elixir of gymnema sylvestre by using leaf extract*. Word journal of Pharmaceutical Sciences. 6 (8), 85-91.

Suseno SH, Jacob AM, Nuryanti M, Ernawati. Sardine (*Sardinella* sp.) Oil Emulsion and Its Stability During Storage. World Journal of Fish and Marine Sciences 2017; 9(5):31-38.

ICH, Q1A Stability Testing of New Drug Substances and Products. Geneva: International Conference on Harmonization; 1993.

BAB 7

PENGEMASAN DAN LABELING

Oleh Diah Wardani

7.1 Pengemasan

Kemasan sediaan farmasi khususnya pada obat, merupakan cara hemat biaya untuk memberikan kemudahan, indentifikasi, penyajian, dan perlindungan hingga obat dikonsumsi. Perlindungan adalah kegunaan utama kemasan untuk obat-obatan dan produk farmasi lainnya. Obat-obatan dan sediaan farmasi lainnya harus dilindungi dari bahaya lingkungan seperti kelembaban, kontaminasi mikroba, oksigen, sinar matahari, dan bahaya fisik seperti penyimpanan dan transportasi obat.

Kebutuhan akan perlindungan tidak hanya berlaku selama "masa simpan" penyimpanan normal saja, tetapi juga harus mencakup jangka waktu penggunaan formulasi. Selain itu, obat harus sesuai dengan kemasannya, dan bahkan kemasan harus bisa mempertahankan stabilitas dari obat itu sendiri. Kegagalan untuk melakukan hal ini dapat mengakibatkan kerusakan produk atau produk sampingan yang berbahaya.

Pengemasan dimaksudkan untuk melindungi produk sari interaksi dari sekitarnya. Selain itu, fungsi daripada kemasan itu sendiri ialah untuk memberikan informasi mengenai produk dan juga sebagai identitas obat. Menjamin kualitas obat, keamanan, dan kenyamanan bagi konsumen dan pasien memerlukan kemasan yang andal.

7.1.1 Jenis Proses Pengemasan

Industri farmasi selalu terlibat dalam pengemasan obat-obatan yang diserahkan ke distributor dan berakhir di tangan konsumen. Ketika industri farmasi memproduksi berbagai macam obat, peran apoteker telah berubah dari formulator menjadi pengemas dan/atau pengemas ulang.

Jenis pengemasan pertama yaitu pengemasan obat-obatan yang diproduksi di rumah sakit pada kemasan khusus atau obat-obatan yang disiapkan untuk selanjutnya dibagikan pada orang sakit/pasien.

Jenis pengemasan yang kedua melibatkan pengemasan obat-obatan dari kemasan besar ke dalam kemasan tersendiri untuk digunakan pasien, yang disebut pengemasan kembali atau khususnya pengemasan "unit penggunaan". Ciri-ciri kemasan unit penggunaan antara lain botol berisi beberapa dosis obat yang berbentuk botol plastik/kaca, kantong plastic, dan amplop. Pengemasan ulang juga dikenal sebagai pengemasan awal, adalah konsep yang cocok untuk mendistribusikan obat ke pasien rawat inap atau rawat jalan. Keuntungannya adalah apoteker dapat menyiapkan obat untuk dikonsumsi sebelum perkiraan kebutuhan.

Jenis pengemasan yang ketiga adalah kemasan "satuan" atau individual. Artinya, kemasan farmasi yang mengandung wujud sediaan khusus. Sebagai contoh wadah berisi tablet atau kapsul, wadah berisi cairan 2 ml, dan kemasan berisi cairan 2 ml.g massa salep,dll.

Jenis kemasan yang keempat adalah kemasan satuan dosis atau dosis tunggal. Paket dosis satuan ialah paket yang mempunyai satu atau lebih paket individual obat tertentu yang diminta/ditulis untuk pasien tertentu.

7.1.2 Fungsi Kemasan Sediaan Farmasi

Pengemasan dimaksudkan untuk melindungi produk dari interaksi sekitarnya. Selain itu fungsi lainnya sebagai identitas dan sarana informasi mengenai obat. Menjamin kualitas obat, keamanan, dan kenyamanan bagi konsumen dan pasien, memerlukan kemasan yang andal.

1. Wadah merupakan fungsi dasar dari pengemasan produk. Kemasan sebagai wadah dirancang untuk mencegah produk bocor, menyebar, atau tembus. Wadah (kemasan) wajib bersifat stabil untuk digunakan selama proses packing dan tidak boleh bereaksi dengan bahan dalam bentuk sediaan. (WHO, 2002)

2. Wadah juga wajib melindungi sediaan produk dari segala sesuatu yang dapat merugikan, mempengaruhi mutu serta efektivitasnya, sebagai contoh: cahaya, kelembapan, oksigen, kontaminasi mikroorganisme, kerusakan mekanik, pemalsuan obat,dll. (WHO, 2002).
3. Wadah adalah sarana informasi penting untuk hal-hal seperti obat-obatan. Informasi terdapat pada label dan brosur informasi pasien(WHO, 2002).
4. Rancangan beserta seluruh komponen yang digunakan dalam wadah menjadi identitas suatu produk. Rancangan pada wadah mempunyai nilai khusus dengan produk yang dipasarkan (Zadbuke, 2013).
5. Fitur kemudahan sangat erat kaitannya dengan pemberian sediaan obat. Sebagai contoh, obat tetes mata dengan dosis tunggal memfasilitasi penggunaan tunggal serta meminimalisir resiko kontaminasi formulasi (Zadbuke, 2013).

7.1.3 Material Untuk Kemasan Farmasi

Tipe Material	Sediaan Jadi	Bahan Material
Kaca	Ampoule Botol Vial Syringe Catridge	Kaca borosilikat, Gelas soda kapur yang diolah, Gelas soda kapur biasa, Kaca netral, Kaca berwarna
Plastik	Botol Kantong infus Tube Lapisan pada kertas (Strip/blister)	Polietilen, Poliropilen, Polivinil Klorida Polistirena, Nilon (Poliamida), Polikarbonat, Polimer Nitril, Polietilen tereftalat
Metal	Strip/Blister Jarum	Alumunium,

	Tabung silinder Container Bertekanan	<i>Stainless steel</i>
Kertas	Label Leaflet	Kertas kraft, Kertas sulit, Kertas tahan minyak, Kertas kaca dan kertas perkamen.
Karet	<i>Pllunger</i>	<i>Rubber</i> dan nitril, butil, atau silycon

7.1.4 Kategori Kemasan Sediaan Farmasi

Pada bidang farmasi, khususnya pada kemasan sediaan farmasi, umumnya dibedakan menjadi tiga kategori yaitu:

1. Wadah primer merupakan pelindung pertama yang menutupi juga bersentuhan langsung dengan produk sediaan. Wadah ini bisa berdampak pada stabilitas produk sediaan secara langsung juga lama/umur penyimpanan. Wadah primer bisa mempunyai banyak bentuk seperti, strip, vial, ampoule, botol, dll.
2. Wadah sekunder merupakan pelindung kedua setelah wadah primer. Bungkus satu ini digunakan untuk melindungi pembungkus primer dan bisa dipakai untuk pengelompokkan paket utama. Wadah sekunder ini bisa berupa kotak, karton, dan lain-lain.
3. Wadah tersier dipakai sebagai pengemas sediaan yang sudah mengalami pengemasan sekunder serta digunakan pada proses pendistribusian. Wadah tersier bisa berbentuk kotak, wadah, tong, dan lain-lain.

7.2 Labeling

Istilah "*labeling*" mengacu pada semua label dan bahan tertulis, cetakan, atau grafis lainnya yang ditempelkan pada wadah langsung suatu barang, pada pembungkus atau kemasan yang mengelilingi produk tersebut. Di atas tidak termasuk kemasan luar untuk transportasi.

Dengan kata lain “labeling” berlaku untuk obat yang dikeluarkan oleh apoteker berdasarkan resep dokter.

Menurut Federasi Obat dan Makanan (FDA), tujuan utama label obat adalah untuk memastikan keselamatan pasien dengan memberikan gambaran umum tentang keamanan dan efektivitas suatu obat kepada professional perawatan kesehatan dan konsumen.

7.2.1 Point Penting Mengenai Label Obat

No.	Daftar periksa kriteria kesalahan pelabelan
1.	Nama Produk
2.	Nomor Registrasi/BPOM
3.	Nama bahan aktif dan jumlah
4.	Petunjuk penggunaan
5.	Informasi penyimpanan dan logo
6.	Kekuatan produk
7.	Jalur Administrasi
8.	Peringatan
9.	Informasi penjualan dan Batch
10.	Detail pabrik, distributor, dan informasi pengemas
11.	Rincian batch (Tanggal Produksi, Tanggal kadaluarsa, Nomor batch, Barcode produk)

7.2.2 Kesalahan Yang Terjadi Terkait Label Obat

Kesalahan label obat kemasan dan label yang ambigu dan membingungkan serta nama obat yang mirip atau terdengar serupa merupakan sumber utama kesalahan obat. Kesalahan dapat terjadi ketika informasi penting dicetak di tempat yang tidak jelas pada label, ditampilkan secara samar-samar, atau dikaburkan oleh informasi yang kurang penting. Pencetakan label mungkin juga tidak optimal dalam hal ukuran, ketebalan, dan kontras. Di bawah ini beberapa faktor terkait label obat atau desain kemasan yang dapat menyebabkan kesalahan:

1. Keterbacaan Label dan Kemasan

Banyak kata dan gambar yang secara rutin muncul pada label obat lebih memenuhi persyaratan peraturan dibandingkan kebutuhan pengguna akhir. Misalnya, bahasa pada kantong larutan infus berisi informasi yang tidak relevan, sehingga semakin tenaga teknis kesehatan yang menggunakan produk tersebut.

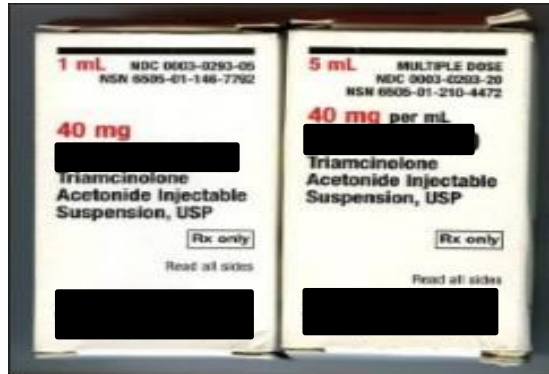


Gambar 7.1. Pelabelan serupa pada larutan hidrasi telah menyebabkan banyak Kesalahan

Catatan: Kantong liter Dektrosa 5% dan Natrium Klorida 0,45% dengan Kalium Klorida 20 mEq di sebelah kiri dan Natrium Klorida 0,9% dengan Kalium Klorida 20 mEq di sebelah kiri. Gambar hak milik ISMP.

2. Kekuatan atau Konsentrasi Obat

Cara produsen menyampaikan kekuatan atau konsentrasi suatu obat dapat membingungkan dan dapat menyebabkan kesalahan, contohnya adalah obat dengan beberapa dosis atau bisa disebut multidosis.



Gambar 7.2. Diagram konsentrasi botol multidosis Kenalog 40 mg/mL (200 mg/5mL) di sebelah kanan dapat menyebabkan kesalahan dan warna

Catatan: gambar hak milik ISP

3. Penggunaan Warna

Warna muncul dalam berbagai cara pada label dan kemasan obat dan sering digunakan untuk menarik perhatian pada informasi yang tertera pada label. Sayangnya, warna yang digunakan pada label dapat mengaburkan informasi penting, seperti nama obat dan kekuatannya.

Warna digunakan untuk mengkategorikan dan mengidentifikasi kelas obat secara sistematis, teknik ini disebut “kode warna”. Namun, kode warna dapat meningkatkan kesamaan obat yang berbeda dari kelas farmakologi yang sama.



Catatan: Gambar disediakan milik ISMP

Gambar 7.3. Dua produk mata dari kelas farmakologi yang Sama dengan Kemasan dan Skema Warna yang Mirip.

4. Kurangnya Kontras

Kurangnya kontras dalam pelabelan dapat menjadi masalah, terutama pada produk berukuran kecil. Salah satu contoh kontras yang buruk yang menyebabkan kebingungan antar produk adalah pelabelan timbul pada ampoule obat terapi yang terbuat dari polietilen densitas rendah(LDPE)



Gambar 7.4. Kemasan Mirip di LDPE Ampoule

Catatan: Dari kiri, injeksi Naropin, kromolin untuk inhalasi, dan ipratropium bromide untuk inhalasi. Gambar disediakan milik ISMP

DAFTAR PUSTAKA

- Siregar C., dan Amalia L., 2003. Farmasi Rumah Sakit : Teori dan Penerapan. dari https://www.google.co.id/books/edition/Farmasi_Rumah_Sakit/YXncFEEz1H8C?hl=id&gbpv=1&dq=definisi+pengemasan+dalam+farmasi&pg=PA243
- Veronin, M. 2011. *"Packaging and labeling of pharmaceutical products obtained from the internet"*. dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221344/>
- Pennsylvania Patient Safety Authority. 2024. *"Drug Labeling and Packaging-Looking Beyond What Meets the Eye: Advisory"*.dari https://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/200709_69b.aspx/
- Nayak A., Katta H., Thunga G., Pai R., Khan S., Kulyadi G. 2022. *"A critical analysis of labeling errors of high-alert medications – Safety assessment and remedial measures through case based approach"*. dari <https://www.sciencedirect.com/science/article/>
- Utami S., dan Sriwidodo. 2021. Tren dan kemajuan terbaru teknologi kemasan sediaan farmasi. dari <https://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/viewFile/27313/pdf>

BAB 8

PENGIRIMAN OBAT

Oleh Prisca Safriani Wicita

8.1 Pendahuluan

Pengiriman Obat atau penghantaran obat adalah bidang yang terus berkembang dalam ilmu farmasi dan teknologi medis. Di era kontemporer ini, tantangan yang dihadapi dalam memastikan efektivitas dan keamanan penghantaran obat semakin kompleks, terutama dengan pertumbuhan penyakit kronis dan penemuan obat-obatan yang semakin inovatif. Dalam konteks ini, pengembangan sistem penghantaran obat yang canggih dan terarah menjadi sangat penting untuk meningkatkan efisiensi pengobatan, meminimalkan efek samping, dan meningkatkan kepatuhan pasien. Penghantaran obat adalah metode atau proses pemberian senyawa farmasi untuk mencapai efek terapeutik pada manusia atau hewan (Tiwari *et al.*, 2012)

Sub bab ini bertujuan untuk menyajikan gambaran umum tentang berbagai teknologi dan strategi pengiriman obat yang ada, serta mengeksplorasi tantangan dan peluang di bidang ini. Diskusi kami akan mencakup beberapa aspek penting, termasuk jenis-jenis sistem penghantaran obat, mekanisme kerja, aplikasi klinis, dan evaluasi kinerja.

8.2 Peran Penting Pengiriman Obat dalam Praktik Klinis

Peran penting penghantaran obat dalam praktik klinis sangatlah signifikan karena memengaruhi efektivitas, keamanan, dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Berikut adalah beberapa poin penting yang menjelaskan peran penting penghantaran obat dalam praktik klinis:

1. Meningkatkan Efektivitas Pengobatan

Sistem pengantaran obat yang tepat dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dengan memberikan dosis obat yang tepat ke tempat yang tepat dalam tubuh, sehingga mengoptimalkan terapi dan hasil klinis. Pengiriman obat memiliki peran yang sangat penting dalam praktik klinis, terutama dalam meningkatkan efektivitas pengobatan. Proses pengiriman yang efisien dapat memastikan bahwa pasien menerima obat mereka dengan tepat waktu dan dalam dosis yang sesuai, yang merupakan faktor kunci dalam mencapai hasil pengobatan yang optimal. Beberapa cara pengiriman obat yang telah berkembang termasuk penggunaan teknologi injeksi, sistem pengiriman transdermal, formulasi berbasis nanopartikel, dan lainnya. Pengiriman obat yang efektif dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan mereka, mengurangi risiko kesalahan dosis, dan meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan. Ini juga memungkinkan penggunaan obat yang lebih spesifik dan tepat sasaran, yang dapat meningkatkan efisiensi terapi dan mengurangi kerusakan pada jaringan yang sehat (Smith, Johnson and Brown, 2018).

2. Meminimalkan Efek Samping

Dengan menggunakan teknologi pengantaran obat yang canggih, efek samping yang sering terjadi dapat diminimalkan. Ini karena obat dapat disampaikan secara terarah ke organ atau jaringan yang membutuhkan tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya. Pengiriman obat memiliki peran yang krusial dalam praktik klinis, salah satunya adalah meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan. Dalam pengobatan, efek samping sering kali menjadi masalah serius yang dapat mengganggu kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan mereka. Namun, dengan penggunaan sistem pengiriman obat yang canggih, efek samping dapat diminimalkan atau bahkan dihindari sama sekali. Pendekatan yang tepat dalam pengiriman obat dapat membantu mengarahkan obat langsung ke target

yang diinginkan, meminimalkan paparan obat ke jaringan sehat, dan merancang formulasi yang dirancang khusus untuk mengurangi kemungkinan reaksi yang tidak diinginkan. Dengan demikian, praktisi klinis dapat memilih metode pengiriman yang paling sesuai dengan kebutuhan pasien mereka untuk memastikan bahwa efek samping dikurangi seoptimal mungkin (Prausnitz and Langer, 2020).

3. Meningkatkan Kepatuhan Pasien

Beberapa sistem pengantaran obat, seperti formulasi yang dapat diberikan secara oral atau penghantaran obat transdermal, dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Ini karena penggunaan sistem pengantaran yang nyaman dan mudah digunakan dapat meningkatkan tingkat kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan. Sistem pengiriman obat memainkan peran penting dalam praktik klinis dengan meningkatkan kepatuhan pasien melalui berbagai rute seperti pengiriman transdermal dan bukal. Terapi obat transdermal menawarkan keuntungan seperti aplikasi yang mudah, pelepasan terkontrol, dan penghindaran metabolisme pass pertama, yang mengarah pada kepatuhan pasien yang tinggi (Seth, 2019). Demikian pula, sistem pemberian obat bukal mukoadhesif meningkatkan kepatuhan pasien dengan meningkatkan ketersediaan hayati, menghindari metabolisme lintasan pertama hati, dan memberikan pelepasan obat yang diperpanjang, memastikan pencapaian cepat kadar plasma terapeutik (Saini et al., 2023). Selain itu, layanan farmasi klinis berfokus pada perawatan yang berpusat pada pasien, memastikan hasil yang optimal melalui rekonsiliasi pengobatan, konseling pasien, dan pemantauan terapeutik, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan kepatuhan dan keamanan pasien (Ali, 2017). Dengan memanfaatkan teknologi dan layanan pengiriman obat yang inovatif, profesional kesehatan dapat secara signifikan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap rejimen pengobatan, yang pada akhirnya mengarah pada

hasil klinis yang lebih baik dan peningkatan kualitas perawatan

4. Pengobatan yang Lebih Personalized

Teknologi pengantaran obat memungkinkan untuk pengembangan pengobatan yang lebih personalized, di mana dosis dan jadwal pemberian obat dapat disesuaikan dengan kebutuhan individu pasien, menghasilkan pengobatan yang lebih efektif dan aman. Pengiriman obat memainkan peran penting dalam maju menuju pengobatan yang lebih personal dengan menyesuaikan dosis obat untuk pasien individu, sehingga meningkatkan hasil terapeutik dan mengurangi efek samping (Zhang et al., 2021). Pengobatan yang dipersonalisasi, yang menghubungkan profil genetik dan molekuler pasien dengan kondisi penyakit mereka, memungkinkan penyesuaian pilihan pengobatan berdasarkan kebutuhan individu, yang mengarah pada perawatan pasien yang lebih baik dan hasil penelitian klinis (Sadiq, Abubakar and Hassan, 2021). Pendekatan nanotheranostic, memanfaatkan pembawa nano seperti nanopartikel berbasis lipid dan berbasis polimer, memungkinkan pengiriman obat ke jaringan target, menggabungkan diagnosis dan terapi dalam pendekatan molekuler tunggal (Afsana et al., 2019). Selain itu, teknologi pencetakan 3D menawarkan metode modern untuk sistem pengiriman obat yang dipersonalisasi, memungkinkan formulasi bentuk sediaan yang disesuaikan dengan genomik pasien dan karakteristik demografis, berpotensi merevolusi pengobatan penyakit yang mengancam jiwa dan meningkatkan kemanjuran terapeutik (Wen, Jung and Li, 2015). Ketika pengobatan yang dipersonalisasi terus berkembang, sistem pengiriman obat akan memainkan peran penting dalam menyediakan produk dan layanan yang lebih baik bagi pasien, menghadirkan peluang dan tantangan.

5. Menyediakan Solusi untuk Penghantaran Obat yang Tidak Dapat Diberikan Secara konvensional

Beberapa obat, terutama molekul besar seperti peptida dan protein, sulit untuk diserap oleh tubuh jika diberikan secara oral. Sistem pengantaran obat inovatif seperti nanopartikel atau liposom dapat memberikan solusi untuk penghantaran obat-obatan ini. Sistem pengiriman obat memainkan peran penting dalam praktik klinis dengan menawarkan solusi untuk pengiriman obat yang tidak dapat dicapai melalui cara konvensional. Rute pemberian obat konvensional sering menghadapi tantangan seperti sifat farmakokinetik yang buruk, ketersediaan hayati yang rendah, dan penargetan terbatas, yang mengarah pada penurunan kemanjuran terapeutik dan peningkatan risiko toksisitas (Dewangan et al., 2023; Huma and Huma, 2023). DDS mengatasi masalah ini dengan menyediakan pengiriman obat yang ditargetkan melalui mekanisme pasif atau aktif, meningkatkan ketersediaan hayati, memperpanjang waktu tinggal, dan meningkatkan hasil terapeutik untuk berbagai penyakit seperti kanker, gangguan neurodegeneratif, dan penyakit menular (Baryakova et al., 2023). Selain itu, DDS dapat meningkatkan kepatuhan pasien dengan mengurangi hambatan umum seperti pemberian dosis yang sering dan efek samping, yang pada akhirnya meningkatkan hasil pengobatan di berbagai jenis penyakit (Iliopoulos, Sil and Evans, 2022). Dalam skenario klinis tertentu seperti penyakit mata, di mana metode konvensional memiliki keterbatasan dalam mencapai segmen mata posterior, sistem pengiriman obat baru menawarkan solusi noninvasif dan efektif untuk menargetkan retina dan mengatasi tantangan yang ada untuk meningkatkan kemanjuran pengobatan (Sharma et al., 2022).

8.3 Tantangan dalam Pengiriman Obat

Tantangan dalam pengiriman obat merupakan isu kompleks yang melibatkan berbagai aspek, mulai dari efisiensi pengiriman hingga faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan terapi. Beberapa tantangan utama dalam pengiriman obat meliputi:

1. Biodegradabilitas dan Biokompatibilitas: Sistem pengiriman obat haruslah biodegradable dan biocompatible agar tidak menimbulkan efek samping atau reaksi negatif pada tubuh pasien. Penggunaan bahan-bahan yang tidak ramah lingkungan atau tidak cocok dengan tubuh manusia dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Biodegradabilitas dan biokompatibilitas memang merupakan tantangan signifikan dalam sistem pengiriman obat, yang berdampak pada kemanjuran dan keamanannya. Berbagai bahan seperti kerangka organik logam (Mishra *et al.*, 2022), sistem pengiriman berbasis partikel, dan pembawa nano (Nishan K, 2019) telah dieksplorasi untuk meningkatkan biokompatibilitas dan biodegradabilitas. Memahami degradasi *in vivo*, pertimbangan imunologis, dan farmakokinetik sangat penting untuk keberhasilan penerjemahan sistem ini menjadi produk komersial (Singh *et al.*, 2017; Singh, Qutub and Khashab, 2021). Faktor-faktor seperti sifat ion logam, ligan organik, sifat permukaan, dan stabilitas koloid memainkan peran penting dalam menentukan biokompatibilitas dan biodegradabilitas sistem pengiriman obat. Mengatasi tantangan seperti toksisitas obat, penargetan yang tidak efisien, dan peningkatan produksi sangat penting untuk penerapan sistem ini secara efektif dalam pengaturan klinis. Dengan mengatasi tantangan ini, para peneliti bertujuan untuk mengembangkan sistem pengiriman obat canggih dengan presisi yang lebih baik, kontrol atas pelepasan obat, dan pengurangan toksisitas untuk meningkatkan hasil pasien.
2. Stabilitas: Obat yang dikirimkan harus tetap stabil selama proses penyimpanan dan pengiriman. Tantangan ini terutama muncul dalam pengiriman obat biologis atau sensitif terhadap kondisi lingkungan tertentu seperti suhu atau cahaya. Stabilitas obat merupakan aspek penting dalam pemberian obat, yang berdampak pada keberhasilan perawatan. Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk mengatasi tantangan stabilitas dalam sistem pengiriman obat. Liposom telah diperkenalkan untuk meningkatkan

stabilitas suspensi liposom, mengatasi masalah seperti fusi, agregasi, dan oksidasi (Choudhary *et al.*, 2022). Kokristal farmasi menawarkan rute untuk meningkatkan stabilitas molekul obat yang menantang tanpa modifikasi kovalen, membantu dalam menyempurnakan sifat biofarmasi (Tonbul, Şahin and Çapan, 2022). Selain itu, model matematika digunakan untuk mempelajari stabilitas sistem pengiriman obat dalam matriks polimer, memastikan pelepasan obat yang efisien dan transfer ke jaringan biologis (Gagliardi and Ashizawa, 2021). Strategi seperti penyampaian obat menggunakan sistem nanopartikulat dieksplorasi untuk mengatasi masalah stabilitas yang terkait dengan menggabungkan obat yang berbeda dengan sifat yang bervariasi (Haneef *et al.*, 2023). Selain itu, sistem pengiriman liposom diselidiki untuk meningkatkan stabilitas dan pengiriman oligonukleotida antisense, yang bertujuan untuk meningkatkan kemanjurannya dalam menargetkan gen terkait penyakit (Salih and Nachaoui, 2021).

3. Targeting dan Spesifisitas: Salah satu tujuan utama dalam pengiriman obat adalah mengirimkan obat secara spesifik ke lokasi target dalam tubuh untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping. Tantangan dalam mencapai targeting yang tepat dan spesifisitas obat seringkali melibatkan kompleksitas dalam desain sistem pengiriman yang dapat mengidentifikasi dan menargetkan sel atau jaringan tertentu. Penargetan dan spesifisitas memang merupakan tantangan signifikan dalam pengiriman obat, seperti yang disorot di seluruh makalah penelitian yang disediakan. Sistem pengiriman obat konvensional sering menghadapi masalah seperti bioavailabilitas rendah, nonspesifisitas, dan efek di luar target, terutama dalam kemoterapi kanker (Dewangan *et al.*, 2023; Gadade *et al.*, 2023). Untuk mengatasi tantangan ini, pendekatan inovatif seperti sistem pengiriman obat nanopartikulat dan terapi obat yang ditargetkan menggunakan sistem endocannabinoid telah dieksplorasi, yang bertujuan untuk

meningkatkan presisi pengiriman obat dan meminimalkan efek samping (Dasram, Walker and Khamanga, 2022). Selanjutnya, rute oral, meskipun lebih disukai, menyajikan hambatan fisiologis dan fisikokimia yang membatasi ketersediaan hayati dan desain penargetan, mendorong eksplorasi pendekatan pengiriman obat oral baru untuk mengoptimalkan efisiensi pengiriman obat . Secara keseluruhan, pengembangan sistem pengiriman obat yang ditargetkan sangat penting untuk meningkatkan hasil terapeutik dengan memastikan molekul obat mencapai jaringan atau organ tertentu sambil meminimalkan interaksi dengan area yang tidak ditargetkan (Braatz *et al.*, 2022).

4. Penetrasi Jaringan: Beberapa obat menghadapi tantangan dalam menembus penghalang biologis seperti membran sel atau dinding pembuluh darah untuk mencapai lokasi target di dalam tubuh. Teknologi pengiriman obat yang efektif harus mampu melewati penghalang-penghalang ini dengan efisien. Pengiriman obat transdermal menghadapi tantangan dalam penetrasi jaringan, mengacu pada kemampuan molekul obat untuk menembus penghalang kulit secara efektif. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk meningkatkan penetrasi obat, termasuk penggunaan penambah penetrasi kimia dan metode fisik seperti iontoforesis dan phonophoresis (Han, 2022). Nanoteknologi juga telah berkontribusi pada sistem pengiriman obat canggih dengan kontrol yang tepat atas pelepasan obat, memanfaatkan pembawa nano yang terbuat dari beragam bahan seperti protein, lipid, dan polimer (Singh *et al.*, 2017). Selain itu, pengembangan model penetrasi transdermal menggunakan jaringan saraf buatan telah menunjukkan akurasi prediksi yang tinggi untuk koefisien permeabilitas obat, membantu dalam tahap desain obat. Mengatasi tantangan penetrasi jaringan sangat penting untuk meningkatkan kemanjuran dan ruang lingkup sistem pengiriman obat transdermal (Kanikkannan *et al.*, 2000).

5. **Biaya Produksi dan Skalabilitas:** Sistem pengiriman obat yang efektif juga haruslah ekonomis untuk diproduksi dalam jumlah besar. Tantangan ini seringkali terkait dengan biaya bahan baku dan proses produksi yang kompleks. Biaya produksi dan skalabilitas memang merupakan tantangan signifikan dalam sistem pengiriman obat. Pengembangan sistem pengiriman berbasis partikel, seperti nanopartikel dan mikropartikel, telah menunjukkan harapan dalam meningkatkan kemanjuran obat dan mengurangi toksisitas, pada akhirnya meningkatkan hasil pasien (Akhter *et al.*, 2022). Namun, hambatan seperti toksisitas obat dan peningkatan manufaktur menghambat terjemahan sistem ini dari penelitian ke aplikasi praktis. Untuk mengatasi tantangan ini, penggunaan polimer baru seperti dekstran asetalasi (Ac-Dex) telah dieksplorasi sebagai pembawa obat serbaguna dan hemat biaya dengan sifat yang dapat disetel untuk penargetan dan pelepasan kinetika (Peng *et al.*, 2023). Selain itu, platform nanoteknologi, termasuk pembawa nano berbasis polimer dan pembawa nano berbasis lipid, telah dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan sistem pengiriman obat oral konvensional, yang bertujuan untuk mencapai pelepasan obat yang terkontrol dan ditargetkan di saluran pencernaan (Singh *et al.*, 2017). Kemajuan ini menyoroti upaya berkelanjutan untuk meningkatkan sistem pengiriman obat dengan mengatasi masalah biaya dan skalabilitas.
6. **Penerimaan Pasien:** Keberhasilan sistem pengiriman obat juga tergantung pada penerimaan dan kepatuhan pasien terhadap penggunaannya. Faktor-faktor seperti kenyamanan, kemudahan penggunaan, dan efek samping dapat memengaruhi tingkat penerimaan pasien terhadap sistem pengiriman tersebut. Penerimaan pasien memang merupakan tantangan penting dalam pengiriman obat, seperti yang disorot dalam berbagai makalah penelitian. Faktor-faktor seperti penutup rasa, ukuran tablet, fleksibilitas pemberian dosis, dan keamanan eksipien memainkan peran penting dalam memastikan kepatuhan

pasien (Golhen *et al.*, 2023). Selain itu, biokompatibilitas dan penerimaan sistem pengiriman obat, terutama pembawa nano, merupakan pertimbangan penting untuk mencegah reaksi yang merugikan dan memastikan hasil pengobatan yang berhasil (Buya *et al.*, 2020). Selain itu, pengembangan sistem pengiriman obat inovatif seperti *self-nano-emulsifying drug delivery systems* (sNEDDSS) bertujuan untuk meningkatkan penerimaan pasien dengan meningkatkan ketersediaan hayati, stabilitas, dan kemudahan pemberian, yang pada akhirnya meningkatkan kepatuhan pasien dan kemanjuran pengobatan (Nishan K, 2019). Mengatasi tantangan ini membutuhkan penelitian dan inovasi berkelanjutan untuk merancang bentuk sediaan ramah pasien yang tidak hanya efektif tetapi juga dapat diterima oleh populasi pasien yang beragam yang mereka layani.

8.4 Metode Pengiriman Obat secara Konvensional

Metode pengiriman obat konvensional mencakup rute oral, inhalasi, intravena, dan transdermal, memainkan peran penting dalam mengendalikan pelepasan dan kemanjuran obat farmasi (Ghosh, Teredesai and Gayathri, 2023).

1. Pengiriman Oral: Pengiriman obat secara oral adalah salah satu metode konvensional yang paling umum digunakan. Ini melibatkan pemberian obat melalui mulut dalam bentuk tablet, kapsul, sirup, atau cairan lainnya. Obat-obatan tersebut kemudian dicerna di saluran pencernaan dan diserap oleh tubuh. Pengiriman oral sering digunakan karena kenyamanan, kemudahan penggunaan, dan biaya yang relatif rendah. Pengiriman Injeksi: Pengiriman obat melalui injeksi merupakan metode konvensional lainnya yang sering digunakan, terutama untuk obat-obatan yang memerlukan penyerapan cepat atau dosis yang tepat. Injeksi dapat dilakukan secara intravena (ke dalam pembuluh darah), intramuskular (ke dalam otot), subkutan (di bawah kulit), atau intradermal (di dalam lapisan atas kulit). Meskipun efektif, pengiriman melalui injeksi

seringkali memerlukan keterampilan khusus dan menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien. Pengiriman Transdermal: Metode ini melibatkan pemberian obat melalui kulit dengan menggunakan plester atau gel. Obat kemudian diserap melalui kulit dan masuk ke dalam aliran darah. Pengiriman transdermal sering digunakan untuk obat-obatan yang memerlukan penyerapan yang lambat dan konstan, seperti terapi hormon atau pengendalian nyeri. Meskipun efektif, pengiriman transdermal dapat terbatas oleh permeabilitas kulit dan ketersediaan obat dalam formulasi yang cocok untuk penyerapan melalui kulit. Pengiriman Inhalasi: Metode ini digunakan untuk memberikan obat-obatan ke dalam sistem pernapasan melalui inhalasi. Ini umumnya digunakan untuk pengobatan penyakit pernapasan seperti asma, bronkitis, atau penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Obat yang diinhalasikan dapat berupa serbuk kering atau aerosol cair yang disemprotkan ke dalam saluran pernapasan. Pengiriman obat melalui inhalasi memberikan keuntungan dalam memberikan obat langsung ke area yang membutuhkan, dengan efek samping sistemik yang lebih sedikit. Metode pengiriman obat secara konvensional ini telah terbukti efektif dalam pengobatan berbagai kondisi medis.

Metode tradisional ini, meskipun banyak digunakan, memiliki keterbatasan seperti penyerapan lambat, pelepasan yang tidak terkontrol, dan kerusakan enzimatis, mendorong eksplorasi sistem pengiriman alternatif seperti pembawa nano dan sistem pengiriman obat pintar (Lytvynchuk, 2022). Injeksi intravitreal (IVI) adalah teknik standar untuk penyakit mata, memberikan obat langsung ke mata untuk mengobati kondisi seperti degenerasi makula terkait usia, dengan penelitian berkelanjutan yang berfokus pada peningkatan keamanan dan pengurangan komplikasi melalui jarum yang kurang traumatis dan tindakan obat yang berkepanjangan (Sultana *et al.*, 2022). Selain itu, sistem pengiriman obat baru yang menggunakan obat nano bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat dalam jaringan penyakit tertentu

sambil meminimalkan interaksi dengan sel sehat, menawarkan pengiriman obat yang ditargetkan, terlokalisasi, dan berkepanjangan untuk meningkatkan kemanjuran dan keamanan pengobatan (Ahmad and Jawed, 2022). Perusahaan farmasi secara aktif mengembangkan sistem pengiriman obat inovatif untuk meningkatkan kepatuhan pasien, keamanan, dan kemanjuran, beralih dari mekanisme pengiriman tradisional ke baru untuk hasil perawatan kesehatan yang lebih baik (Jain *et al.*, 2022).

8.5 Inovasi dalam Pengiriman Obat

Inovasi dalam pengiriman obat merupakan salah satu bidang yang berkembang pesat dalam ilmu farmasi dan biomedis. Inovasi ini bertujuan untuk meningkatkan efikasi, keamanan, dan kenyamanan dalam pengobatan. Berikut adalah beberapa inovasi penting dalam pengiriman obat:

1. Sistem Penghantaran Nanopartikel: Nanoteknologi memungkinkan pengembangan nanopartikel yang dapat mengangkut obat ke target spesifik dalam tubuh. Partikel-partikel ini dapat dibuat dari berbagai bahan seperti lipida, polimer, dan logam, yang masing-masing memiliki keunggulan khusus. Keuntungannya adalah meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi efek samping, dan memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol. Contoh: Penggunaan liposom untuk penghantaran obat kemoterapi yang lebih efektif dan minim efek samping.

Sistem pengiriman obat nanopartikel mewakili inovasi signifikan dalam pengiriman obat, menawarkan pengiriman yang ditargetkan ke lokasi tertentu, mengatasi resistensi multidrug, dan mengurangi toksisitas. Sistem ini telah merevolusi pendekatan terapeutik, terutama dalam pengobatan penyakit seperti masalah kardiovaskular, di mana nanopartikel telah digunakan untuk pengiriman obat spesifik jantung (Mote *et al.*, 2023). Kemajuan dalam nanoteknologi telah memungkinkan pengembangan sistem pengiriman obat cerdas yang merespons rangsangan, meningkatkan pelepasan dan penyerapan obat. Secara keseluruhan, sistem pengiriman obat berbasis nanopartikel

telah membuka jalan baru untuk pengiriman obat yang lebih efektif dan bertarget, menawarkan solusi untuk tantangan dalam metode pemberian obat konvensional.

2. **Hydrogel dan Sistem Pelepasan Obat Terdegradasi:** Hydrogel merupakan jaringan polimer yang dapat menyerap air dan membengkak. Mereka dapat digunakan sebagai matriks untuk pelepasan obat yang terkontrol. Keuntungannya mampu melepaskan obat secara berkelanjutan dan dapat disesuaikan dengan kebutuhan terapi pasien. Contoh: Hydrogel yang terbiodegradasi untuk penghantaran insulin pada penderita diabetes.

Hidrogel adalah bahan serbaguna yang diteliti secara ekstensif untuk sistem pengiriman obat karena biokompatibilitas, biodegradabilitas, dan kemampuan pelepasan terkontrol (Bhalerao, Mahajan and Maske, 2022). Berbagai jenis hidrogel, termasuk hidrogel misel dan hidrogel jaringan polimer interpenetrasi, telah dikembangkan untuk aplikasi pengiriman obat, menampilkan sifat-sifat seperti pelepasan obat berkelanjutan, biokompatibilitas, dan aktivitas antibakteri (Nguyen *et al.*, 2023). Studi juga berfokus pada pemahaman respons degradasi hidrogel sintesis untuk rekayasa jaringan dan pengiriman obat, yang mengarah pada pengembangan model konstitutif yang menggambarkan evolusi sifat mekanik dan kehilangan massa selama degradasi hidrolitik (Pan and Brassart, 2022). Kemajuan dalam teknologi hidrogel ini menawarkan solusi yang menjanjikan untuk sistem pelepasan obat terkontrol, rekayasa jaringan, penyembuhan luka, dan berbagai aplikasi biomedis.

3. **Microneedle:** Patches Microneedle patches adalah patch yang memiliki jarum-jarum mikro yang dapat menembus lapisan kulit luar tanpa menyebabkan rasa sakit, memungkinkan penghantaran obat secara transdermal. Keuntungannya adalah mengurangi rasa sakit dibandingkan dengan suntikan konvensional, mudah digunakan, dan meningkatkan kepatuhan pasien. Contoh: Patch microneedle untuk vaksinasi influenza.

Patch microneedle adalah teknologi mutakhir dalam sistem pengiriman obat, menawarkan pendekatan non-invasif dan tanpa rasa sakit untuk mengirimkan obat melalui kulit, melewati penghalang seperti stratum korneum. Patch ini dapat dirancang menggunakan berbagai bahan seperti silikon, polimer, dan logam, memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol untuk efek lokal atau sistemik. Kemajuan terbaru telah berfokus pada peningkatan efisiensi pengiriman obat dengan memasukkan microneedles untuk mengirimkan PROTAC langsung ke jaringan yang sakit, seperti dalam pengobatan kanker, menunjukkan pelepasan obat berkelanjutan dan kemanjuran terapi. Selain itu, microneedles telah digunakan dalam patch penutupan luka, menggabungkan manfaat microneedles dengan sifat penyembuhan luka, menunjukkan potensi untuk meningkatkan pemulihan dan stabilitas luka. Secara keseluruhan, tambalan microneedle mewakili teknologi serbaguna dan menjanjikan dengan aplikasi mulai dari pengiriman obat hingga perawatan luka (Arora and Laskar, 2023; Cheng, Hu and Cheng, 2023; Kumari *et al.*, 2023; Umesh D. Jirole *et al.*, 2023).

4. Sistem Penghantaran Obat Berbasis DNA dan RNA: Penghantaran obat berbasis asam nukleat seperti siRNA, mRNA, dan plasmid DNA menjadi area inovasi yang menarik, terutama dalam terapi gen. Keuntungan sistem ini adalah kemampuan untuk menargetkan ekspresi gen secara spesifik, potensi dalam pengobatan penyakit genetik, kanker, dan penyakit infeksi. Contoh: Penggunaan mRNA dalam vaksin COVID-19 (seperti vaksin Pfizer-BioNTech dan Moderna).

Sistem ini menggunakan kompleks nano asam nukleat untuk memberikan agen terapeutik seperti siRNA dan mRNA, menawarkan peningkatan efisiensi, pengurangan sitotoksitas, dan kemampuan penargetan yang tepat (Singh, Gogoi and Barman, 2023). Vaksin berbasis asam nukleat, termasuk vaksin mRNA seperti Moderna dan Pfizer/BioNTech, dan vaksin DNA seperti Zydus Cadila, telah

menunjukkan keuntungan yang signifikan dalam hal keamanan, kemanjuran, dan efektivitas biaya, terutama dalam konteks pandemi COVID-19 (Pattnaik *et al.*, 2022). Memahami mode pengikatan antara DNA dan molekul kecil sangat penting untuk mengembangkan obat yang menargetkan DNA secara efektif, dengan mode interkalatif sangat relevan untuk aktivitas antitumor (Kisakova *et al.*, 2023). Secara keseluruhan, sistem pengiriman obat inovatif ini sangat menjanjikan untuk meningkatkan hasil pengobatan dan memajukan aplikasi biomedis melalui sifat dan mekanisme uniknya (Folorunsho, Iyanuoluwa and Tayo, 2022).

5. Sistem Penghantaran Obat Berbasis Stimuli: Sistem ini dirancang untuk melepaskan obat sebagai respons terhadap rangsangan tertentu seperti pH, suhu, atau cahaya. Keuntungan: Memungkinkan pelepasan obat yang lebih tepat waktu dan lokasi spesifik, mengurangi risiko efek samping. Contoh: Polimer yang responsif terhadap pH untuk penghantaran obat ke lingkungan asam pada tumor.

DAFTAR PUSTAKA

- Afsana *et al.* (2019) '3D Printing in Personalized Drug Delivery', *Current Pharmaceutical Design*, 24(42), pp. 5062–5071. Available at: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190215122208>.
- Ahmad, W. and Jawed, R. (2022) 'An Updated Review on Novel Drug Delivery System', *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, pp. 211–216. Available at: <https://doi.org/10.52711/0975-4377.2022.00034>.
- Akhter, M.H. *et al.* (2022) 'Drug Delivery Challenges and Current Progress in Nanocarrier-Based Ocular Therapeutic System', *Gels*, 8(2), p. 82. Available at: <https://doi.org/10.3390/gels8020082>.
- Ali, H. (2017) 'Transdermal Drug Delivery System & Patient Compliance', *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 3(2). Available at: <https://doi.org/10.15406/mojbb.2017.03.00031>.
- Arora, M. and Laskar, T.T. (2023) 'Microneedles: Recent advances and development in the field of transdermal drug delivery technology', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 13(3), pp. 155–163. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v13i3.5967>.
- Baryakova, T.H. *et al.* (2023) 'Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems', *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(5), pp. 387–409. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>.
- Bhalerao, S.B., Mahajan, V.R. and Maske, R.R. (2022) 'Hydrogel based drug delivery system : A review', 12(December), pp. 39–53.
- Braatz, D. *et al.* (2022) 'Chemical Approaches to Synthetic Drug Delivery Systems for Systemic Applications', *Angewandte Chemie International Edition*, 61(49). Available at: <https://doi.org/10.1002/anie.202203942>.
- Buya, A.B. *et al.* (2020) 'Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery', *Pharmaceutics*, 12(12), p. 1194. Available at:

- <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>.
- Cheng, X., Hu, S. and Cheng, K. (2023) 'Microneedle Patch Delivery of PROTACs for Anti-Cancer Therapy', *ACS Nano*, 17(12), pp. 11855–11868. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c03166>.
- Choudhary, M. *et al.* (2022) 'Proliposome-Based Nanostrategies: Challenges and Development as Drug Delivery Systems', *AAPS PharmSciTech*, 23(8), p. 293. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02443-1>.
- Dasram, M.H., Walker, R.B. and Khamanga, S.M. (2022) 'Recent Advances in Endocannabinoid System Targeting for Improved Specificity: Strategic Approaches to Targeted Drug Delivery', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), p. 13223. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms232113223>.
- Dewangan, P. *et al.* (2023) 'Drug delivery: The conceptual perspectives and therapeutic applications', in *Polymer-Drug Conjugates*. Elsevier, pp. 1–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91663-9.00010-2>.
- Folorunsho, A.A., Iyanuoluwa, A.O. and Tayo, A.E. (2022) 'Nucleic Acid-Based Therapeutic Drug Delivery System', in *Advanced Pharmaceutical and Herbal Nanoscience for Targeted Drug Delivery Systems Part I*. BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, pp. 29–52. Available at: <https://doi.org/10.2174/9789815036510122010005>.
- Gadade, D.D. *et al.* (2023) 'Strategies for Cancer Targeting: Novel Drug Delivery Systems Opportunities and Future Challenges', in, pp. 1–42. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-19-9786-0_1.
- Gagliardi, M. and Ashizawa, A.T. (2021) 'The Challenges and Strategies of Antisense Oligonucleotide Drug Delivery', *Biomedicines*, 9(4), p. 433. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040433>.
- Ghosh, S., Teredesai, S.V. and Gayathri, M. (2023) 'Administration of phytochemical nanoformulations (main routes of drug delivery)', in *Phytochemical Nanodelivery Systems as Potential Biopharmaceuticals*. Elsevier, pp. 185–218. Available at:

- <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90390-5.00007-4>.
- Golhen, K. *et al.* (2023) 'Meeting Challenges of Pediatric Drug Delivery: The Potential of Orally Fast Disintegrating Tablets for Infants and Children', *Pharmaceutics*, 15(4), p. 1033. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041033>.
- Han, Y. (2022) 'Prediction of Drug Penetration Coefficients for Transdermal Drug Delivery using Artificial Neural Networks', in *Proceedings of the 11th International Conference on Biomedical Engineering and Bioinformatics*. SCITEPRESS - Science and Technology Publications, pp. 999–1006. Available at: <https://doi.org/10.5220/0011375400003443>.
- Haneef, J. *et al.* (2023) 'Mitigating Drug Stability Challenges Through Cocrystallization', *AAPS PharmSciTech*, 24(2), p. 62. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02522-x>.
- Huma, T. and Huma, T. (2023) 'Drug delivery application: an outlook on past and present technologies', in *Novel Platforms for Drug Delivery Applications*. Elsevier, pp. 9–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91376-8.00011-2>.
- Iliopoulos, F., Sil, B.C. and Evans, C.L. (2022) 'The role of excipients in promoting topical and transdermal delivery: Current limitations and future perspectives', *Frontiers in Drug Delivery*, 2. Available at: <https://doi.org/10.3389/fddev.2022.1049848>.
- Jain, S. *et al.* (2022) 'Novel Drug Delivery Systems: An Overview', *Asian Journal of Dental and Health Sciences*, 2(1), pp. 33–39. Available at: <https://doi.org/10.22270/ajdhs.v2i1.14>.
- Kanikkannan, N. *et al.* (2000) 'Structure-activity Relationship of Chemical Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery', *Current Medicinal Chemistry*, 7(6), pp. 593–608. Available at: <https://doi.org/10.2174/0929867003374840>.
- Kisakova, L.A. *et al.* (2023) 'Dendrimer-Mediated Delivery of DNA and RNA Vaccines', *Pharmaceutics*, 15(4), p. 1106. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041106>.
- Kumari, M. *et al.* (2023) 'Microneedles: A Novel Carrier for Transdermal Drug Delivery', in *Multidisciplinary Approaches in Pharmaceutical Sciences*. B P International (a part of

- SCIENCEDOMAIN International), pp. 109–118. Available at: <https://doi.org/10.9734/bpi/mono/978-81-19315-51-2/CH12>.
- Lytvynchuk, L. (2022) 'Intraocular drug delivery methods: Conventional versus modern approaches', *Acta Ophthalmologica*, 100(S275). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2022.15507>.
- Mishra, D. *et al.* (2022) 'Safety, biodegradability, and biocompatibility considerations of long-acting drug delivery systems', in *Long-Acting Drug Delivery Systems*. Elsevier, pp. 289–317. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821749-8.00008-2>.
- Mote, M.A. *et al.* (2023) 'Review on the Novel Drug Delivery System', *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology (IJARSCT)*, 3(2). Available at: <https://doi.org/10.48175/IJARSCT-8387>.
- Nguyen, H.T. *et al.* (2023) 'Evaluation of Ibuprofen Prolonged Release of Biomedical PLA-PEG-PLA Hydrogel via Degradation Mechanism', 2023.
- Nishan K, S. (2019) *Overcoming Contemporary Obstacles In Drug Delivery Via Acetalated Dextran Particle Formulations*. University of Rhode Island. Available at: <https://doi.org/10.23860/diss-shah-nishan-2019>.
- Pan, Z. and Brassart, L. (2022) 'Journal of the Mechanics and Physics of Solids Constitutive modelling of hydrolytic degradation in hydrogels', 167(July).
- Pattnaik, A. *et al.* (2022) 'Delivery of Nucleic Acids, Such as <scp>siRNA</scp> and <scp>mRNA,</scp> Using Complex Formulations', in, pp. 221–246. Available at: <https://doi.org/10.1002/9783527827855.ch9>.
- Peng, H. *et al.* (2023) 'Challenges and opportunities in delivering oral peptides and proteins', *Expert Opinion on Drug Delivery*, 20(10), pp. 1349–1369. Available at: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2237408>.
- Prausnitz, M. and Langer, R. (2020) 'Recent advances in transdermal drug delivery', *Advanced Drug Delivery Reviews* [Preprint]. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.03.002>.

- Sadiq, I., Abubakar, F.S. and Hassan, H.A. (2021) 'Biomedical Applications of Targeted Drug Delivery, Nanotheranostic and Nuclear Medicine', *Preprints* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.20944/preprints202105.0643.v1>.
- Saini, S. *et al.* (2023) 'Role of Clinical Pharmacy Services in Healthcare System', *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*, 12(4), pp. 2757–2760. Available at: <https://doi.org/10.5530/ajphs.2022.12.28>.
- Salih, H.W. and Nachaoui, A. (2021) 'Study of the stability for Drug Delivery Models', *Journal of Physics: Conference Series*, 1743(1), p. 012019. Available at: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1743/1/012019>.
- Seth, A.K. (2019) 'Transdermal Drug Therapy: Emerging Techniques and Improved Patient Compliance', in *Novel Drug Delivery Technologies*. Singapore: Springer Singapore, pp. 261–289. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-13-3642-3_8.
- Sharma, D.S. *et al.* (2022) 'Role of novel drug delivery systems in overcoming the challenges associated with intraocular delivery of drugs', in *Multifunctional Nanocarriers*. Elsevier, pp. 401–418. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85041-4.00003-2>.
- Singh, A., Gogoi, H.P. and Barman, P. (2023) 'Application as Drug-Delivery System', in *Schiff Base Metal Complexes*. Wiley, pp. 169–177. Available at: <https://doi.org/10.1002/9783527839476.ch16>.
- Singh, N. *et al.* (2017) 'Drug delivery: advancements and challenges', in *Nanostructures for Drug Delivery*. Elsevier, pp. 865–886. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46143-6.00027-0>.
- Singh, N., Qutub, S. and Khashab, N.M. (2021) 'Biocompatibility and biodegradability of metal organic frameworks for biomedical applications', *Journal of Materials Chemistry B*, 9(30), pp. 5925–5934. Available at: <https://doi.org/10.1039/D1TB01044A>.
- Smith, J., Johnson, R. and Brown, A. (2018) 'Advances in Drug

- Delivery Systems: From Conventional to Novel Approaches', *Advanced Drug Delivery Reviews* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.05.005>.
- Sultana, A. *et al.* (2022) 'Nano-based drug delivery systems: Conventional drug delivery routes, recent developments and future prospects', *Medicine in Drug Discovery*, 15, p. 100134. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2022.100134>.
- Tiwari, G. *et al.* (2012) 'Drug delivery systems: An updated review', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(1), p. 2. Available at: <https://doi.org/10.4103/2230-973x.96920>.
- Tonbul, H., Şahin, A. and Çapan, Y. (2022) 'Overcoming the challenges of drug resistance through combination drug delivery approach', in *Combination Drug Delivery Approach as an Effective Therapy for Various Diseases*. Elsevier, pp. 31–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85873-1.00003-4>.
- Umesh D. Jirole *et al.* (2023) 'Microneedles : A Smart Approach for Transdermal Drug Delivery System', *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*, pp. 612–623. Available at: <https://doi.org/10.32628/IJSRST2310165>.
- Wen, H., Jung, H. and Li, X. (2015) 'Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges', *The AAPS Journal*, 17(6), pp. 1327–1340. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9814-9>.
- Zhang, R.X. *et al.* (2021) 'Nanoparticulate Drug Delivery Strategies to Address Intestinal Cytochrome P450 CYP3A4 Metabolism towards Personalized Medicine', *Pharmaceutics*, 13(8), p. 1261. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081261>.

BAB 9

PENYESUAIAN DOSIS

Oleh Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas

9.1 Pendahuluan

Penyesuaian dosis adalah elemen fundamental dalam praktik medis modern yang memainkan peran vital dalam memastikan terapi obat yang efektif dan aman. Pemahaman mendalam mengenai penyesuaian dosis menjadi semakin penting mengingat keragaman kondisi pasien yang dirawat di fasilitas kesehatan. Bab ini berfokus pada prinsip dan praktek penyesuaian dosis, dengan tujuan memberikan panduan yang komprehensif bagi para profesional kesehatan.

Penyesuaian dosis melibatkan berbagai faktor, termasuk usia, berat badan, fungsi organ, kondisi kesehatan, dan respons individu terhadap pengobatan. Hal ini menuntut pengetahuan yang luas serta keterampilan klinis yang baik untuk dapat mengevaluasi dan menyesuaikan dosis sesuai kebutuhan setiap pasien. Ketepatan dalam penyesuaian dosis tidak hanya meningkatkan efektivitas pengobatan tetapi juga meminimalkan risiko efek samping yang tidak diinginkan.

Bab ini disusun untuk memberikan pemahaman yang holistik dan praktis tentang penyesuaian dosis, dengan harapan dapat meningkatkan keterampilan dan kepercayaan diri para profesional kesehatan dalam menjalankan tugasnya. Dengan pendekatan yang tepat dapat meningkatkan kualitas perawatan kesehatan dan hasil yang lebih baik bagi pasien.

9.2 Tujuan Penyesuaian Dosis

Penyesuaian dosis adalah proses yang penting dalam terapi medis, dirancang untuk memastikan bahwa setiap pasien menerima dosis obat yang tepat sesuai dengan kebutuhan individunya. Berikut adalah beberapa tujuan utama dari penyesuaian dosis: (Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, 2017)

1. Meningkatkan Efektivitas Terapi
 - a. Optimalisasi Respons Terapeutik: Penyesuaian dosis bertujuan untuk mencapai konsentrasi obat dalam darah yang tepat agar efek terapeutik maksimal dapat dicapai. Ini memastikan bahwa obat bekerja sebagaimana mestinya dalam mengatasi kondisi atau penyakit yang ditargetkan.
 - b. Personalized Medicine: Mengakomodasi variasi individual dalam respons terhadap obat sehingga terapi menjadi lebih efektif bagi setiap pasien.
2. Meminimalkan Risiko Efek Samping
 - a. Mengurangi Toksisitas: Dengan menyesuaikan dosis berdasarkan faktor-faktor seperti fungsi ginjal dan hati, risiko akumulasi obat yang berlebihan dan efek samping berbahaya dapat diminimalkan.
 - b. Keamanan Pengobatan: Menghindari overdosis dan underdosis yang bisa menyebabkan komplikasi medis atau kegagalan terapi.
3. Meningkatkan Kepatuhan Pasien
 - a. Mengurangi Efek Samping: Dosis yang tepat dapat mengurangi kejadian efek samping yang tidak diinginkan, sehingga meningkatkan kenyamanan pasien dan kepatuhan terhadap regimen pengobatan.
 - b. Simplifikasi Regimen: Dengan penyesuaian dosis yang tepat, sering kali regimen pengobatan bisa disederhanakan, misalnya dengan mengurangi frekuensi pemberian obat, yang dapat membantu meningkatkan kepatuhan pasien.
4. Mengakomodasi Perbedaan Fisiologis dan Patologis
 - a. Perbedaan Usia: Anak-anak dan lansia memiliki metabolisme yang berbeda dibandingkan orang dewasa, sehingga memerlukan penyesuaian dosis untuk menghindari underdosis atau overdosis.
 - b. Berat Badan dan Komposisi Tubuh: Dosis sering kali harus disesuaikan berdasarkan berat badan dan komposisi tubuh pasien untuk memastikan distribusi obat yang tepat.

- c. Fungsi Organ: Fungsi ginjal dan hati yang menurun atau terganggu memerlukan penyesuaian dosis agar obat tidak menumpuk di dalam tubuh dan menyebabkan toksisitas.
- 5. Meningkatkan Kualitas Hidup Pasien
 - a. Mengelola Kondisi Kronis: Pada pasien dengan kondisi kronis seperti diabetes atau hipertensi, penyesuaian dosis yang tepat dapat membantu mengendalikan penyakit dengan lebih baik dan meningkatkan kualitas hidup pasien.
 - b. Respon Individual yang Lebih Baik: Dengan dosis yang disesuaikan, pasien lebih mungkin merasakan perbaikan kondisi kesehatan secara umum, yang berkontribusi pada kesejahteraan fisik dan mental mereka.
- 6. Mengoptimalkan Penggunaan Sumber Daya Kesehatan
 - a. Mengurangi Kunjungan Ulang: Dosis yang tepat dapat mengurangi kebutuhan untuk kunjungan ulang ke dokter atau rumah sakit karena efek samping atau ketidakefektifan obat.
 - b. Efisiensi Biaya: Mengurangi biaya perawatan kesehatan dengan meminimalkan komplikasi dan efek samping yang memerlukan penanganan tambahan.

Dengan demikian, penyesuaian dosis merupakan langkah esensial dalam praktik medis yang bertujuan untuk meningkatkan hasil terapi, keselamatan pasien, dan efisiensi sistem perawatan kesehatan secara keseluruhan. Penyesuaian ini melibatkan evaluasi dan monitoring yang kontinu untuk memastikan bahwa setiap pasien mendapatkan manfaat maksimal dari pengobatan yang diterima.

9.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penyesuaian Dosis

Penyesuaian dosis adalah proses mengatur jumlah obat yang diberikan kepada pasien agar sesuai dengan kebutuhan individu berdasarkan berbagai faktor seperti usia, berat badan, kondisi

kesehatan, fungsi ginjal dan hati, serta respon terhadap pengobatan. Proses ini krusial untuk memastikan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko efek samping. (Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, 2016)

9.3.1 Usia

Anak-anak dan lansia sering kali memerlukan penyesuaian dosis karena metabolisme mereka berbeda dengan orang dewasa muda. Anak-anak, misalnya, mungkin membutuhkan dosis lebih rendah karena ukuran tubuh yang lebih kecil dan organ yang belum sepenuhnya berkembang. Sementara itu, pada lansia, fungsi organ yang menurun dapat mempengaruhi metabolisme dan ekskresi obat.

9.3.2 Berat Badan

Obat-obatan tertentu memerlukan penyesuaian dosis berdasarkan berat badan untuk memastikan distribusi yang tepat di dalam tubuh. Dosis berbasis berat badan biasanya diukur dalam mg per kg (milligram per kilogram) berat badan

9.3.3 Fungsi Ginjal dan Hati

Ginjal dan hati adalah organ utama dalam metabolisme dan ekskresi obat. Gangguan pada fungsi ginjal atau hati dapat menyebabkan akumulasi obat dalam tubuh, sehingga memerlukan penyesuaian dosis untuk mencegah toksisitas.

9.3.4 Kondisi Kesehatan

Beberapa kondisi medis seperti diabetes, hipertensi, dan penyakit kronis lainnya dapat mempengaruhi cara tubuh merespons obat. Oleh karena itu, dosis mungkin perlu disesuaikan untuk kondisi-kondisi ini.

9.4 Metode Penyesuaian Dosis

Penyesuaian dosis adalah proses kritis dalam terapi obat untuk memastikan keamanan dan efektivitas pengobatan. Ada berbagai metode yang digunakan untuk menyesuaikan dosis obat, tergantung pada faktor-faktor seperti usia, berat badan, fungsi

organ, dan kondisi kesehatan pasien. Berikut adalah beberapa metode umum yang digunakan dalam penyesuaian dosis :(Aronoff, G. R., Bennett, W. M., Berns, J. S., Brier, M. E., Kasbekar, N., Mueller, B. A., ... & Smoyer, 2007)

9.4.1 Penyesuaian Berdasarkan Respon Klinis

Dokter sering kali memulai pengobatan dengan dosis awal tertentu dan kemudian menyesuaikan dosis berdasarkan respon klinis pasien. Jika pasien menunjukkan perbaikan tanpa efek samping yang signifikan, dosis dapat dipertahankan atau disesuaikan lebih lanjut.

9.4.2 Monitoring Kadar Obat dalam Darah

Untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit, seperti antikoagulan atau obat antiepilepsi, monitoring kadar obat dalam darah sangat penting. Ini membantu dalam menyesuaikan dosis agar tetap dalam rentang terapeutik yang aman dan efektif.

9.4.3 Penyesuaian Berdasarkan Protokol Khusus

Beberapa obat memiliki panduan penyesuaian dosis yang spesifik berdasarkan penelitian klinis dan pengalaman praktisi. Contohnya adalah penggunaan algoritma penyesuaian dosis insulin pada pasien diabetes.

9.5 Penerapan Rumus Penghitungan Penyesuaian Dosis

Perhitungan penyesuaian dosis memberikan panduan dasar untuk menyesuaikan dosis obat bagi anak-anak maupun pasien dengan kondisi khusus. Dalam praktik klinis, dokter juga akan mempertimbangkan faktor tambahan seperti berat badan, kondisi kesehatan, dan respons individu terhadap obat sebelum menetapkan dosis akhir. Selain itu, dosis sering kali perlu disesuaikan lebih lanjut berdasarkan rekomendasi spesifik dari panduan klinis atau produsen obat. (Anief, 2023)

9.5.1 Rumus Young

Rumus Young digunakan untuk menyesuaikan dosis obat bagi anak-anak berdasarkan usia mereka. Rumus ini mengasumsikan bahwa dosis anak adalah proporsi dari dosis dewasa yang dihitung berdasarkan usia anak tersebut. Rumus Young digunakan untuk menghitung dosis obat anak di bawah 8 tahun

$$\text{Dosis} = \frac{n(\text{tahun})}{n(\text{tahun}) + 12} \times \text{Dosis dewasa}$$

Contoh :

Obat Parasetamol dosis dewasa standar adalah 500 mg. Pasien anak berusia 6 tahun, maka dosis yang diberikan kepada anak tersebut adalah

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{6(\text{tahun})}{6(\text{tahun}) + 12} \times 500 \text{ mg} = \frac{6}{18} \times 500 \text{ mg} \\ &= 166.67 \text{ mg} \end{aligned}$$

9.5.2 Rumus Dilling

Untuk menghitung dosis obat anak di atas 8 tahun

$$\text{Dosis} = \frac{n(\text{tahun})}{20} \times \text{Dosis dewasa}$$

Contoh :

Obat Parasetamol dosis dewasa standar adalah 500 mg. Pasien anak berusia 12 tahun, maka dosis yang diberikan kepada anak tersebut adalah

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{12(\text{tahun})}{20} \times 500 \text{ mg} = \frac{3}{5} \times 500 \text{ mg} \\ &= 300 \text{ mg} \end{aligned}$$

9.5.3 Rumus Fried

Rumus Fried digunakan untuk menghitung dosis obat pada bayi dan anak-anak di bawah 1 tahun

$$\text{Dosis} = \frac{n(\text{bulan})}{150} \times \text{Dosis dewasa}$$

Contoh :

Obat Parasetamol dosis dewasa standar adalah 500 mg. Pasien anak berusia 8 bulan, maka dosis yang diberikan kepada anak tersebut adalah

$$\begin{aligned}\text{Dosis} &= \frac{8 \text{ (bulan)}}{150} \times 500 \text{ mg} \\ &= 26.67 \text{ mg}\end{aligned}$$

9.5.4 Rumus Cockcroft-Gault

Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal, penyesuaian dosis sering didasarkan pada laju filtrasi glomerulus (GFR) atau kreatinin clearance (CrCl). Rumus Cockcroft-Gault digunakan untuk menghitung CrCl :

$$\text{CrCl (pria)} = \frac{(140 - \text{usia}) \times \text{berat badan (kg)}}{72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}}$$

$$\text{CrCl (wanita)} = 0.85 \times \text{CrCl (pria)}$$

Contoh :

Seorang pria berusia 65 tahun dengan berat badan 70 kg dan kreatinin serum 1.5 mg/dL

$$\text{CrCl (pria)} = \frac{(140 - 65) \times 70 \text{ (kg)}}{72 \times 1.5 \text{ (mg/dL)}} = \frac{75 \times 70}{108} = 48.6 \text{ mL/min}$$

Berdasarkan CrCl, dosis obat tertentu mungkin perlu dikurangi untuk mencegah toksisitas.

9.6 Tantangan dan Kesalahan dalam Penyesuaian Dosis

Penyesuaian dosis obat adalah proses yang krusial namun penuh tantangan. Kesalahan dalam perhitungan dosis dapat menyebabkan pengobatan yang tidak efektif atau bahkan membahayakan pasien. Berikut adalah beberapa tantangan dan kesalahan umum yang dihadapi dalam perhitungan dosis : (Neal, 2020)

9.6.1 Tantangan dalam Perhitungan Dosis

Setiap pasien memiliki respons individu terhadap obat yang berbeda, sehingga memerlukan pendekatan yang dipersonalisasi. Tantangan dalam perhitungan dosis antara lain :

1. Variabilitas Pasien
 - a. Perbedaan Fisiologis
Faktor-faktor seperti usia, berat badan, jenis kelamin, fungsi organ (ginjal dan hati), dan kondisi kesehatan pasien sangat bervariasi dan mempengaruhi metabolisme obat.
 - b. Kondisi Komorbiditas
Pasien dengan multiple penyakit atau kondisi kronis mungkin memerlukan penyesuaian dosis yang lebih kompleks.
2. Pengetahuan dan Keterampilan Klinis
 - a. Kurangnya Pengetahuan
Tidak semua profesional kesehatan memiliki pengetahuan yang mendalam tentang farmakokinetik dan farmakodinamik yang diperlukan untuk penyesuaian dosis yang akurat.
 - b. Keterampilan Penggunaan Alat Bantu
Penggunaan kalkulator dosis, perangkat lunak khusus, atau panduan klinis memerlukan keterampilan yang tepat agar hasil perhitungan dosis akurat.
3. Interaksi Obat
 - a. Interaksi Farmakokinetik
Beberapa obat dapat mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain, memerlukan penyesuaian dosis yang hati-hati.
 - b. Interaksi Farmakodinamik
Efek gabungan dari obat-obatan yang memiliki mekanisme kerja serupa atau antagonistik perlu dipertimbangkan.

4. Pemantauan dan Kepatuhan Pasien

a. Pemantauan Terapi

Tidak semua pengaturan klinis memiliki fasilitas untuk pemantauan terapi obat yang adekuat, seperti pengukuran kadar obat dalam darah.

b. Kepatuhan Pasien

Dosis yang tepat tidak akan efektif jika pasien tidak mematuhi regimen pengobatan yang diresepkan.

9.6.2 Kesalahan dalam Perhitungan Dosis

Kesalahan dalam penyesuaian dosis dapat menyebabkan overdosis, yang berpotensi berbahaya, atau underdosis, yang dapat menyebabkan pengobatan tidak efektif.

1. Kesalahan Matematika dan Konversi

a. Perhitungan yang Salah : Kesalahan dasar dalam perhitungan matematika dapat menyebabkan dosis yang tidak akurat.

b. Konversi Unit : Kesalahan dalam konversi antara unit (misalnya, dari mg ke mcg atau dari ml ke L) sering terjadi dan dapat menyebabkan overdosis atau underdosis.

2. Penggunaan Rumus yang Tidak Tepat

a. Penerapan Rumus yang Salah : Penggunaan rumus yang tidak sesuai dengan populasi pasien (misalnya, menggunakan rumus dewasa untuk anak-anak) dapat menyebabkan dosis yang tidak sesuai.

b. Rumus yang Kedaluwarsa atau Tidak Relevan : Mengandalkan rumus yang tidak lagi relevan atau tidak diperbarui sesuai dengan penelitian terbaru dapat mempengaruhi keakuratan dosis.

3. Kesalahan dalam Penilaian Klinis

a. Penilaian Fungsi Organ yang Salah : Kesalahan dalam menilai fungsi ginjal atau hati, seperti menggunakan nilai kreatinin yang tidak tepat, dapat mengarah pada penyesuaian dosis yang tidak akurat.

- b. Overlook Interaksi Obat : Mengabaikan interaksi potensial antara obat dapat menyebabkan efek samping atau kegagalan terapi.
- 4. Kesalahan dalam Komunikasi
 - a. Instruksi yang Tidak Jelas : Petunjuk dosis yang tidak jelas atau tidak lengkap kepada pasien atau tim perawat dapat menyebabkan kesalahan dalam pemberian obat.
 - b. Transkripsi yang Salah : Kesalahan dalam transkripsi resep dari dokter ke perawat atau apoteker dapat menyebabkan kesalahan dosis.
- 5. Ketergantungan pada Teknologi
 - a. Reliabilitas Perangkat Lunak: Mengandalkan perangkat lunak atau aplikasi yang mungkin memiliki bug atau kesalahan pemrograman dapat menyebabkan kesalahan dalam penyesuaian dosis.
 - b. Kesalahan Input Data: Memasukkan data yang salah ke dalam sistem komputerisasi atau kalkulator dosis dapat menghasilkan dosis yang salah.

9.6.3 Pencegahan Kesalahan dan Tantangan

Pasien sering kali tidak mematuhi petunjuk dosis yang diberikan, baik karena lupa, kesalahpahaman, atau alasan lainnya. Ini dapat mengganggu efektivitas pengobatan. Untuk mencegah kesalahan dan tantangan, perlu dilakukan :

1. Pendidikan dan Pelatihan
Meningkatkan pendidikan dan pelatihan bagi profesional kesehatan tentang farmakokinetik, farmakodinamik, dan penyesuaian dosis yang tepat.
2. Penggunaan Alat Bantu yang Tepat
Menggunakan kalkulator dosis, panduan klinis, dan perangkat lunak yang diperbarui dan terverifikasi untuk membantu dalam perhitungan dosis.
3. Pemantauan yang Ketat
Implementasi pemantauan terapi obat yang rutin, terutama untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit.

4. **Komunikasi yang Efektif**
Meningkatkan komunikasi antar tim kesehatan dan memberikan petunjuk yang jelas kepada pasien tentang regimen pengobatan.
5. **Evaluasi dan Penyesuaian Berkelanjutan**
Melakukan evaluasi rutin terhadap efektivitas dan keamanan terapi serta melakukan penyesuaian dosis yang diperlukan berdasarkan respons klinis dan hasil pemantauan.

9.7 Peran Teknologi dalam Penyesuaian Dosis

Teknologi memainkan peran penting dalam meningkatkan akurasi, efisiensi, dan keselamatan dalam penyesuaian dosis obat. Berikut adalah beberapa cara teknologi digunakan untuk mendukung proses ini:

9.7.1 Sistem Komputerisasi

Penggunaan sistem komputerisasi untuk membantu dalam penyesuaian dosis, seperti *Computerized Physician Order Entry* (CPOE), dapat mengurangi kesalahan manusia dan meningkatkan akurasi dosis.

9.7.2 Alat Monitoring Jarak Jauh

Teknologi monitoring jarak jauh memungkinkan dokter untuk memantau kondisi pasien dan respons terhadap pengobatan secara real-time, sehingga penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan cepat dan tepat.

9.7.3 Aplikasi dan Kalkulator Dosis

Berbagai aplikasi dan kalkulator online yang dirancang untuk membantu profesional kesehatan dalam menghitung dosis dengan cepat dan akurat berdasarkan parameter individu pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. (2023) *Ilmu Meracik Obat*. 19th edn. Edited by UGM Press.
- Aronoff, G. R., Bennett, W. M., Berns, J. S., Brier, M. E., Kasbekar, N., Mueller, B. A., ... & Smoyer, W.E. (2007) *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th edn. American College of Physicians.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B.C. (2017) *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th edn. McGraw-Hill Education.
- Neal, M.J. (2020) *Medical Pharmacology at a Glance*. 8th edn. Wiley-Blackwell.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016) *Rang & Dale's Pharmacology*. 8th edn. Churchill Livingstone.

BAB 10

KUALITAS PRODUK FARMASI

Oleh Ahmad Wildhan Wisnu Wardaya

10.1 Definisi Kualitas Produk Farmasi

Kualitas produk farmasi memegang peran sentral dalam memastikan keberhasilan dan keamanan produk yang dihasilkan oleh industri ini. Secara esensial, kualitas farmasi mencakup aspek keseluruhan dari formulasi, produksi, pengujian, hingga pengiriman kepada konsumen. Seiring dengan itu, Philip B. Crosby, seorang ahli manajemen kualitas terkemuka, menggambarkan kualitas sebagai "kepatuhan terhadap persyaratan" (Crosby, 1979). Dalam konteks farmasi, patuh terhadap standar kualitas, regulasi, dan ketentuan ilmiah adalah imperatif. Dengan kata lain, kualitas produk farmasi tidak hanya merujuk pada kecanggihan teknis, tetapi juga pada kemampuan produk tersebut untuk memenuhi harapan konsumen dan menghasilkan manfaat klinis yang diinginkan.

10.2 Standar Kualitas dalam Industri Farmasi

Standar kualitas dalam industri farmasi merupakan kerangka kerja yang mendefinisikan persyaratan, praktik terbaik, dan norma-norma yang harus dipatuhi untuk memastikan produksi, pengujian, dan distribusi produk farmasi yang berkualitas tinggi dan aman. Salah satu standar utama yang diterapkan dalam industri ini adalah *Good Manufacturing Practice* (GMP). GMP adalah seperangkat pedoman internasional yang mengatur berbagai aspek produksi, termasuk fasilitas, personel, peralatan, dokumentasi, dan pengujian. Seperti yang diungkapkan oleh Robert A. Buerk, seorang ahli farmasi terkemuka, "GMP bertujuan untuk memastikan bahwa produk farmasi dihasilkan dan dikelola dengan kualitas yang konsisten, sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan" (Buerk, 2015). Selain GMP, beberapa standar lainnya seperti International Organization for Standardization (ISO) 9001 juga diterapkan untuk memastikan sistem manajemen kualitas yang efektif dalam seluruh

rantai produksi. ISO 9001 menekankan pada pendekatan sistematis untuk manajemen kualitas, mencakup pemahaman kebutuhan konsumen, keterlibatan manajemen, pendekatan proses, dan perbaikan berkelanjutan.

Tidak hanya bertujuan untuk memenuhi persyaratan regulasi, standar kualitas juga bertujuan untuk melindungi konsumen, mengoptimalkan efisiensi produksi, dan membangun kepercayaan di antara pihak-pihak yang terlibat dalam industri farmasi. Kepatuhan terhadap standar kualitas bukan hanya sebuah kewajiban hukum, tetapi juga merupakan investasi jangka panjang dalam keberlanjutan dan reputasi industri.

10.3 Pemantauan Kualitas Selama Proses Produksi

Pemantauan kualitas selama proses produksi farmasi adalah suatu pendekatan yang kritis untuk memastikan bahwa setiap tahap produksi memenuhi standar kualitas yang ditetapkan. Ini melibatkan serangkaian tindakan proaktif dan reaktif yang dirancang untuk mengidentifikasi, mengukur, dan mengontrol variabilitas dalam proses produksi. Pemantauan dimulai sejak awal, melibatkan penerimaan bahan baku, hingga tahap produksi akhir dan pengiriman produk (Pluta & Essam, 2016).

Tindakan pemantauan melibatkan penerapan kontrol kualitas pada setiap langkah proses produksi. Pengukuran kritis seperti kuantitas bahan baku, parameter proses, dan kualitas produk akhir diperiksa secara ketat. Selain itu, pemantauan kualitas juga mencakup pengawasan terhadap kondisi lingkungan produksi, kebersihan fasilitas, serta performa personel yang terlibat dalam proses (Rathore & Winkle, 2009).

Pentingnya pemantauan kualitas selama proses produksi tidak hanya terkait dengan kepatuhan terhadap regulasi, tetapi juga dengan mengidentifikasi potensi risiko atau cacat pada tahap awal, sehingga dapat diperbaiki sebelum mencapai tahap akhir produksi. Hal ini mendukung filosofi "right first time," di mana usaha maksimal dilakukan untuk memastikan bahwa setiap produk yang dihasilkan memenuhi standar kualitas tanpa perlu revisi atau penyesuaian yang signifikan.

10.4 Uji Kualitas Produk Farmasi

Uji kualitas produk farmasi adalah tahapan kritis dalam siklus produksi yang bertujuan untuk menilai kecocokan dan kepatuhan suatu produk farmasi terhadap standar kualitas yang ditetapkan. Proses ini melibatkan serangkaian pengujian dan evaluasi yang ketat terhadap berbagai parameter untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan memenuhi persyaratan keamanan, efektivitas, dan kualitas sesuai regulasi industri farmasi.

Pertama-tama, uji kualitas dimulai dengan pengujian bahan baku untuk memastikan keaslian, kemurnian, dan kuantitas yang sesuai. Selanjutnya, selama proses produksi, pengujian intermediet dilakukan untuk memantau dan mengendalikan variabilitas pada setiap tahap. Uji akhir kemudian dilakukan pada produk jadi untuk mengevaluasi karakteristik fisik, kimia, dan mikrobiologisnya (Aulton & Taylor, 2017).

Berbagai jenis uji kualitas dapat mencakup uji stabilitas untuk menilai daya tahan produk terhadap perubahan kondisi penyimpanan, uji potensi untuk memeriksa tingkat konsentrasi zat aktif, dan uji cecar untuk mendeteksi adanya zat asing yang tidak diinginkan. Uji kualitas juga dapat mencakup uji bioavailabilitas dan bioekuivalensi untuk produk yang dijual dalam bentuk dosis oral (Sinko, 2013).

Pentingnya uji kualitas dalam industri farmasi tidak hanya terletak pada pemenuhan standar regulatori, tetapi juga dalam memastikan kepercayaan konsumen dan keberlanjutan bisnis. Uji kualitas yang ketat menjadi kunci untuk memastikan bahwa setiap produk farmasi yang beredar di pasaran adalah aman, efektif, dan berkualitas tinggi (Allen & Popovich, 2010).

10.4.1 Uji Stabilitas

Uji stabilitas adalah suatu proses kritis dalam industri farmasi yang bertujuan untuk mengevaluasi perubahan yang terjadi pada produk farmasi selama periode penyimpanan atau penggunaan yang direkomendasikan. Tujuannya adalah untuk memastikan bahwa produk tetap mempertahankan kualitas, keamanan, dan efektivitasnya selama umur simpannya. Proses ini

melibatkan serangkaian pengujian yang dilakukan pada berbagai kondisi penyimpanan yang mewakili situasi dunia nyata.

Uji stabilitas mencakup pemantauan sifat fisik, kimia, mikrobiologis, dan farmakologis produk selama periode waktu tertentu. Parameter yang diuji dapat mencakup kemurnian, potensi, pH, kelarutan, serta tanda-tanda degradasi seperti perubahan warna atau bau. Pengujian dilakukan pada sampel yang diambil pada interval waktu tertentu, dan hasilnya dianalisis untuk memastikan bahwa produk tetap memenuhi spesifikasi yang ditetapkan (Liu & Shah, 2018).

Selama uji stabilitas, produk ditempatkan dalam kondisi penyimpanan yang berbeda, seperti suhu ruangan, suhu tertentu, kelembaban, dan cahaya, untuk mensimulasikan kondisi penyimpanan yang mungkin dihadapi oleh konsumen. Data yang dikumpulkan selama uji stabilitas membantu produsen untuk menentukan tanggal kedaluwarsa produk dan menyediakan informasi yang diperlukan untuk perubahan formulasi atau kemasan jika diperlukan.

Pentingnya uji stabilitas tidak hanya terletak pada kepatuhan terhadap peraturan regulatori, tetapi juga dalam menjamin bahwa produk farmasi tetap aman dan efektif selama umur simpannya. Kesuksesan uji stabilitas memastikan bahwa konsumen dapat menggunakan produk dengan percaya diri dan bahwa produk tersebut mempertahankan integritas kualitasnya sepanjang waktu.

10.4.2 Uji Potensi

Uji potensi dalam konteks farmasi adalah serangkaian evaluasi yang bertujuan untuk menentukan konsentrasi atau kekuatan zat aktif dalam suatu produk farmasi. Uji potensi merupakan langkah kritis dalam memastikan bahwa setiap dosis atau unit produk mengandung jumlah bahan aktif yang sesuai dengan yang dinyatakan dalam formulasi. Proses ini esensial untuk menjamin bahwa produk memberikan manfaat terapeutik yang diharapkan pada tingkat dosis yang diberikan.

Pada umumnya, uji potensi melibatkan teknik analisis kuantitatif untuk menentukan jumlah zat aktif dalam suatu formulasi. Contoh metode uji potensi melibatkan penggunaan

spektrofotometri, kromatografi, atau teknik analisis lainnya tergantung pada sifat fisikokimia zat aktif dan formulasi produk. Hasil uji potensi memastikan bahwa produk tidak hanya memenuhi standar kualitas, tetapi juga memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

Uji potensi biasanya dilakukan pada berbagai tahap produksi, termasuk penerimaan bahan baku, selama proses produksi, dan pada produk jadi. Dalam banyak yurisdiksi, regulasi yang ketat mengatur prosedur uji potensi untuk memastikan kepatuhan terhadap standar kualitas dan keamanan yang berlaku.

Keberhasilan uji potensi menjadi parameter kunci dalam memastikan bahwa pasien menerima dosis yang benar dan bahwa produk farmasi memberikan manfaat terapeutik optimal. Melalui uji potensi yang cermat, produsen farmasi dapat memastikan bahwa setiap unit produk memenuhi harapan terapeutik dan memberikan kepercayaan kepada praktisi kesehatan dan konsumen.

10.4.3 Uji Cemar

Uji cemaran dalam industri farmasi adalah suatu pendekatan kritis untuk mengevaluasi dan mengidentifikasi keberadaan zat-zat asing yang tidak diinginkan dalam produk farmasi. Uji cemaran merupakan bagian integral dari kontrol kualitas yang bertujuan untuk memastikan bahwa produk aman dikonsumsi dan memenuhi standar kebersihan yang ditetapkan. Pada dasarnya, uji cemaran mencakup analisis terhadap bahan yang mungkin terdapat dalam produk dengan konsentrasi di bawah batas yang ditetapkan.

Proses uji cemaran melibatkan teknik analisis yang sangat sensitif untuk mendeteksi zat-zat asing pada tingkat konsentrasi yang rendah. Metode analisis seperti kromatografi, spektrometri massa, dan teknik analisis lainnya digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur cemaran yang mungkin berasal dari bahan baku, proses produksi, atau kontaminasi lingkungan. Selain itu, uji cemaran juga mencakup pengujian mikrobiologis untuk memastikan produk bebas dari mikroorganisme patogen.

Uji cemaran umumnya dilakukan pada berbagai tahap produksi, termasuk penerimaan bahan baku, selama proses produksi, dan pada produk jadi. Adanya regulasi yang ketat

mengenai batas konsentrasi cemaran tertentu memastikan bahwa produk farmasi memenuhi persyaratan keamanan yang ditetapkan oleh otoritas regulasi.

Keberhasilan uji cemaran sangat penting dalam menjaga keamanan produk farmasi dan kepercayaan konsumen. Dengan mengidentifikasi dan mengeliminasi cemaran potensial, produsen dapat memberikan jaminan bahwa produk yang dihasilkan adalah berkualitas tinggi dan bebas dari risiko kesehatan yang tidak diinginkan.

10.5 Peran Analisis Resiko dalam Menjamin Kualitas

Analisis risiko dalam industri farmasi memiliki peran krusial dalam menjamin kualitas produk dan proses produksi. Ini adalah suatu pendekatan sistematis untuk mengidentifikasi, menilai, dan mengelola potensi risiko yang dapat mempengaruhi kualitas produk farmasi. Peran analisis risiko dalam konteks ini mencakup beberapa aspek penting.

Pertama, analisis risiko membantu identifikasi potensi ancaman terhadap kualitas produk dan kepatuhan terhadap regulasi. Dengan menilai berbagai elemen dalam rantai produksi, mulai dari bahan baku hingga distribusi, perusahaan farmasi dapat mengidentifikasi area yang mungkin rentan terhadap risiko. Hal ini membantu dalam merancang strategi kontrol kualitas yang lebih efektif.

Kedua, analisis risiko memungkinkan peringkat prioritas tindakan pencegahan. Setelah potensi risiko diidentifikasi, langkah-langkah pencegahan dapat dirancang dan diberi prioritas berdasarkan tingkat dampak dan kemungkinan terjadinya. Ini membantu perusahaan farmasi dalam mengalokasikan sumber daya dengan bijak untuk mengurangi risiko yang paling signifikan.

Ketiga, analisis risiko memberikan dasar untuk pengambilan keputusan yang terinformasi. Dengan memahami risiko yang terlibat dalam setiap tahap produksi, keputusan dapat diambil dengan mempertimbangkan konsekuensi potensial terhadap kualitas produk. Hal ini mendukung pengambilan keputusan yang proaktif untuk meningkatkan proses produksi dan keamanan produk.

Terakhir, analisis risiko adalah elemen kunci dalam penerapan pendekatan berbasis risiko dalam manajemen kualitas, seperti yang diterapkan dalam ICH Q9 - Panduan untuk Manajemen Risiko dalam Pengembangan Farmasetika. Implementasi praktik analisis risiko membantu perusahaan farmasi untuk mengembangkan dan memelihara budaya kesadaran risiko, yang memainkan peran penting dalam menjaga dan meningkatkan kualitas produk secara berkelanjutan (Mantovani & Larsson, 2017).

10.6 Inovasi dalam Peningkatan Kualitas Produk

Inovasi dalam konteks peningkatan kualitas produk dalam industri farmasi merupakan suatu pendekatan progresif yang melibatkan pengembangan dan penerapan ide-ide baru, teknologi terkini, atau proses yang lebih efisien untuk meningkatkan standar kualitas produk farmasi. Peran inovasi ini sangat penting dalam menjawab tuntutan pasar yang terus berubah, mengoptimalkan efisiensi produksi, dan meningkatkan kualitas produk secara berkelanjutan.

Salah satu aspek inovasi yang dapat meningkatkan kualitas produk adalah penggunaan teknologi canggih dalam pengendalian proses produksi. Sistem otomatisasi, pemantauan real-time, dan analisis data canggih dapat membantu mengidentifikasi potensi penyimpangan lebih awal, meminimalkan variabilitas proses, dan meningkatkan akurasi dalam produksi.

Selain itu, inovasi dapat mencakup pengembangan formulasi baru, penggunaan bahan baku yang lebih maju, atau pengintegrasian terbaru dalam teknologi pengemasan. Ini tidak hanya dapat meningkatkan daya tahan produk dan stabilitas, tetapi juga dapat memperbaiki karakteristik penggunaan, seperti keamanan konsumen dan kenyamanan dalam pemakaian.

Pentingnya inovasi dalam peningkatan kualitas produk tercermin dalam pendekatan berbasis risiko, seperti yang diusulkan dalam panduan ICH Q8 - Panduan tentang Pengembangan Produk Farmasi. Inovasi membuka pintu untuk pengembangan produk yang lebih efektif, efisien, dan sesuai dengan kebutuhan konsumen (Rathore & Wilnkle).

10.7 Aspek Etika dalam Kualitas Produk Farmasi

Aspek etika memainkan peran sentral dalam menjaga dan meningkatkan kualitas produk farmasi, melibatkan sejumlah prinsip moral yang membimbing seluruh siklus produksi hingga penggunaan produk. Integritas produk menjadi landasan etika, mengharuskan produsen untuk menyajikan informasi yang akurat dan jujur terkait bahan baku, formulasi, dan potensi efek sampingnya kepada konsumen (Beauchamp & Childress, 2019).

Keamanan dan kesehatan konsumen menjadi prioritas utama etika, mendorong pemenuhan terhadap standar kualitas yang ketat dan pencegahan efek samping yang merugikan (Velasquez, 2002). Penggunaan bahan baku yang etis, termasuk praktik sosial dan lingkungan yang bertanggung jawab, juga menjadi aspek etis dalam kualitas produk farmasi (Beauchamp & Childress, 2019).

Pengakuan hak kekayaan intelektual, transparansi dalam proses produksi, serta akuntabilitas terhadap produk dan proses produksi merupakan elemen-elemen etika yang menjamin kepercayaan konsumen (*International Council for Harmonisation*, 2016). Secara keseluruhan, penghormatan terhadap prinsip-prinsip etika ini bukan hanya tanggung jawab moral, tetapi juga membangun dasar kepercayaan dan reputasi yang kokoh dalam industri farmasi.

10.8 Pentingnya Sertifikasi dan Akreditasi

Sertifikasi dan akreditasi merupakan instrumen kritis dalam menjamin kualitas, keamanan, dan kepatuhan suatu produk atau layanan terhadap standar yang telah ditetapkan. Sertifikasi mengonfirmasi bahwa suatu produk atau proses produksi telah memenuhi persyaratan kualitas tertentu, sementara akreditasi menandakan bahwa lembaga yang memberikan sertifikasi memiliki kredibilitas dan kompetensi yang diakui. Kedua elemen ini bekerja bersama untuk memberikan keyakinan kepada konsumen, produsen, dan pihak terkait bahwa produk atau layanan tersebut memenuhi standar yang telah diakui secara internasional maupun nasional.

Pentingnya sertifikasi dan akreditasi tidak hanya terletak pada aspek jaminan kualitas, tetapi juga dalam membangun kepercayaan. Sertifikasi memberikan label kualitas yang dapat dikenali secara luas, memudahkan konsumen dalam membuat keputusan yang cerdas. Selain itu, lembaga akreditasi memberikan validasi independen terhadap kompetensi lembaga sertifikasi, memberikan dasar kepercayaan yang kuat dalam nilai sertifikasi tersebut. Sertifikasi dan akreditasi juga mendukung kepatuhan terhadap regulasi dan membantu produsen dalam memperoleh akses ke pasar global.

Sumber daya yang dikeluarkan untuk mendapatkan sertifikasi dan akreditasi adalah investasi jangka panjang yang dapat membawa dampak positif dalam jangka waktu yang lebih lama. Dengan meningkatkan kepercayaan konsumen, meningkatkan kualitas produk, dan membuka peluang ekspansi pasar, sertifikasi dan akreditasi bukan hanya menjadi kebutuhan regulatif, tetapi juga strategi yang cerdas untuk meningkatkan daya saing bisnis.

10.9 Tantangan dan Peluang dalam Menjaga Kualitas Produk Farmasi

Menjaga kualitas produk farmasi adalah tugas yang kompleks, penuh tantangan, namun juga penuh peluang untuk kemajuan dan peningkatan. Tantangan utama melibatkan dinamika industri yang cepat, termasuk perkembangan teknologi, regulasi yang semakin ketat, dan kebutuhan konsumen yang terus berkembang. Tantangan tersebut menuntut produsen farmasi untuk terus berinovasi dalam proses produksi dan pengujian, sambil mematuhi norma-norma peraturan yang berlaku. Peluang terletak dalam penerapan teknologi canggih untuk meningkatkan efisiensi produksi, pemantauan real-time, dan analisis data yang lebih mendalam, yang dapat mengarah pada peningkatan kualitas secara keseluruhan.

Pentingnya keamanan dan kepatuhan terhadap regulasi memberikan insentif bagi produsen untuk melibatkan diri dalam sertifikasi dan akreditasi, seperti ISO 9001 atau *Good Manufacturing Practice* (GMP). Namun, tantangan dalam mempertahankan standar tersebut dapat muncul dalam bentuk biaya implementasi dan

pemeliharaan. Dalam menghadapi tantangan ini, produsen farmasi dapat melihat peluang untuk meningkatkan efisiensi operasional dan keberlanjutan, yang pada akhirnya dapat menghasilkan keuntungan jangka panjang.

Sumber daya manusia juga menjadi faktor kunci dalam menjaga kualitas produk farmasi. Peluang untuk melibatkan dan melatih staf sesuai dengan perkembangan teknologi dan praktik terbaik dapat meningkatkan kapasitas industri dan memberikan keuntungan kompetitif. Dalam menghadapi tantangan dan memanfaatkan peluang ini, produsen farmasi dapat menciptakan lingkungan kerja yang mendukung inovasi, peningkatan keterampilan, dan pengembangan karyawan (Jadhav & Khumbar, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V., & Popovich, N. G. (2010). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (2017). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone.
- Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2019). *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press.
- Crosby, P. B. (1979). *Quality Is Free: The Art of Making Quality Certain*. McGraw-Hill.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2016). *ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7*.
- Jadhav, P. R., & Kumbhar, A. D. (2017). Challenges and Opportunities in Pharma Industry: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(12), 2469-2472.
- Liu, J., & Shah, R. (Eds.). (2018). *Drug Product Development for the Back of the Eye*. Springer.
- Mantovani, A., & Larsson, K. (Eds.). (2017). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. CRC Press.
- Pluta, W., & Essam, T. (2016). Quality by design and process analytical technology. In *Quality by Design for Biopharmaceuticals* (pp. 109-132). CRC Press.
- Rathore, A. S., & Winkle, H. (2009). Quality by design for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*, 27(1), 26-34.
- Sinko, P. J. (2013). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Velasquez, M. G. (2002). *Business Ethics: Concepts and Cases*. Pearson.

BAB 11

INOVASI DALAM FARMASETIKA

Oleh Ully Chairunisa

11.1 Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang penemuan dan pengembangan bahan baku farmasi baru, teknologi formulasi baru serta sistem pengantaran baru yang menarik pada proses produksi suatu sediaan farmasi. Pengeluaran swasta yang luar biasa besarnya untuk penelitian dan pengembangan (R&D) untuk mencapai inovasi (produk baru) yang sukses, dan industri farmasi yang akan meningkatkan rasio penjualan. Banyak penelitian dalam bidang teknologi formulasi untuk mengembangkan inovasi – inovasi dalam menghasilkan produk obat, sediaan fitofarmaka, vaksin, serta kosmetik yang dilaksanakan berdasarkan ilmu akademis dan penelitian dasar yang dilakukan di laboratorium pemerintah. Produk baru harus bisa memenuhi ujian pasar, tetapi bertahan dari pengawasan ketat dari badan pengatur pemerintah (bpom). Ada hal menarik dalam pengenalan banyak produk farmasi baru telah menghasilkan manfaat dan keuntungan yang besar dalam memperpanjang hidup manusia dan mengurangi berbagai penyakit. Dalam bab ini saya akan membahas tentang inovasi dalam teknologi formulasi khususnya bidang kosmetik (Scherer, 2010).

Saat ini, konsumen di seluruh dunia memahaminya kesejahteraan dan penampilan mereka sebagai kebutuhan dasar dalam gaya hidup. Oleh karena itu, permintaan produk kosmetik yang efektif akan terus berkembang untuk memperbaiki kondisi kulit. Banyak harapan konsumen berfokus pada produk anti-penuaan. Penuaan, sebuah fenomena kompleks yang proses “ekstrinsik” (photoaging), akibat kulit terpapar radiasi UV, polutan dan asap rokok, ditumpangkan pada “intrinsik” proses fisiologis (penuaan kronologis). Seperti dilansir Kaur dkk. (2007), ada peran mendasar reaktif spesies oksigen (ROS) dan antioksidan kulit kapasitas dalam penuaan kulit. Paparan ROS dari sumber yang

berbeda telah menyebabkan organisme berkembang mekanisme pertahanan dan di kulit manusia, jaringan enzimatik dan non sistem antioksidan enzimatik hadir untuk menangkal cedera oksidatif. Jaringan ini, terdiri dari enzim seperti SOD, katalase, glutathione peroksidase dan gluta thione reduktase dan lipofilik (misalnya vitamin E, ubiquinones, karotenoid) dan hidrofilik (mis. vitamin C, asam urat dan glutathione) anti oksidan, bertanggung jawab atas keseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan. Ketika ROS mengalahkan antioksidan alami, apa yang disebut "stres oksidatif" terjadi, melibatkan kerusakan lipid, protein dan DNA (Montenegro, 2014). Suplementasi topikal dengan antioksidan dianggap sebagai strategi berguna untuk meningkatkan kapasitas antioksidan kulit untuk mengurangi ROS yang diinduksi menjadi kerusakan kulit. Oleh karena itu, beberapa farmasi dan kosmetik formulasi telah berinovasi khusus untuk mencegah atau memperbaiki tanda-tanda penuaan berhubungan dengan kerusakan oksidatif seperti kerutan, lentigines aktinik dan kendur, sehingga membaik kesehatan dan penampilan kulit (andre o. barel, marc paye, 2018).

11.2 Inovasi bahan baku farmasi

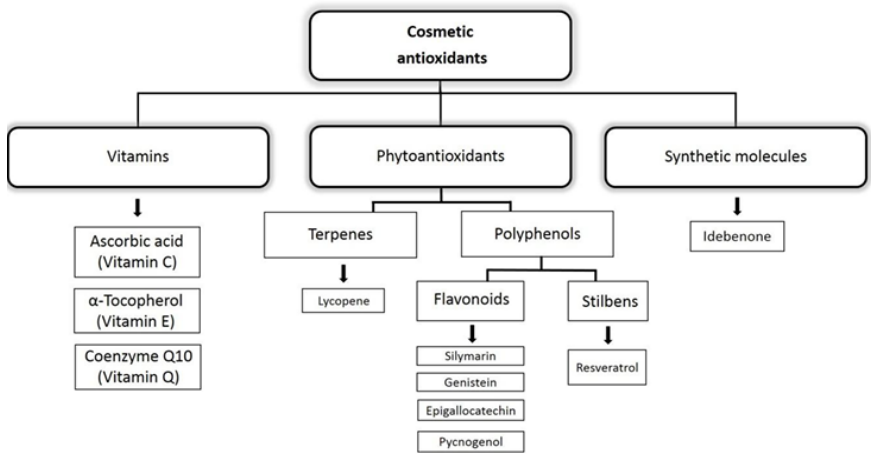
Dalam dunia kosmetika saat ini akan lebih menjurus ke "*back to nature*" dimana banyak "*Active Ingredient Product*" API yang digunakan dalam dunia "*skin care*" yakni berasal dari alam memberi efek produk yang maksimal dan meminimalkan efek samping. Sesuai laporan terbaru yang diterbitkan oleh Statista, pasar kosmetik global diperkirakan mencapai sekitar 511 miliar dolar. Berbagai jenis produk kosmetik, seperti perawatan kulit (*skin care*) saat ini berinovasi dalam farmasetika. Dimulai bahan baku (zat aktif) yang digunakan sampai bahan pembantu akan menghasilkan produk kosmetik yang efektif dan aman. Bahan baku pembuatan bahan kosmetik ada beberapa macam, seperti bahan fungsional dan bahan struktural. Bahan fungsional memastikan fungsionalitas dasar produk. Ini termasuk air, surfaktan, emolien, dll. Emolien merupakan kondisioner dan bahan pelembut untuk lapisan kulit epidermis. Mereka menciptakan penghalang pada epidermis yang mencegah penipisan serta melembabkan kulit. Dalam produk pembersih, surfaktan dimasukkan untuk menghasilkan busa. Selain

itu, mereka memfasilitasi emulsifikasi zat berbasis minyak dan air. Untuk meningkatkan stabilitas, formulasi kosmetik mengandung bahan penstabil, mereka membantu menjaga integritas produk. Pengawet digunakan dalam kosmetik untuk menghambat perkembangan bakteri dan jamur sekaligus memperpanjang masa kadaluwarsa produk (Mitsui, 1997).

Dalam beberapa tahun terakhir, industri kosmetik telah memutuskan untuk berinovasi komponen organik dan alami sambil meminimalkan pengaruh bahan kimia terhadap pengembangan produk kecantikan. Banyak produk kosmetik mengandung minyak mineral sebagai bahan dasarnya, sedangkan produk biologis menggunakan minyak atau air alami. Yang pertama mengandung sedikit minyak tetapi disaring untuk meminimalkan efek samping dari Berbagai jenis antioksidan yang diproduksi secara alami dapat ditemukan dalam produk organik alami, termasuk koenzim Q10, asam lipoat, dan beberapa jenis vitamin C dan E. Produk alami tidak menggunakan bahan kimia, melainkan menggunakan zat seperti Gliseril Stearate Sitrat atau lilin lebah yang menginduksi emulsifikasi (Munnier *et al.*, 2020).

GMO (organisme hasil rekayasa genetika) adalah mikroba yang genom mitokondrianya sengaja diubah menggunakan teknik rekayasa genetika untuk mengembangkan ciri fisiologis baru atau memodifikasi beberapa sifat yang sudah ada. Asam laurat, yang merupakan salah satu minyak jenuh, merupakan contoh penting bahan kosmetik dasar yang dapat diperoleh dari GMO. Ini adalah unsur umum dalam produk perawatan pribadi (cairan mandi dan deterjen, pembersih) dan 'kosmetik putih' untuk perawatan kulit, seperti lotion dan perawatan menghidrasi, karena kualitas pelembabnya yang luar biasa (September, 2AD).

11.2.1 Bahan Baku Antioksidan yang digunakan dalam bidang Kosmetik



Gambar 11.1. Skema beberapa antioksidan yang paling umum digunakan dalam produk perawatan kulit (Montenegro, 2014).

Kebanyakan formulasi perawatan kulit mengklaim anti efek, penuaan didasarkan pada antioksidan eksogen seperti vitamin, polifenol, dan flavonoid yang tidak dapat disintesis oleh tubuh kita (Gbr. 11.1). Selama beberapa dekade terakhir, popularitas formulasi kosmetik dari asal herbal hingga mendukung kesehatan dan integritas kulit dan pelengkapnyanya terus berkembang karena konsumen menganggap agen ini sebagai sesuatu yang alami, Sehat, tidak beracun dan penuh efek menguntungkan. Banyak produk kosmetik yang berbahan dasar botani bahan aktif memiliki antioksidan kuat aktivitas karena tanaman menghasilkan banyak antioksidan senyawa untuk melawan efek UV radiasi yang sering mereka alami. Sebagian besar bahan aktif yang berasal dari tumbuhan terlihat sifat biologis lainnya seperti anti-inflamasi dan aktivitas anti-karsinogenik, selain kapasitas antioksidasi (Jadoon *et al.*, 2015).

1. Antioksidan Endogen

Antioksidan endogen pada dasarnya adalah enzim seperti superoksida dismutase, super oksida reduktase, katalase, dan glutathione peroxidase yang secara katalitik

menghilangkan oksidan, dengan demikian mengurangi kandungannya dan mencegah oksidatif kerusakan. Sayangnya, enzim menyukai superoksida dismutase dan katalase rumit untuk dilakukan stabil dalam formulasi kosmetik karena sensitivitasnya terhadap sinar UV, oksigen, dan panas. Antioksidan endogen lainnya adalah koenzim Q10 (CoQ10), atau ubiquinone, sangat lipofilik senyawa yang ada di semua sel manusia sebagai komponen pernapasan mitokondria rantai yang berperan penting dalam menjaga kulit (Sadick, Karcher and Palmisano, 2009).

Pada level kulit, CoQ10 adalah 10 lipat lebih tinggi pada epidermis dibandingkan pada dermis. Secara in vitro percobaan pada fibroblas dermal terbukti Kemampuan CoQ10 untuk menekan matriks metalloprotein ekspresi nases-1 (MMP-1) setelah terpapar sinar UV radiasi B saat pretreatment dengan CoQ10 terkait dengan vitamin E secara signifikan tidak bisa menghambat ekspresi kolagenase, diproduksi oleh fibroblas dermal sebagai respons terhadap UVA (Scharffetter dkk., 1991). MMP-1 dan kolagenase bertanggung jawab atas degradasi serat kolagen, memainkan peran mendasar dalam penuaan akibat sinar matahari pada kulit (Naidoo and Birch-Machin, 2017).

2. Antioksidan eksogen

a. Vitamin E (@-tokoferol),

alph tokoferol merupakan antioksidan yang banyak digunakan dalam formula perawatan kulit. Ada delapan isoform aktif ini antioksidan lipofilik, hadir dalam berbagai macam makanan, seperti sayuran, biji-bijian, dan daging. α Tokoferol adalah isoform yang paling aktif secara biologis, ditunjukkan pada penelitian hewan uji memberikan efek pelindung foto setelah aplikasi topikal mampu mengurangi jumlah sel kulit terbakar sinar matahari dan kerusakan akibat UVB, dan penghambatan foto karsinogenesis. Inovasi kombinasi vitamin E dan C dalam produk kosmetik khususnya “skincare” akan memberikan hasil yang lebih maksimal dan melembabkan kulit (Ermawati, Chasanah and Dwi, 2017).

b. Teh hijau

Teh hijau, salah satu minuman paling favorit dan penggunaan ekstraknya dalam produk kosmetik adalah meningkat. Diantara katekin polifenol terkandung dalam ekstrak hijau yang diperoleh dari teh tanaman *Camellia sinensis*, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) paling melimpah dan paling banyak aktif secara biologis. Beberapa in vitro dan in vivo penelitian pada hewan dan manusia membuktikan antioksidan, anti inflamasi dan anti kanker sifat genetik ekstrak teh hijau setelah oral atau pemberian topikal ekstrak teh hijau akan membuat kulit menjadi lebih kencang (Montenegro, 2014).

c. Likopen

Likopen adalah terpena dengan delapan isoprena unit, yang bertanggung jawab atas warna merah buah-buahan dan sayuran seperti tomat, air melon, jeruk bali merah muda, jambu biji, aprikot, pepaya dan rosehip, mewakili lebih dari 80% total karotenoid tomat. likopen memiliki sifat antioksidan yang lebih unggul dari itu dari β -karoten dan karotenoid umum lainnya, karena reaktivitasnya yang ekstrem. Dia banyak ikatan rangkap terkonjugasi menghasilkan likopen molekul tidak stabil yang sangat rentan terhadap oksidasi bila terkena udara dan cahaya. Selain antioksidan aktivitas, likopen menunjukkan anti-inflamasi, anti kanker dan efek anti-mutagenik. Setelah aplikasi topikal, likopen dapat mencegah kerusakan oksidatif lebih efektif dibandingkan β -carotene. Namun, menjadi likopen merupakan molekul yang sangat lipofilik, permeanya kemungkinannya tidak akan masuk ke lapisan kulit yang lebih dalam, sehingga membatasi kemanjurannya dari konvensional formulasi topikal. Untuk bahan baku ekstrak tomato ini sangat bagus jika dikombinasi dengan bahan – bahan basic skin lain seperti vitamin A (retinol) ditujukan untuk penuaan dini (Montenegro, 2014).

d. Silimarin

Silimarin diekstrak dari buah, biji dan daun tanaman milk thistle, *Silibum marianum*, yang merupakan tanaman terbaik yang dikenal pada zaman dahulu untuk pengobatan gangguan hati dan kandung empedu. Silimarin adalah campuran tiga flavonoid polifenol alami: silibinin (silibinin), silidianin, dan silichristine. Komponen utama silibinin dianggap paling aktif secara biologis, karena potensinya aktivitas antioksidan dan kemampuannya untuk memodulasi perubahan molekuler berbeda yang disebabkan oleh kulit paparan xenobiotik dan radiasi UV (Montenegro, 2014).

Tabel 11.1. Anti aging produk yang mengandung antioksidan pada nanocarier

Active ingredients/Nanocarrier	Trade name	Manufacturer	Use
Ascorbyl palmitate, tocopherol , retinol/ liposomes	Rovisome ACE Plus	Rovi Cosmetics International GmbH	Anti-aging, wrinkle reduction
Vitamin E/Nanotopes	Tinoderm E	Ciba Specialty Chemicals	Anti-inflammatory, anti-aging
Coenzyme Q10, Niacinamide/Liposomes	Ageless Facelift cream	I-Wen Naturals	Anti-aging, anti-oxidative, wrinkle reduction
Sea buckthorn pulp oil, vitamin E/Nanoemulsion	Nano Vit nc/oA	Mibelle Biochemistry	Celle regeneration, protection against UVA
Coenzyme Q10, Vitamin E acetate/Nanoemulsion	Nano-Lipobelle H-EQ10 cream	Mibelle Biochemistry	Anti-aging, anti – inflammatory
Pro-Retinol A/Nanosomes	Revitalift	L'Oreal	Anti-wrinkle, anti-aging
Coenzyme Q10/Nanostructured lipid carriers	Cutanova Nano Repair Q10 Cream	Dr. Rimpler GmbH	Revitalising, anti-aging
Genstein/Liposome	Lipobelle Soyglycone	Mibelle Biochemistry	Antioxidant
CoQ10, vitamin E and C/Nanoemulsion	Nano-Lipobelle DN CoQ10 oA	Mibelle Biochemistry	Anti-photoaging, and metabolic activation
Vitamins A, E, and C/Nanoemulsion	Nano-Lipobelle H-AECL	Mibelle Biochemistry	Anti-wrinkle, anti-aging
Vitamin E, panthenol/Nanocapsules	Lancôme Soleil Soft-Touch Anti-Wrinkle Sun Cream SPF 15	L'Oreal	Revitalising, anti-aging
Grape seed extract, vitamin E, green tea extract/ Fullerenes	Sircuit Addict Firming Antioxidant Serum	Sircuit Skin Cosmeceuticals Inc.	Revitalising, anti-aging
Vitamin C/ Nanocapsules	Collagen Stimulator Factor MAP®	Cosmetochem	Stimulation of collagen production

11.3 Inovasi dalam teknologi (sistem pengantaran obat)

Selain inovasi dalam bahan baku saat ini inovasi dalam sistem pengantaran obat dan teknologi yang digunakan. Disini saya akan membahas teknologi yang sedang banyak digunakan untuk

pengobatan begitu juga untuk produksi kosmetik khususnya perawatan wajah. Nanoteknologi, banyak pengembangan teknologi formulasi (sistem pengantaran obat) pada dunia kosmetik untuk menghasilkan produk “ skin care” yang efektif, menarik serta aman dan mudah dalam pengaplikasiannya. Saat ini sistem pengantaran nanoteknologi menjadi inovasi dalam produksi kosmetik untuk perawatan wajah (Sadick, Karcher and Palmisano, 2009).

Sistem pengantaran nanoteknologi ini akan memberikan banyak keuntungan dalam bidang farmasetika khususnya dunia kosmetik. Seperti menggunakan bahan aktif lebih sedikit, dalam penyerapan (absorpsi) obat ke kulit lebih cepat dibanding dengan menggunakan teknologi biasa sehingga memberikan efek obat yang lebih cepat. Nanoteknologi merupakan suatu sistem pengantaran nano yang mempunyai ukuran partikel kecil dari 100 nm. Nanocarriers (NCs) adalah pengiriman koloid sistem yang memiliki partikel atau tetesan yang ukurannya di bawah 100 nm. Pada tingkat kulit, NC bisa saja terjadi diterapkan pada permukaan kulit untuk mencapai lokal efek di dalam kulit (pengiriman melalui kulit) atau efek sistemik (pengiriman transdermal). Dalam kosmetik, tujuan formulator adalah kapan menggunakan NCs adalah untuk mengoptimalkan pengiriman aktif bahan pada atau di dalam lapisan kulit sementara membatasi, sebisa mungkin, perkutan proses penyerapan dan karenanya, sistemik penyerapan (Arora et al., 2012). NCs sangat bermanfaat sebagai kosmetik sistem pengiriman karena mereka dapat meningkatkan kinerja kosmetik yang dirasakan atau diukur produk. Secara khusus, NC seperti : nanotope/ USUCS (Ultra Small Unilamellar Carrier System), nanoemulsi, nanoniosome, nanoliposome, Solid nano lipid partikel, nanophytosome (Mu and Sprando, 2010).

Nanocarrier berguna untuk meningkatkan efektivitas topikal anti oksidan sebagai pembawa ini menunjukkan banyak keuntungan dibandingkan dengan formulasi topikal konvensional seperti peningkatan stabilitas senyawa aktif dan kelarutan dalam air, peningkatan bioavailabilitas dan menargetkan lapisan kulit tertentu. Seperti yang dilaporkan di bagian sebelumnya, sebagian besar antioksidan menunjukkan sifat fisikokimia yang kurang baik sifat yang dapat membatasi efektivitasnya setelah aplikasi topikal.

Beberapa antioksidan adalah sangat lipofilik (misalnya CoQ10, likopen, resveratrol) dan menjadi lapisan kulit terluar lipofilik, mereka cenderung menumpuk di stratum korneum saat penetrasi mereka ke dalam lapisan yang lebih dalam, tempat mereka seharusnya bekerja aktivitas mereka, bisa jadi lemah. Di sisi lain, antioksidan yang sangat hidrofilik, seperti asam askorbat, tidak dapat menembus ke dalam lipofilik lapisan tanduk, sehingga mengakibatkan tidak efektif setelahnya aplikasi topikal. Kebanyakan antioksidan tidak stabil, dan sensitivitasnya terhadap radiasi UV dan terhadap oksigen membuat sulit untuk merumuskan penerimaan tabel, komposisi konvensional yang stabil untuk penggunaan kosmetik. Selain itu, beberapa antioksidan juga berwarna, membuat produksi sebuah formulasi estetika yang dapat diterima sangat kompleks. Memuat antioksidan kosmetik ke dalam yang sesuai Sistem penyampaian NC dapat mewakili kesuksesan strategi untuk meningkatkan efektivitas anti-penuaan produk dengan meningkatkan kelarutan, permeabilitas, dan stabilitas antioksidan. Pada artikel ini, nano paling menjanjikan operator yang diminati saat ini untuk mengirimkan kosmetik antioksidan akan ditinjau (Ganesan and Choi, 2016).

11.3.1 Nanotope

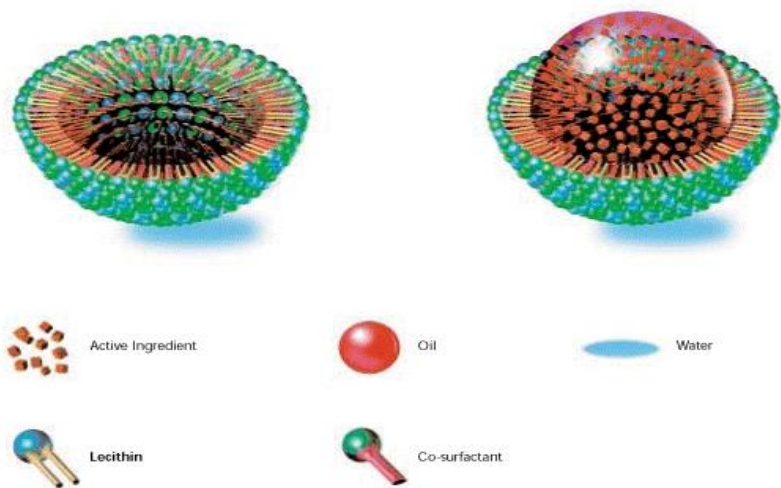
Nanotope merupakan sistem pengantaran nano yang memiliki ukuran partikel dengan diameter kisaran (20 – 40 nm). Bisa berupa enkapsulasi kosmetik aktif berupa minyak.

Tabel 11.2. Komposisi dari sistem pengantaran Nanotope

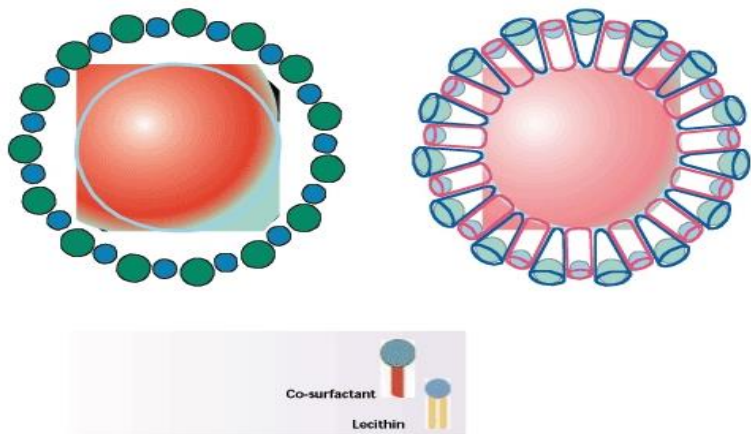
Membran Architecture	Lechitin/co-surfactant monolayer
Encapsulated core	Oil; cosmetic active
External phase	Water
Mean diameter	20-40 nm

Nanotopes merangkum inti lipid dengan membran monolayer fosfolipid / ko-surfaktan. Membran terdiri dari molekul silindrik (molekul fosfolipid) dan kerucut (ko-surfaktan). Konstituen-konstituen ini membuat membran yang sangat padat

dari partikel-partikel kecil yang stabil. Partikel seperti itu, Nanotopes™, sangat tahan terhadap molekul aktif permukaan dan toleran terhadap peningkatan kekuatan ionik, ini berbeda dengan membran bilayer konvensional (liposom). Akibatnya, partikel Nanotope kompatibel dengan banyak pengemulsi, surfaktan dan toleran terhadap elektrolit dan pH. Ukuran rata-rata Nanotopes tergantung pada aktif yang dienkapsulasi, tetapi, biasanya dari 20 nm hingga 40 nm. Nanotopes tidak hanya berukuran homogen, tetapi memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat sempit (Baschong *et al.*, 2005).



Gambar 11.2. 3- Dimensional structure Nanotopes



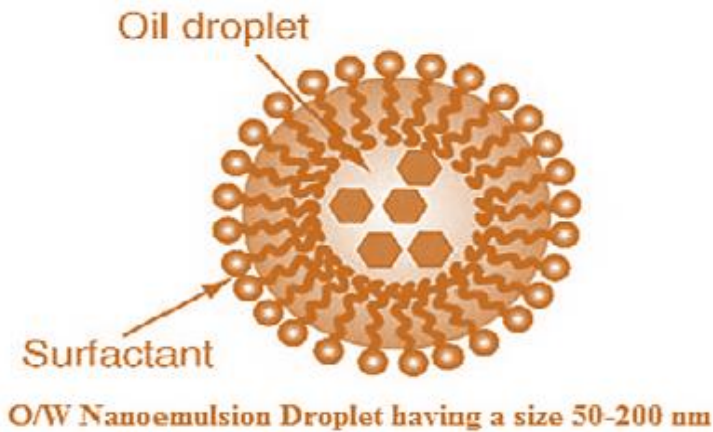
Gambar 11.3. Membran Architecture Nanotopes

Nanotopes merupakan inti lipid dengan membran monolayer fosfolipid / ko-surfaktan. Membran terdiri dari molekul silindris (molekul fosfolipid) dan kerucut (co-surfaktan). (gambar 11.4). Konstituen-konstituen ini membuat membran yang sangat padat dari partikel-partikel kecil yang stabil. Partikel itu disebut Nanotopes TM, sangat tahan terhadap molekul aktif permukaan dan toleran terhadap peningkatan kekuatan ionik, ini berbeda dengan membran bilayer konvensional (liposom). Sehingga partikel Nanotope TM kompatibel dengan banyak pengemulsi dan surfaktan dan stabil terhadap elektrolit dan pH. Ukuran rata-rata Nanotopes tergantung pada aktif yang dienkapsulasi, tetapi, biasanya dari 20 nm - 40 nm. Nanotopes TM tidak hanya berukuran homogen, tetapi memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat sempit.

1. Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan suatu sistem emulsi yang terdiri fase dispersi, fase terdispersi yang memiliki fase minyak dan fase air serta memiliki ukuran partikel kecil dari 100 nm. Nanoemulsi adalah sistem penghantaran obat baru. Nanoemulsi dalam pemberian obat sistem untuk meningkatkan Bioavailabilitas buruk obat yang larut dalam air. Ini adalah campuran isotropik Minyak, Surfaktan, Kosurfaktan (Smix), air dan obat. Ini adalah salah satu Partikulat Koloid sistem nano yang memiliki ukuran tetesan berkisar hingga kisaran ukuran submikron bertindak sebagai pembawa obat molekul. Pembawa adalah bola padat dan permukaannya amorf dan lipofilik dengan muatan negatif. Nanoemulsi (NE) sebagai a sistem pengiriman obat baru yang mereka tingkatkan Tindakan farmakologis dan terapeutik dari obat dan meminimalkan efek samping atau toksik reaksi obat. Nanoemulsi adalah a sistem koloid modern terdispersi yang memiliki dispersi yang jernih atau transparan secara isotropis dua fase cair yang tidak dapat bercampur seperti minyak dan air, distabilkan oleh film antarmuka molekul surfaktan. Ukuran tetesan fase terdispersi sekitar 50-200 nm, memiliki minyak dan air yang sangat rendah (o/w) ketegangan antarmuka. Sistem nanoemulsi adalah disusun dengan konsentrasi yang sesuai Fase minyak dan surfaktan memiliki ukuran tetesan 50 200 nm dan Struktur

tetesan NE ditunjukkan pada Gambar 11.7 (Gurpreet and Singh, 2018).



Gambar 11.4. Struktur dan droplet dari nanoemulsi

Berdasarkan komposisi nanoemulsi sistem dibagi menjadi tiga jenis seperti minyak dalam air (o/w) dimana minyak terdispersi fase air kontinu, air dalam minyak (w/o) dimana air didispersikan secara kontinu fase minyak dan Nanoemulsi bikontinu dalam domain mikro mana dari minyak dan air yang saling berinteraksi tersebar dalam sistem. Komponen utama NE adalah minyak, pengemulsi agen (Smix) dan fase air. Minyak seperti asam oleat, etil oleat, minyak jarak, minyak zaitun, minyak cengkeh dan Trigliserida (LCT, MCT, SCT). Maksimum kelarutan obat dalam fase minyak penting untuk pemilihan minyak untuk pembuatan nanoemulsi. Campuran minyak dan air dapat menghasilkan minyak mentah emulsi sementara yang jika didiamkan akan menjadi memisahkan dua fase yang berbeda karena penggabungan dari butiran-butiran yang tersebar. Agen pengemulsi ditambahkan untuk menjaga stabilitasnya sistem. Emulgen terutama diklasifikasikan sebagai surfaktan seperti Tweens (20, 80), Spans (60, 80). Agen pengemulsi lain seperti itu memiliki Kosurfaktan seperti polietilen glikol 400, polietilen glikol 200,

Polipropilen glikol 400, Etanol, Propanol dan etilen glikol memberikan efek yang sama stabilitas NE dan mengurangi ketegangan antarmuka atau fluiditas antarmuka formulasi. Maksimum kelarutan obat dan minyak dalam Emulgen (sistem surfaktan dan kosurfaktan) adalah penting untuk pemilihan zat pengemulsi. HLB rendah (3-6) sistem pengemulsi terbentuk tanpa NE dan HLB memiliki pengemulsi tinggi sistem terbentuk tanpa NE dan HLB tinggi sistem pengemulsi (8-18) untuk membentuk o/w NE. Agen pengemulsi teradsorpsi dengan cepat disekitarnya fase terdispersi dari butiran-butiran menjadi dari fase koheren film untuk mencegah penggabungan, bentuk Emulsi monomolekuler, multimolekuler atau partikulat film di sekitar bola yang tersebar.

2. Nanoliposome

Liposom terdiri bahan alami atau fosfolipid sintetis yang secara spontan dikumpulkan dalam media berair untuk membentuk vesikel berbentuk bola. Fosfolipid tersusun dalam struktur bilayer dengan kelompok kepala kutub terletak di permukaan membran, di kontak dengan media berair, dan lemak rantai asam membentuk inti hidrofobik dari membran, terlindung dari air. Liposom dapat menjebak hidrofilik dan bahan aktif lipofilik sebagai molekul polar dapat dilarutkan dalam inti berair, sementara molekul hidrofobik dapat dikemas dalam domain lipofilik dari struktur bilayer (Schuber dkk., 1998). Efisiensi penjebakan tergantung pada berbagai faktor seperti fisikokimia sifat senyawa aktif, fosfolipid membentuk bilayer dan metode persiapan. Ukuran liposom dapat berkisar dari 15 nm hingga beberapa μm dan tergantung pada jumlahnya lapisan ganda; liposom dapat diklasifikasikan sebagai kecil vesikel unilamellar (SUV, berisi satu bilayer), besar, unilamellar vesikel (LUV, mengandung bilayer tunggal) atau vesikel multilayer (MLV). Banyak alasan akun untuk liposom penggunaan luas dalam industri kosmetik: kemudahan persiapan, keamanan, kesamaan strukturnya dengan kulit, biodegradabilitas, kemampuan untuk meningkatkan penetrasi kulit bahan aktif, kelayakan menargetkan senyawa yang

terperangkap untuk lapisan kulit tertentu meminimalkan efek samping akibat untuk penyerapan sistemik, dan pelembab kulit dan memulihkan efek lipid konstitutifnya (Wathoni *et al.*, 2020).

Selain itu, liposom dapat membentuk reservoir senyawa aktif pada kulit dan pelengkapannya, sehingga memberikan rilis berkelanjutan, yang bisa berguna untuk memperpanjang efek senyawa aktif. Produk kosmetik liposom pertama adalah krim anti penuaan 'Capture', diluncurkan pada pasar oleh Dior pada tahun 1986. Formulasi ini mengandung ekstrak timus, kolagen, elastin, dan peptida dan efek menguntungkannya pada kulit tua dikaitkan dengan kemampuannya untuk meningkatkan seluler aktivitas dan untuk meningkatkan kekuatan dan nada kulit karena kandungannya yang bersifat ikat komponen jaringan. Belakangan, beberapa kosmetik aktif bahan telah terperangkap ke dalam liposom untuk meningkatkan penyampaian topikalnya dan, karenanya, efektivitasnya efektivitas.). Di dalam pengujian *in vitro* membuktikan aktivitas antioksidan yang lebih baik "Aspasomes" dibandingkan dengan asam askorbat bebas dan efek peningkatan permeasi kulit ascorbyl palmitat (Gopinath dkk., 2004). Mengenkapsulasi CoQ10 menjadi liposom untuk formulasi untuk aplikasi topikal terdiri dari fosfatidilkolin kedelai dan α -tokoferol, a peningkatan signifikan kandungan CoQ10 pada kulit tikus diamati dibandingkan dengan yang tidak dienkapsulasi penangguhan. Efek peningkatan ini bergantung mengurangi waktu perawatan dan jumlah CoQ10 di dalam kendaraan (Lee dan Tsai, 2010). Sacher dkk Al. (2006) menyelidiki aktivitas antioksidan CoQ10 terperangkap dalam liposom fleksibel. Ini vesikel unilamellar berukuran nano (80-250 nm) dibuat dari fosfatidilkolin kedelai (>80%), memiliki kandungan asam linoleat yang tinggi. Studi klinis telah membuktikan hal itu fleksibel liposom menunjukkan sifat kosmetik yang menarik seperti pengurangan kerut dan peningkatan elastisitas kulit. Baru-baru ini liposom memuat resveratrol dibuat dari fosfatidilkolin jenuh dan kolesterol atau turunannya yang bermuatan positif (Bonechi dkk, 2012).

Sifat liposom seperti ukuran rata-rata dan keberadaan oligolamellar struktur tergantung pada pemuatan resveratrol yang berinteraksi dengan bilayer dan lebih banyak lagi tertanam lebih dalam pada liposom kationik dibandingkan pada liposom kationik zwitterionik liposom. Resveratrol dimuat liposom dilaporkan aman, tetapi mereka efek pada permeasi kulit tidak diselidiki. Dalam penelitian lain, resveratrol dimasukkan ke dalamnya nanocarrier yang berbeda (liposom, polimer nanokapsul inti lipid dan nanosfer dan nanopartikel lipid padat) dan fotostabilitasnya dan profil permeasi kulit dinilai perbandingan dengan larutan etanol ini senyawa aktif (Detoni et al., 2012). Semua nanocarrier menguji resveratrol yang dilindungi dari fotoisomerisasi dan meningkatkan penetrasinya ke dalam kulit.

3. Nanoniosome

Niosom mirip dengan liposom dalam hal itu adalah pembawa vesikuler dalam kisaran ukuran nano tetapi lapisan ganda mereka terdiri dari surfaktan non-ionik bukannya fosfolipid (Manosroi et al., 2008). Itu keuntungan utama niosom dibandingkan dengan liposom adalah stabilitasnya yang lebih besar karena sebenarnya tidak mudah terhidrolisis atau teroksidasi selama penyimpanan. Umumnya niosom diperoleh dari non surfaktan ionik dari alkil atau dialkil poligliserol eter, dan mereka distabilkan dengan menambahkan kolesterol dan sedikit anionik surfaktan sebagai disetil fosfat. nanocarrier ini dibentuk oleh asosiasi diri non-ionik surfaktan dalam fase air dan, sejenisnya liposom, mampu memuat hidrofilik dan senyawa lipofilik. Strukturnya bisa jadi dimodifikasi menyediakan berkelanjutan atau terkendali pengiriman bahan aktif yang dimasukkan (Waddad dkk., 2013). Produksi Niosome pertama kali dimulai dari industri kosmetik seperti yang dipatenkan oleh L'Oréal pada tahun 1970an dan 80an, dan produk pertamanya 'Niosome' diluncurkan pada tahun 1987 oleh Lancôme.

Niosom telah diselidiki sebagai pembawa produk perawatan kulit karena kelebihanannya seperti kemampuan

untuk meningkatkan bahan aktif stabilitas dan penetrasi kulit dan untuk meningkatkan ketersediaan hayati bahan-bahan yang diserap dengan buruk. Khasiat topikal niosom dalam air dispersi dievaluasi sehubungan dengan formulasi konvensional seperti emulsi. Nanocarrier ini menunjukkan toksisitas yang lebih rendah memungkinkan pengiriman jebakan kulit yang terkontrol pada bahan aktif yang khasiatnya bermanfaat untuk produk pelembab dan penyamakan kulit (Handjani dkk., 1979). Junyaprasert dkk. (2012) melaporkan bahwa niosome ada pula yang menjebak asam ellagic (EA), suatu polifenol ditemukan dalam buah-buahan dan tanaman yang berbeda, mampu meningkatkan pengiriman EA melalui epidermis manusia dan dermis dibandingkan dengan solusi EA. Secara *in vitro* studi permeasi kulit menunjukkan bahwa penetrasi EA dari niosom, terdiri dari Span 60 dan Tween 60 2:1, bergantung pada ukuran vesikelnya, konten EA mereka dan jenis pelarut yang digunakan untuk persiapan mereka. Niosom asam galat elastis dan non-elastis (GA), antioksidan yang terdapat pada beberapa buah-buahan dan tanaman, disiapkan dan dinilai untuk mereka efisiensi jebakan dan kemampuan mereka untuk meningkatkan ve perembesan kulit GA. Niosom non-elastis menunjukkan efisiensi penjebakan yang lebih baik sementara elastis niosom memberikan peningkatan permeasi GA melalui kulit (Manosroi et al., 2011). Para penulis menyimpulkan bahwa niosom elastis dapat bermanfaat pembawa molekul anti penuaan kulit.

4. Nanopartikel polimer

Nanopartikel polimer adalah sistem koloid yang ukurannya dapat berkisar antara 10–1.000 nm diameter dan termasuk nanosfer dan nano kapsul. Operator ini menunjukkan beberapa keunggulan dibandingkan dengan formulasi konvensional seperti meningkatkan kelarutan dan meningkatkan penyerapan bahan aktif, stabilitas yang baik, biodegrada kemampuan dan tolerabilitas yang baik. Sedangkan nanokapsul, mempunyai inti yang berminyak dikelilingi oleh membran polimer, adalah sistem tipe reservoir, nanosfer adalah matriks sistem, di mana struktur polimer

mempertahankan atau menyerap komponen aktif (Guterres et al., 2007). Bahan aktif yang tergabung dapat ditemukan di domain partikel yang berbeda, tergantung pada sifat fisikokimianya, dan struktur pembawa karena dapat dilarutkan matriks (nanosfer) atau dalam fase cair (nanokapsul) atau teradsorpsi pada nanopartikel permukaan. Partikel-partikel ini dapat diperoleh dari alam atau polimer buatan yang dapat terbiodegradasi dan yang paling umum digunakan adalah asam poli-L-laktat (PLA) dan kopolimer dengan asam glikolat (PLGA) (Alexis dkk., 2008; Ajazuddin, 2010). Dalam beberapa tahun terakhir, nanosfer digunakan dalam perawatan kulit produk yang dirancang untuk mengatasi tanda-tanda kulit penuaan terus meningkat seiring dengan hal ini nanocarrier seharusnya memberikan kulit yang lebih dalam penetrasi komponen aktif yang tergabung unds, sehingga meningkatkan efek menguntungkannya. Nanosfer PLGA merangkul vitamin C turunan (ascorbyl tetraisopalmitate), tokofe rol asetat dan retinil palmitat dinilai efektivitasnya sebagai anti penuaan (Tsujiimoto, 2006). Hasil penelitian ini menunjukkan suatu hal yang luar biasa pengurangan pembentukan kerut saat ini nanosfer diaplikasikan secara topikal sebelum UVA iradiasi, kemungkinan karena kemampuannya untuk menembus merawat kulit, memungkinkan akumulasi vitamin dermis. Nanopartikel polimer menjebak secara alami antioksidan telah banyak diteliti mengevaluasi efektivitasnya setelah oral dan parent administrasi teral (Bonifácio et al., 2014) tetapi mereka berpotensi sebagai pembawa antioksidan kosmetik masih harus dieksplorasi. Sebuah tinjauan baru-baru ini (Watkinson dkk., 2013) membahas hal ini masalah keamanan aplikasi topikal nanopartikel, salah satu perhatian utama produsen farmasi dan kosmetik. Itu penulis menggunakan pendekatan teoritis untuk menentukan kemampuan nanopartikel untuk menembus manusia yang sehat kulit, dengan jelas menunjukkan nano utuh itu partikel tidak dapat menembus kulit karena ukurannya yang besar, meskipun mereka mampu untuk meningkatkan permeasi kulit dari bahan aktif yang terperangkap bahan-bahan.

5. Nanopartikel lipid padat

Sistem pembawa lipid padat nanopartikel (SLN) dikembangkan untuk mengatasinya kelemahan dari pembawa koloid lainnya sementara mempertahankan sifat-sifat positifnya. Beberapa di antaranya keuntungan utama SLN dapat diringkas sebagai berikut: kemampuan untuk menggabungkan lipofilik dan senyawa aktif hidrofilik, meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas molekul yang terperangkap, pelepasan dan penargetan yang terkendali, keamanan, biaya rendah produksi dan peningkatan yang mudah. Karena mereka fleksibilitas yang luar biasa, nanocarrier ini telah ada diselidiki untuk rute administrasi yang berbeda seperti oral, parenteral dan topikal (Ekambaran et al., 2012; Doktorovova dkk., 2014). Khususnya, topikal pemberian senyawa aktif yang dimasukkan ke dalamnya SLN dapat mencegah penyerapan sistemiknya pilihan dan karenanya, efek samping. Selain itu, mereka ukuran kecil memastikan kontak dekat dengan stratum korneum, memfasilitasi penetrasi obat ke kulit.

Nanocarrier ini dibuat dari bahan padat lipid dan distabilkan oleh surfaktan yang berbeda. Sebagai inti partikel lipid ini padat, selama persiapan dan penyimpanan kristalisasi lipid mungkin terjadi, menyebabkan kebocoran senyawa aktif dari nanopartikel dan efisiensi enkapsulasi yang rendah efisiensi. Untuk meningkatkan pemuatan obat, sebentar generasi partikel lipid, yang disebut nano pembawa lipid terstruktur (NLC), dikembangkan dengan mengganti sebagian lipid padat dengan cairan lipid. Karena sistem ini mengandung campuran cairan dan lipid padat, matriks inti lipid lebih sedikit terorganisir dibandingkan dengan SLN, sehingga mengakomodasi sejumlah besar senyawa aktif dengan masalah kebocoran kecil. Oleh karena itu, ini pembawa lipid baru menunjukkan peningkatan efisiensi enkapsulasi dan mengurangi pengusiran bahan aktif selama enkapsulasi dan penyimpanan.

Kelayakan penggunaan SLN dan NLC di formulasi kosmetik telah banyak ditinjau (Schäfer-Korting dkk., 2007; Pardeike dkk., 2009) dan beberapa penelitian menyelidiki

kegunaannya pembawa ini sebagai sistem pengiriman kulit agen antioksidan. Sebuah studi in vitro tentang kultur keratinosit mengevaluasi pengiriman intraseluler resveratrol dari SLN atau solusi (Teskač dan Kristl, 2010). Memuat resveratrol menjadi SLN meningkatkan kelarutannya, stabilitas, Dan intraseluler pengiriman ketika resveratrol dalam larutan sedikit sitotoksik. A perbandingan antara SLN dan NLC yang mengandung resveratrol membuktikan kemampuan NLC yang lebih besar untuk meningkatkan penetrasi antioksidan in vitro ke dalam kulit tikus (Gokce et al., 2012a). Para penulis ini (Gokce et al., 2012b) juga membandingkan aktivitas antioksidan CoQ10 dimuat ke dalam liposom atau SLN dalam kultur sel normal fibroblas kulit manusia. Hasilnya terbukti kemampuan CoQ10 untuk meningkatkan proliferasi sel ketika terperangkap dalam liposom sementara CoQ10 SLN yang dimuat tidak menunjukkan efek perlindungan apa pun terhadap akumulasi ROS. Oleh karena itu, dalam hal ini penelitian liposom terbukti lebih unggul daripada SLN di meningkatkan aktivitas antioksidan CoQ10. NLC yang dimuat CoQ10 diuji sebagai perbandingan dengan nanoemulsi yang dimuat CoQ10 untuk menentukan jumlah antioksidan yang meresap kulit manusia yang dipotong (Junyaprasert et al., 2009), mengungkapkan bahwa nanoemulsi memberikan lebih besar Penetrasi kulit CoQ10 setelah 24 jam topikal aplikasi. Sebaliknya, Li dan Ge (2012) mempelajari permeasi in vitro melalui kelinci percobaan kulit idebenon analog CoQ10 sintetis dari NLC, nanoemulsi, dan larutan minyak, melaporkan bahwa jumlah kumulatif idebe tidak ada yang meresap dari NLC sekitar tiga kali lipat lebih besar dari yang diamati dari nanoemulsi atau larutan minyak. Baru-baru ini, Montenegro dkk. (2012) diselidiki permeasi kulit in vitro idebenone dari SLN yang berbeda, membuktikan efek penargetan kulit tergantung pada komposisi nanocarrier dan jumlah bahan aktif yang dimuat. Hasil yang bertentangan diperoleh dari evaluasi kemampuan nanocarrier lipid untuk meningkatkan perembesan antioksidan pada kulit menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut untuk menyelidiki yang sebenarnya

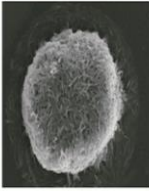
potensi sistem pengiriman ini untuk ditingkatkan efektivitas topikal agen antioksidan (Nagai *et al.*, 2018).

6. Nanopitosom

Fosfolipid adalah zat alami dengan fisioterapi *in vivo*. fungsi logis yang membuatnya lebih mudah dipahami untuk meningkatkan penerapannya dalam merancang sistem penghantaran obat baru. Distribusi fosfolipid dalam membran sel dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang waktu sirkulasi *in vivo* fitosom yang terdiri dari fosfolipid berbeda. Contoh-contoh yang akan dibahas di sini menunjukkan bahwa fosfolipid menawarkan banyak kemampuan untuk menghasilkan senyawa fitoaktif hidrofilik dan lipofilik. Fitosom merupakan salah satu jenis formulasi herbal dengan daya serap yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak tumbuhan konvensional. Mereka diformulasikan dengan menggabungkan ekstrak tumbuhan standar atau senyawa fitoaktif ke dalam fosfolipid, terutama fosfatidilkolin (PC), untuk menghasilkan struktur molekul yang kompatibel dengan lipid. Selain bertindak sebagai pembawa, PC memiliki beberapa atribut terapeutik yang memberikan efek positif ganda ketika diterapkan dalam formulasi fitosom. Molekul fosfolipid memberikan kelarutan ganda dan karenanya bertindak sebagai pengemulsi yang efektif. Molekul fosfolipid merupakan wahana potensial untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa fitoaktif karena komposisi strukturalnya yang unik, mirip dengan komposisi membran sel, sehingga cocok dengan sistem fisiologis. Fosfatidilkolin bertindak sebagai senyawa bifungsional dan terdiri dari bagian polar atau hidrofilik (bagian kolin) dan nonpolar atau lipofilik (bagian fosfatidil). Kepala kolin pada PC membentuk hubungan antara senyawa fitoaktif dan bagian fosfatidil. Itu juga membuat tubuh dan ekor serta menutupi bahan yang terikat kolin (Ghanbarzadeh, Babazadeh and Hamishehkar, 2016)

Physicochemical characterization of phytosomes

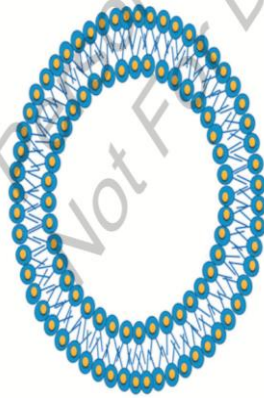
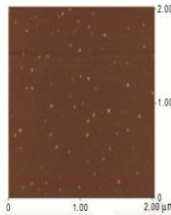
SEM



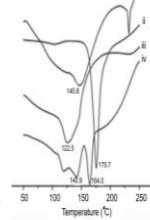
TEM



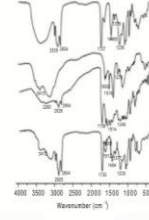
AEM



DSC



FTIR



❖ Spectroscopy

- High performance liquid chromatography (HPLC)
- Infrared spectroscopy (FT-IR)
- Nuclear magnetic resonance (NMR)
- Spectrophotometry

❖ Size, poly dispersity index (PDI), and Zeta potential

- Dynamic light scattering (DLS)
- Photon correlation spectroscopy (PCS)

❖ Morphology and shape

- Scanning electron microscopy (SEM)
- Transmission electron microscopy (TEM)
- Atomic force microscopy (AFM)

❖ Temperature related analysis

- Transition temperature
- Differential scanning calorimetry (DSC)
- Crystallinity
- X-Ray diffraction (XRD)
- DSC
- Melting point

❖ Phytoactive content

- Entrapment efficiency
- Entrapment stability

Gambar 11.5. struktur fitosome serta karakterisasi

DAFTAR PUSTKA

- Andre O. barel, marc paye, H.I.M. (2018) *handbook of cosmetic science and technology*, News.Ge.
- Baschong, W. et al. (2005) *Nanotopes™: A Novel Ultra-Small Unilamellar Carrier System for Cosmetic Actives, Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products: Technology, Applications and Formulations*. William Andrew Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-081551504-3.50023-7>.
- Ermawati, D., Chasanah, U. and Dwi, D. (2017) 'Optimization Formulation of Antioxidant Cream Vitamin E (α -tocopherol acetate) with Virgin Coconut Oil (VCO)', 2(Hsic), pp. 362–366.
- Ganesan, P. and Choi, D.K. (2016) 'Current application of phytocompound-based nanocosmeceuticals for beauty and skin therapy', *International Journal of Nanomedicine*, 11, pp. 1987–2007. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJNS.104701>.
- Ghanbarzadeh, B., Babazadeh, A. and Hamishehkar, H. (2016) 'Nano-phytosome as a potential food-grade delivery system', *Food Bioscience*, 15, pp. 126–135. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2016.07.006>.
- Gurpreet, K. and Singh, S.K. (2018) 'Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(5), pp. 781–789.
- Jadoon, S. et al. (2015) 'Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin cell longetivity', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015(Figure 1). Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/709628>.
- Mitsui, T. (1997) *New Cosmetic Science*. Amsterdam: Elsevier B.V.
- Montenegro, L. (2014) 'Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants', *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 2(4), pp. 73–92.
- Mu, L. and Sprando, R.L. (2010) 'Application of nanotechnology in cosmetics', *Pharmaceutical Research*, 27(8), pp. 1746–1749. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0139-1>.

- Munnier, E. *et al.* (2020) 'Homogeneous distribution of fatty ester-based active cosmetic ingredients in hydrophilic thin films by means of nanodispersion', *International Journal of Cosmetic Science*, 42(5), pp. 512–519. Available at: <https://doi.org/10.1111/ics.12652>.
- Nagai, N. *et al.* (2018) 'Design of a transdermal formulation containing raloxifene nanoparticles for osteoporosis treatment', *International Journal of Nanomedicine*, 13, pp. 5215–5229. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJN.S173216>.
- Naidoo, K. and Birch-Machin, M.A. (2017) 'Oxidative stress and ageing: The influence of environmental pollution, sunlight and diet on skin', *Cosmetics*, 4(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/cosmetics4010004>.
- Sadick, N.S., Karcher, C. and Palmisano, L. (2009) 'Cosmetic dermatology of the aging face', *Clinics in Dermatology*, 27(3 SUPPL.), pp. S3–S12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.12.003>.
- Scherer, F.M. (2010) *Pharmaceutical innovation*. 1st edn, *Handbook of the Economics of Innovation*. 1st edn. Elsevier BV. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0169-7218\(10\)01012-9](https://doi.org/10.1016/S0169-7218(10)01012-9).
- September, A. (2AD) 'Cosmoderm II, Trieste, Italy', (September), pp. 105–110.
- Wathoni, N. *et al.* (2020) 'Nanoparticle drug delivery systems for α -mangostin', *Nanotechnology, Science and Applications*, 13, pp. 23–36. Available at: <https://doi.org/10.2147/NSA.S243017>.

BIODATA PENULIS



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

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia

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

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

BIODATA PENULIS



Dr. Apt. Maria Dona Octavia., M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana (S1) Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM)

Penulis lahir di Alahan Panjang tanggal 10 Oktober 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana (S1) Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas. Penulis melanjutkan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan menyelesaikan S3 pada program Doktorat Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penulis saat ini aktif mengajar di bidang Teknologi Farmasi pada program Studi Sarjana Farmasi S1 dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang.

BIODATA PENULIS



Rina Wahyuni

Dosen Farmasetik

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Penulis lahir di Batusangkar tanggal 07 Mei 1981. Penulis adalah dosen tetap bidang Farmasetik pada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 dan pendidikan profesi apoteker pada Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas dan melanjutkan pendidikan S2 pada Jurusan Farmasi Pasca Sarjana Universitas Andalas serta pendidikan S3 pada jurusan Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

BIODATA PENULIS



Apt. Addina Zafrul, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Penulis lahir di Padang tanggal 30 Juni 1991. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang. Menyelesaikan pendidikan S1, Profesi Apoteker dan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas, penulis menekuni bidang Teknologi Farmasi.

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Ine Suharyani, M. Si

Dosen Program Studi Farmasi

Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon

Penulis lahir di Bandung tanggal 25 Juli 1979. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi (1998-2003) dengan beasiswa BBM dan Dharma Wanita, Apoteker di Unpad (2003-2004) dengan beasiswa PT. Sanbe Farma, melanjutkan S2 dengan kompetensi Farmasetika dan Teknologi Farmasi di ITB pada tahun 2011-2013 dengan beasiswa BPPS (Beasiswa Program Pasca Sarjana) dari DIKTI, sementara S3 dilanjutkan di Unpad dengan kompetensi Teknologi Farmasi dan Kimia Medisinal tahun 2019-2022 dengan pendanaan penelitian dari Kemendikbud pada skema Penelitian Disertasi Doktor (PDD). Selanjutnya mendapat hibah program Post-doktoral di Unpad pada tahun 2022-2023.

Penulis aktif dalam penerbitan buku bersama CV. Leguty Media, diantaranya dengan judul Dongeng Sains, "Kenapa Manusia Membutuhkan Makanan dan Minuman". MPASI, "Tim Brokoli Udang Cincang". Ayo Mengenal Tanaman Herbal Bermanfaat, "Buah Pisang (Buah Rakyat dengan Segudang Manfaat)". Penemuan Hebat yang Mengubah Dunia, "Ginjal, Sang Penyaring Racun", diterbitkan selama tahun 2021.

Penulis aktif sebagai reviewer pada jurnal ilmiah nasional (Medical Sains, Majalah Farmasetika, Indonesian Journal of Pharmacy/IdJP, Galenika, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*/IJPST, Pharmacoscripts), BMC Oral Health, Pharmaceutical Analysis, Journal of Pharmaceutical Research, serta beberapa jurnal lainnya.

BIODATA PENULIS



apt, Yeni Novita Sari, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Tanjung Barulak tanggal 20 September 1986. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang.. Menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang tahun 2010, memperoleh gelar apoteker pada tahun 2013 dari Program Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas. Pada tahun 2019, lulus dari Program Magister Farmasi, Universitas Andalas Padang. Saat ini telah terdaftar sebagai Dosen Tetap di Prodi S1 Farmasi pada Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang.

BIODATA PENULIS



Apt. Diah Wardani, M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Prodi D-III Farmasi
STIKes Karsa Husada Garut

Penulis lahir di Garut tanggal 21 Agustus 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D-III Farmasi, STIKes Karsa Husada Garut, dan juga sebagai Sekertaris Prodi D-III Farmasi STIKes Karsa Husada Garut, menyelesaikan Pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Garut Lulus Pada Tahun 2014 dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Konsentrasi Teknologi Farmasetika dan Kosmetik Universitas Padjajaran dan lulus pada tahun 2016. Pada tahun 2021 Penulis melanjutkan Pendidikan Profesi di Universitas Padjajaran. Penulis menekuni bidang Menulis dan melakukan riset dan penelitian di bidang farmasi khususnya bidang Teknologi Farmasi dan Resep.

BIODATA PENULIS



Apt. Prisca Safriani Wicita, S.Farm, M.Farm

Dosen Program Studi DIII Farmasi
Poltekkes Kemenkes Gorontalo

Penulis dilahirkan di Gorontalo pada Tanggal 22 Juli 1994. Merupakan anak ke-dua dari pasangan Drs. Titianto Pauweni, M.Pd dan Erca Dj Yunus, S.Pd. Penulis menyelesaikan program S1 di Program Studi Farmasi Universitas Negeri Gorontalo lulus tahun 2016, menyelesaikan program S2 dengan peminatan Farmasetika dan Teknologi farmasi di Universitas Padjadjaran Lulus tahun 2018 dan Profesi Apoteker di Universitas Padjadjaran lulus tahun 2018 (*Doubledegree*). Penulis aktif dalam kegiatan ilmiah dan organisasi keprofesian yaitu Pengurus PD IAI Provinsi Gorontalo bidang Pendidikan dan Pengembangan karir Apoteker, Pengurus PC IAI Kota Gorontalo bidang Pendidikan dan Pengembangan karir Apoteker, Perhimpunan Saintis Farmasi Indonesia Gorontalo sebagai ketua bidang Dana dan Sponsor. Sehari-harinya bekerja sebagai dosen di Program Studi DIII Farmasi Jurusan Farmasi Poltekkes kemenkes Gorontalo, pengampu mata kuliah Farmasetika dasar, Teknologi Sediaan Liquid dan Semisolid, Teknoogi sediaan Solid, Teknologi Sediaan Steril, Fisika Farmasi, Kosmetologi, Ilmu Resep dan Bahasa Inggris. Penulis juga menjadi dosen pengajar di Program Studi S1 Farmasi Universitas Bina Mandiri Gorontalo mengampu mata Kuliah Fisika Farmasi, Biofarmasetika, Teknologi sediaan Steril dan Farmakokinetika. Email Penulis: prisca_wicita@poltekkesgorontalo.ac.id

BIODATA PENULIS



Apt. Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas, S.Si., M.Kes

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas FAKAR Institut Ilmu Kesehatan STRADA Indonesia

Penulis lahir di Jombang tanggal 15 April 1972. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas FAKAR, Institut Ilmu Kesehatan STRADA Indonesia. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan melanjutkan S2 pada prodi Kedokteran Keluarga Fakultas Pasca Sarjana Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta. Penulis menekuni bidang Farmasi.

Penulis mulai terjun di dunia pendidikan Farmasi sejak tahun 1998 sampai sekarang. Pada tahun 1998 – 2017 Penulis bekerja menjadi dosen di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata. Pada tahun 2019 – sekarang menjadi dosen tetap di Institut Ilmu Kesehatan STRADA Indonesia.

BIODATA PENULIS



apt. Ahmad Wildhan Wisnu Wardaya, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
STIKES Muhammadiyah Kuningan

Penulis lahir di Kuningan tanggal 15 Agustus 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, STIKES Muhammadiyah Kuningan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di STF YPIB Cirebon dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Klinis di Universitas Ahmad Dahlan. Penulis menekuni bidang Penelitian dan Pengajaran terfokus dalam bidang Farmasi Klinis; Kimia Analitik (Obat); Kimia Fisika; Kimia Organik; Biokimia; Fisika Farmasi. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: anisitiwiryani05@gmail.com

BIODATA PENULIS

Ully Chairunisa

Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi di Padang. Menjabat sebagai kepala departement teknologi formulasi

Penulis lahir di Padang, 17 November 1988. Sekolah Dasar “SD KARTIKA I-11 PADANG, Tamat Tahun 2000 di Padang. Melanjutkan Sekolah Menengah Pertama Negeri 8 Padang Tamat Tahun 2003 di Padang. Selanjutnya Sekolah Menengah Atas Negeri 10 Padang tamat tahun 2006. Selanjutnya Masuk Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2006 dan Lulus Tahun 2010 di Padang. Melanjutkan kuliah Profesi Apoteker di Universitas Andalas lulus pada tahun 2011. Pasca Sarjana Universitas Andalas Magister Ilmu farmasi sains di Medan Tahun 2019 dan Lulus Tahun 2021. Dan sekarang sedang melanjutkan studi Doktorat di Universitas Andalas tahun 2022 sampai sekarang pada bidang ilmu teknologi formulasi bagian nanopartikel.

Setelah Tamat Dari Fakultas farmasi Universitas Andalas sarjana farmasi dan profesi apoteker Tahun 2012 Langsung Bekerja Menjadi Apoteker Penanggung Jawab di distribusi obat PT. MDI Padang. Pernah magang di industri LAFI – AD di Bandung. Di Rumah Sakit Ahmad Mochtar Bukittinggi dan Apotek Sherly di Padang. Saat ini saya mempunyai Apotek sendiri di Padang, Apotek AZIZI. Tahun 2021 sampai sekarang menjadi staf pengajar sebagai Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi di Padang. Menjabat sebagai kepala departement teknologi formulasi.