



INOVASI DALAM TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI

Nurul Fitriani
W. Widyastuti
Linda Widyaningsih
Rina Wahyuni

INOVASI DALAM TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI

**Nurul Fitriani
W. Widyastuti
Linda Widyaningsih
Rina Wahyuni**



GETPRESS INDONESIA

INOVASI DALAM TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI

Penulis : Nurul Fitriani

W. Widyastuti

Linda Widyaningsih

Rina Wahyuni

ISBN : 978-623-125-443-6

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang

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

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga buku yang berjudul "Inovasi dalam Teknologi Sediaan Farmasi" ini dapat tersusun dengan baik. Buku ini hadir untuk memberikan wawasan yang komprehensif tentang perkembangan terkini dalam teknologi sediaan farmasi, mulai dari dasar-dasar prinsip teknologi, jenis-jenis sediaan, hingga inovasi mutakhir di bidang farmasi modern. Setiap bab dalam buku ini dirancang untuk membantu pembaca memahami teknologi sediaan cair, semi padat, steril, serta pengembangan sistem penghantaran obat yang menjadi aspek penting dalam farmasi.

Kami berharap buku ini dapat memberikan kontribusi nyata bagi kalangan akademisi, praktisi, dan peneliti yang ingin memperluas pengetahuan mereka tentang teknologi sediaan farmasi, khususnya inovasi di bidang nanopartikel dan teknik-teknik canggih lainnya. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat dalam memajukan ilmu farmasi di Indonesia serta mendorong lahirnya teknologi farmasi yang lebih inovatif dan efektif di masa depan.

Padang, September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR i

DAFTAR ISI..... ii

DAFTAR GAMBAR iiv

BAB 1 PENGENALAN TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI 1

 1.1 Definisi dan Ruang Lingkup Teknologi Sediaan Farmasi 1

 1.2 Prinsip Dasar Teknologi Sediaan Farmasi4

 1.3 Jenis-Jenis Sediaan Farmasi7

 1.4 Tantangan dan Peluang Teknologi Sediaan Farmasi Modern..... 12

DAFTAR PUSTAKA 16

BAB 2 TEKNOLOGI SEDIAAN CAIR DAN SEMI PADAT 23

 2.1 Teknologi Sediaan Cair23

 2.2 Teknologi Sediaan Semi Padat.....62

DAFTAR PUSTAKA..... 88

BAB 3 TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL DAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT 89

 3.1 Pendahuluan89

 3.2 Pembuatan Sediaan Steril.....90

 3.3 Sistem Penghantaran Obat.....97

DAFTAR PUSTAKA..... 102

BAB 4 INOVASI DAN TREN TERKINI DALAM TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI..... 103

 4.1 Pendahuluan103

 4.2 Klasifikasi Nanopartikel104

 4.3 Teknik Pembuatan Nanopartikel.....104

4.4 Teknik teknik karakterisasi nanopartikel	111
4.5 Stabilisasi nanopartikel.....	112
DAFTAR PUSTAKA.....	115
GLOSARIUM	118

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. (a) Patch transdermal (Di Stefano <i>et al.</i> , 2012) (b) liposom nanopartikel (Chen <i>et al.</i> , 2024) (c) implan(Rajgor, Patel and Bhaskar, 2011)	12
Gambar 2. 1. Representasi diagramatik dari tiga proses yang terlibat dalam pelarutan zat terlarut (Florence & Attwood, 2006)	34
Gambar 2. 2. Bejana pencampur untuk pembuatan sediaan larutan skala besar di industri farmasi (Allen & Ansel, 2014).....	36
Gambar 2. 3. Suspensi yang mengalami flokulasi (Florence & Attwood, 2006)	45
Gambar 2. 4. Zona sedimentasi dari suspensi (Florence & Attwood, 2006).....	46
Gambar 2. 5. Kerja polimer pada proses flokulasi (Florence & Attwood, 2006)	48
Gambar 2. 6. Mesin pencampuran sistem dispersi (suspensi dan emulsi) pada industri farmasi (Allen & Ansel, 2014)	49
Gambar 2. 7. Proses pembentukan suspensi (Khar dkk., 2016)	51
Gambar 2. 8. Fotomikrograf emulsi.....	56
Gambar 2. 9. Lapisan surfaktan pada emulsi (Florence & Attwood, 2006).....	57
Gambar 2. 10. Sediaan topikal (Khan, 2022)	62
Gambar 2. 11. Alat pencampuran dalam pembuatan salep dan krim (Allen & Ansel, 2014)	69
Gambar 2. 12. Unguator (A) dan Roller Mil (B) (Allen & Ansel, 2014)	70
Gambar 2. 13. Struktur kopolimer tipe A-B (Florence & Attwood, 2006).....	83
Gambar 2. 14. Kopolimer tipe ABA: (a) misel dalam larutan encer, (b) pembentukan gel fase kubik,	

dengan pengemasan misel (Florence & Attwood, 2006).....	85
Gambar 3. 1. Proses Sterilisasi Akhir	91
Gambar 3. 2. Proses Aseptis.....	92
Gambar 3. 3. Baju Ruang Steril	94
Gambar 4. 1. Teknik teknik sintesis nanopartikel (Kumari <i>et al.</i> , 2023).....	106
Gambar 4. 2. Skema sintesis nanopartikel dengan metode <i>top-down</i> dan <i>bottom-up</i> (Kumari <i>et al.</i> , 2023)..	106
Gambar 4. 3. Pembentukan nanokristal menggunakan planetary mill melalui mekanisme yang berbeda (A: terjadinya gesekan antara molekul obat dengan dinding chamber, B: terjadinya benturan antara molekul obat dengan bola penggilingan, C: terjadinya benturan antar molekul obat) (Ghosh <i>et al.</i> , 2012).....	109
Gambar 4. 4. Teknik formulasi nanokristal: metode top down dengan menurunkan ukuran partikel obat melalui proses penggilingan, benturan, gesekan; metode bottom up berdasarkan prinsip nanopresipitasi molekul obat diikuti dengan pengurangan ukuran molekul; kombinasi kedua metode ini juga dapat digunakan untuk membentuk nanokristal (Pawar <i>et al.</i> , 2014).....	111

BAB 1

Pengenalan Teknologi Sediaan Farmasi

Oleh Nurul Fitriani

1.1 Definisi dan Ruang Lingkup Teknologi Sediaan Farmasi

Teknologi farmasi merupakan cabang ilmu yang menggabungkan prinsip-prinsip ilmu farmasi dengan teknologi modern untuk mengembangkan, memproduksi, dan mengevaluasi produk obat-obatan serta sistem penghantarannya. Bidang ini mencakup berbagai aspek mulai dari penemuan obat hingga pengembangan formulasi, produksi skala besar, dan pengawasan mutu. Tujuan utama teknologi farmasi adalah untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan kualitas produk farmasi yang digunakan oleh masyarakat (Anselmo and Mitragotri, 2019).

Definisi teknologi farmasi terus berkembang seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi. Menurut American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), teknologi farmasi didefinisikan sebagai "aplikasi ilmu pengetahuan dan teknologi untuk desain, pengembangan, manufaktur, dan penggunaan produk farmasi" (Capen *et al.*, 2012). Definisi ini menekankan pentingnya integrasi berbagai disiplin ilmu dalam menciptakan solusi inovatif untuk tantangan dalam pengembangan obat.

Adapun beberapa ruang lingkup teknologi farmasi sangat luas dan mencakup berbagai aspek dalam pengembangan dan produksi obat-obatan. Beberapa area utama dalam teknologi farmasi meliputi:

1. Pengembangan formulasi merupakan proses merancang dan mengoptimalkan komposisi obat untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Hal ini melibatkan pemilihan bahan aktif dan eksipien yang tepat, serta menentukan bentuk sediaan yang paling sesuai (DiMasi, Grabowski and Hansen, 2016). Teknologi farmasi modern telah memungkinkan pengembangan formulasi yang lebih kompleks, seperti sistem penghantaran obat terkontrol dan nanopartikel (Lin and Wong, 2017).
2. Teknologi farmasi juga mencakup pengembangan dan optimalisasi proses manufaktur obat-obatan. Hal ini melibatkan perancangan dan pengoperasian peralatan produksi, serta implementasi teknologi baru seperti *continuous manufacturing* dan *3D printing* dalam produksi farmasi (Rantanen and Khinast, 2015). Tujuannya adalah untuk meningkatkan efisiensi produksi, mengurangi biaya, dan memastikan konsistensi kualitas produk.
3. Penggunaan teknik analitik canggih untuk karakterisasi bahan aktif farmasi dan produk jadi merupakan bagian integral dari teknologi farmasi. Metode seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), spektroskopi massa, dan teknik spektroskopi lainnya digunakan untuk mengidentifikasi, mengukur, dan mengevaluasi sifat-sifat fisikokimia obat (Yu *et al.*, 2014).
4. Pengembangan sistem penghantaran obat yang inovatif adalah salah satu fokus utama dalam teknologi farmasi modern. Hal ini mencakup desain formulasi yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, mengontrol pelepasan obat, atau mengarahkan

obat ke target spesifik dalam tubuh (Rantanen and Khinast, 2015), seperti liposom, nanopartikel, dan sistem transdermal.

5. Teknologi farmasi juga berkaitan erat dengan studi biofarmasi dan farmakokinetika. Ini melibatkan pemahaman tentang bagaimana tubuh memproses obat (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) dan bagaimana formulasi obat dapat mempengaruhi proses tersebut (Schork, 2015).
6. Salah satu aspek penting dalam teknologi farmasi adalah menjaga stabilitas obat selama penyimpanan dan distribusi. Ini melibatkan studi stabilitas, pengembangan formulasi yang stabil, dan desain kemasan yang dapat melindungi produk dari degradasi (Sheldon, 2016).
7. Dengan berkembangnya produk biofarmasi, teknologi farmasi juga mencakup aspek-aspek khusus dalam pengembangan dan produksi obat-obatan berbasis protein dan asam nukleat. Ini melibatkan teknik-teknik seperti rekayasa genetika, kultur sel, dan purifikasi protein (Ibrić *et al.*, 2009).
8. Penggunaan teknologi informasi dan kecerdasan buatan dalam pengembangan obat, manajemen data klinis, dan optimalisasi proses manufaktur juga menjadi bagian integral dari teknologi farmasi modern (Michael E. Aulton, 2018).
9. Pemahaman dan implementasi regulasi farmasi, serta pengembangan sistem jaminan kualitas yang ketat, merupakan aspek penting dalam teknologi farmasi untuk memastikan keamanan dan efektivitas produk obat (Tibbitt, Dahlman and Langer, 2016).

Ruang lingkup teknologi farmasi terus berkembang seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi. Integrasi dengan bidang-bidang seperti nanoteknologi, genomik, dan kecerdasan buatan membuka peluang baru dalam pengembangan obat yang lebih efektif dan personal

(Vamathevan *et al.*, 2019). Tantangan global seperti resistensi antimikroba dan penyakit-penyakit baru juga mendorong inovasi dalam teknologi farmasi untuk menemukan solusi terapeutik baru (Shi *et al.*, 2017).

Dalam era presisi medicine, teknologi farmasi berperan penting dalam mengembangkan obat-obatan yang disesuaikan dengan profil genetik individu, membuka jalan bagi pengobatan yang lebih efektif dan dengan efek samping yang minimal (Walsh, 2018). Selain itu, fokus pada keberlanjutan dalam industri farmasi juga mendorong pengembangan proses manufaktur yang lebih ramah lingkungan dan penggunaan bahan-bahan yang dapat diperbarui.

1.2 Prinsip Dasar Teknologi Sediaan Farmasi

Teknologi farmasi memiliki ruang lingkup yang luas dan dinamis, mencakup berbagai aspek dari penemuan obat hingga produksi dan penggunaan klinis. Bidang ini terus berkembang, mengadopsi teknologi baru dan beradaptasi dengan tantangan global dalam kesehatan, dengan tujuan akhir untuk meningkatkan kualitas hidup pasien melalui pengembangan obat-obatan yang aman, efektif, dan berkualitas tinggi.

1.2.1 Formulasi

Formulasi adalah tahap kritis dalam pengembangan sediaan farmasi yang melibatkan pemilihan dan kombinasi bahan-bahan untuk menciptakan produk obat yang efektif dan aman. Adapun beberapa aspek pertimbangan formulasi antara lain Pemilihan bahan aktif dan eksipien dimana bahan aktif farmasetikal (API) dipilih berdasarkan efektivitas terapeutiknya. Eksipien ditambahkan untuk

meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan karakteristik fisik sediaan (Gunjal, Vaibhav B. Sonawane, Darshan S. Ahire, Samruddhi K. Jadhav, Deore, Yashashri K. Jadhav and Patil, 2023). Contohnya, penggunaan polimer hidrofilik seperti HPMC dalam formulasi tablet lepas lambat untuk mengontrol pelepasan obat (Tiwari and Rajabi-Siahboomi, 2008). Aspek selanjutnya, optimalisasi stabilitas dan efektivitas yaitu formulasi harus memastikan bahwa obat tetap stabil selama masa simpannya dan memberikan efek terapeutik yang diinginkan. Ini melibatkan pemilihan pH yang tepat, antioksidan, dan kondisi penyimpanan yang sesuai (Bharate, Bharate and Bajaj, 2010). Pertimbangan farmakokinetik dan farmakodinamik juga merupakan aspek yang penting karena formulasi harus mempertimbangkan bagaimana obat akan diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan dieliminasi dalam tubuh (farmakokinetik), serta bagaimana obat berinteraksi dengan target di dalam tubuh (farmakodinamik) (Tibbitt, Dahlman and Langer, 2016).

1.2.2 Manufaktur

Proses manufaktur melibatkan perubahan formulasi menjadi produk akhir dalam skala besar dengan mempertahankan kualitas dan konsistensi. Proses produksi skala industri melibatkan scale-up dari formulasi laboratorium ke produksi massal. Tantangannya termasuk memastikan homogenitas batch dan konsistensi antar batch (Singh, Ierapetritou and Ramachandran, 2013). Selanjutnya, penerapan teknologi terkini, yaitu teknologi seperti continuous manufacturing dan 3D printing sedang diadopsi untuk meningkatkan efisiensi dan fleksibilitas produksi (Trenfield *et al.*, 2018). Kontrol kualitas selama proses yaitu Process Analytical Technology (PAT) digunakan untuk

memantau dan mengontrol kualitas produk secara real-time selama proses manufaktur (Fonteyne *et al.*, 2015).

1.2.3 Pengemasan

Pengemasan bukan hanya melindungi produk, tetapi juga mempengaruhi stabilitas dan penggunaannya. Pemilihan bahan kemasan yaitu bahan kemasan harus kompatibel dengan sediaan, melindungi dari faktor lingkungan, dan mencegah interaksi yang tidak diinginkan (Michael E. Aulton, 2018). Selanjutnya sesain kemasan sehingga memudahkan penggunaan oleh pasien dan memastikan dosis yang akurat. Contohnya, blister pack untuk tablet atau aplikator khusus untuk sediaan topical (Zadbuke *et al.*, 2013). Aspek stabilitas dalam kemasan yaitu kemasan harus mempertahankan stabilitas produk selama masa simpan, misalnya dengan menggunakan bahan yang dapat mengontrol kelembaban atau oksigen (Banker and Rhodes, 2002).

1.2.4 Penyimpanan

Penyimpanan yang tepat sangat penting untuk memastikan kualitas dan efektivitas sediaan farmasi. Kondisi penyimpanan optimal yang ditentukan melalui studi stabilitas (Thakur *et al.*, 2011). Selanjutnya, pengaruh faktor lingkungan antara lain Suhu, kelembaban, dan cahaya dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Misalnya, beberapa vaksin memerlukan penyimpanan pada suhu sangat rendah (Kumru *et al.*, 2014). Metode penyimpanan khusus karena beberapa sediaan memerlukan penyimpanan khusus, seperti obat-obatan yang sensitif terhadap cahaya atau memerlukan suhu dingin (Sinko, 2011).

1.3 Jenis-Jenis Sediaan Farmasi

1.3.1 Sediaan Padat

Sediaan padat merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling umum dan banyak digunakan karena kemudahan dalam penggunaan dan stabilitasnya yang baik (Banker and Rhodes, 2002). Beberapa contoh sediaan padat antara lain :

1. Tablet

Tablet adalah sediaan padat yang dibuat dengan cara pengempaan, terdiri dari bahan aktif dan bahan tambahan (Michael E. Aulton, 2018). Tablet memiliki beberapa keunggulan, termasuk kemudahan dalam produksi massal, stabilitas yang baik, dan kemudahan dalam penggunaan oleh pasien (Norman *et al.*, 2017). Jenis-jenis tablet antara lain tablet konvensional yang dirancang untuk hancur di lambung dan melepaskan obat dengan cepat. Tablet salut yang dilapisi untuk melindungi dari kerusakan atau menutupi rasa yang tidak enak (Sinko, 2011). Tablet lepas lambat yang dirancang untuk melepaskan obat secara perlahan dalam jangka waktu yang lebih lama (Wahid *et al.*, 2017). Tablet bukal dan sublingual yang dirancang untuk diletakkan di pipi atau di bawah lidah untuk absorpsi melalui mukosa mulut (Wahid *et al.*, 2017).

2. Kapsul

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari cangkang (biasanya terbuat dari gelatin) yang berisi bahan aktif. Kapsul dapat dibagi menjadi dua jenis utama yaitu kapsul keras yang terdiri dari dua bagian yang dapat dipisahkan, biasanya diisi dengan serbuk atau granul (Kong *et al.*, 2017), dan kapsul lunak yang terdiri dari satu bagian yang berisi bahan aktif dalam bentuk

cair atau semi-padat (Agents, 2020). Kapsul memiliki keuntungan dalam menutupi rasa dan bau yang tidak enak dari obat, serta melindungi bahan aktif dari pengaruh lingkungan (Banker and Rhodes, 2002).

3. Serbuk

Serbuk adalah bentuk sediaan padat yang terdiri dari partikel halus dari satu atau lebih bahan obat, dengan atau tanpa bahan tambahan (Norman *et al.*, 2017). Serbuk dapat digunakan secara oral, topikal, atau sebagai bahan antara dalam pembuatan sediaan lain. Jenis-jenis serbuk antara lain serbuk oral yang dikemas dalam sachet untuk dikonsumsi secara oral setelah dilarutkan dalam air. Serbuk effervescent yang mengandung bahan yang menghasilkan gas ketika dilarutkan dalam air (Agents, 2020), dan serbuk topikal yang digunakan pada kulit atau mukosa untuk efek lokal.

1.3.2 Sediaan Cair

Sediaan cair adalah bentuk sediaan farmasi yang mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dilarutkan, didispersikan, atau disuspensikan dalam pelarut yang sesuai (Banker and Rhodes, 2002). Beberapa contoh sediaan cair antara lain :

1. Larutan

Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat terlarut yang terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai (Sinko, 2011). Larutan dapat diberikan melalui berbagai rute, termasuk oral, parenteral, dan topikal. Jenis-jenis larutan antara lain Larutan oral yang digunakan untuk pemberian obat melalui mulut. Larutan parenteral yang diberikan melalui injeksi atau infus (Vintiloiiu and

Leroux, 2008), dan larutan topikal yaitu diaplikasikan pada kulit atau membran mukosa.

2. Suspensi

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat yang terdispersi dalam medium cair (BLAGOVIDOVA and TENTSOVA, 1961). Suspensi biasanya digunakan ketika bahan aktif tidak larut atau tidak stabil dalam pelarut. Jenis-jenis suspensi antara lain suspensi oral yang digunakan untuk pemberian obat melalui mulut, sering kali untuk anak-anak atau pasien yang kesulitan menelan tablet (Gunjal, Vaibhav B. Sonawane, Darshan S. Ahire, Samruddhi K. Jadhav, Deore, Yashashri K. Jadhav and Patil, 2023). Suspensi parenteral yang digunakan untuk injeksi, biasanya untuk obat-obat yang memerlukan pelepasan lambat (Banker and Rhodes, 2002), dan suspensi topikal yang diaplikasikan pada kulit, sering kali dalam bentuk lotion atau krim.

3. Emulsi

Emulsi adalah sistem dua fase yang terdiri dari dua cairan yang tidak saling bercampur, di mana satu cairan terdispersi dalam cairan lainnya dalam bentuk tetesan kecil (Eccleston, 1997). Emulsi dapat berupa minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o). Jenis-jenis emulsi antara lain emulsi oral yang digunakan untuk pemberian obat melalui mulut, sering kali untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang tidak larut dalam air (Pouton, 2006). Emulsi parenteral yang digunakan untuk pemberian nutrisi atau obat melalui injeksi, dan emulsi topikal: Digunakan pada kulit, sering dalam bentuk krim atau lotion (Benson *et al.*, 2019).

1.3.3 Sediaan Semipadat

Sediaan semipadat adalah bentuk sediaan farmasi yang memiliki konsistensi antara padat dan cair, dirancang untuk aplikasi topikal pada kulit atau membran mukosa (Benson *et al.*, 2019). Beberapa contoh sediaan semipadat antara lain :

1. Salep

Salep adalah sediaan semipadat untuk aplikasi eksternal pada kulit atau membran mukosa (Benson and Watkinson, 2012). Salep biasanya memiliki basis berminyak yang dapat membantu melembabkan kulit. Adapun beberapa jenis-jenis salep antara lain salep hidrokarbon yang menggunakan basis seperti petrolatum atau parafin, salep absorpsi yang dapat menyerap air dan membentuk emulsi air dalam minyak, dan salep larut air yaitu menggunakan basis yang larut dalam air seperti polietilen glikol (Malkin, 2006).

2. Krim

Krim adalah sediaan semipadat yang memiliki konsistensi lebih lembut dari salep dan biasanya berupa emulsi minyak dalam air atau air dalam minyak (Agents, 2020). Jenis-jenis krim antara lain krim o/w (minyak dalam air) yang sifatnya lebih mudah dicuci dan tidak berminyak, dan krim w/o (air dalam minyak) yang bersifat lebih berminyak dan tahan air (Eccleston, 1997).

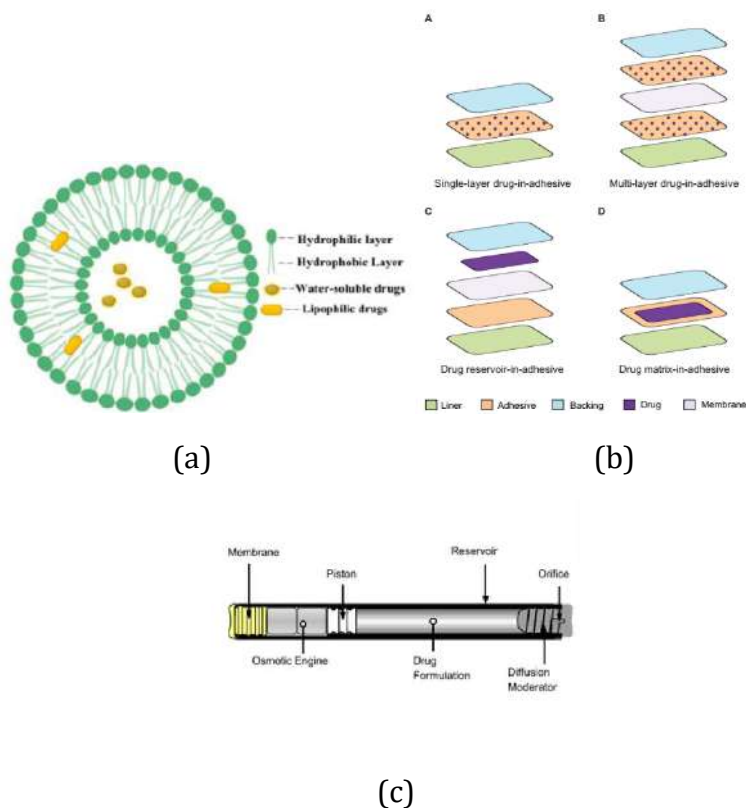
3. Gel

Gel adalah sediaan semipadat yang terdiri dari dispersi molekul atau partikel koloid besar dalam cairan pembawa (Jones, Woolfson and Brown, 1997). Gel biasanya memberikan sensasi dingin saat diaplikasikan pada kulit. Jenis-jenis gel antara lain hidrogel yang memiliki basis air, memberikan efek pendinginan dan

organogel yang berbasis pelarut organik (Vintiloiu and Leroux, 2008).

1.3.4 Sediaan Khusus

Sediaan khusus farmasi adalah bentuk sediaan obat yang dirancang untuk memenuhi kebutuhan terapi spesifik atau untuk mengatasi tantangan dalam pemberian obat konvensional. Sediaan ini dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas, keamanan, dan kenyamanan penggunaan obat bagi pasien dengan kondisi khusus atau kebutuhan pengobatan tertentu (Sinko, 2011). Beberapa contoh sediaan khusus antara lain patch transdermal adalah sediaan yang dirancang untuk menghantarkan obat melalui kulit ke dalam sirkulasi sistemik (Prausnitz and Langer, 2008). Patch memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan menghindari metabolisme lintas pertama di hati. Selanjutnya, sediaan implant adalah sediaan steril yang ditanamkan di bawah kulit atau jaringan untuk memberikan efek terapeutik jangka Panjang (Rajgor, Patel and Bhaskar, 2011). Implant dapat berupa pelet kecil, batang, atau sistem reservoir yang lebih kompleks. Sediaan lainnya yaitu liposom berupa vesikel mikroskopik yang terdiri dari satu atau lebih lapisan lipid bilayer yang mengelilingi kompartemen air (Akbarzadeh *et al.*, 2013). Liposom dapat digunakan untuk menghantarkan obat hidrofilik maupun lipofilik. Sediaan khusus yang melibatkan ukuran partikel tertentu yaitu nanopartikel yang merupakan partikel koloid dengan ukuran berkisar antara 1-1000 nm yang dapat digunakan sebagai pembawa obat (Patra *et al.*, 2018). Nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan obat, melindungi obat dari degradasi, dan meningkatkan penyerapan obat.



**Gambar 1. 1. (a) Patch transdermal (Di Stefano *et al.*, 2012)
(b) liposom nanopartikel (Chen *et al.*, 2024) (c)
implan(Rajgor, Patel and Bhaskar, 2011)**

1.4 Tantangan dan Peluang Teknologi Sediaan Farmasi Modern

Teknologi farmasi modern menghadapi tantangan yang kompleks, namun juga menawarkan peluang yang menarik untuk inovasi dan perbaikan dalam pengembangan dan produksi obat-obatan. Keberhasilan dalam mengatasi tantangan dan memanfaatkan peluang ini akan sangat bergantung pada kolaborasi antara berbagai disiplin ilmu, termasuk farmasi, kedokteran, biologi molekuler, teknik, dan

ilmu komputer. Untuk menghadapi tantangan dan memanfaatkan peluang ini, diperlukan investasi yang signifikan dalam penelitian dan pengembangan, serta kebijakan yang mendukung inovasi sambil tetap menjaga keamanan pasien. Selain itu, pendidikan dan pelatihan tenaga profesional farmasi perlu terus diperbarui untuk mengikuti perkembangan teknologi terbaru (Schork, 2015).

Adapun beberapa tantangan dalam teknologi sediaan farmasi modern, antara lain :

1. Resistensi antimikroba merupakan salah satu tantangan terbesar dalam teknologi farmasi modern. Hal ini membutuhkan pengembangan antibiotik baru dan strategi penggunaan yang lebih bijak (Wang *et al.*, 2018). Teknologi farmasi dituntut untuk menemukan senyawa baru atau memodifikasi senyawa yang ada untuk mengatasi bakteri yang resisten.
2. Pengembangan Obat untuk Penyakit Langka (orphan diseases) seringkali kurang menarik secara komersial, namun sangat penting dari segi kemanusiaan. Tantangannya meliputi biaya penelitian yang tinggi, populasi pasien yang kecil, dan kompleksitas penyakit (Tambuyzer *et al.*, 2020).
3. Dengan berkembangnya pemahaman tentang variasi genetik manusia, terdapat kebutuhan untuk pengobatan yang lebih personal. Ini menuntut teknologi farmasi untuk mengembangkan pendekatan baru dalam formulasi dan penghantaran obat yang dapat disesuaikan dengan profil genetik individu (Chen *et al.*, 2024).
4. Nanomedicine menawarkan potensi besar, tetapi masih ada kekhawatiran tentang keamanan jangka panjang dan efektivitasnya *in vivo*. Tantangan ini meliputi pemahaman interaksi nanopartikel dengan sistem biologis dan pengembangan metode karakterisasi yang lebih baik (Wolfram *et al.*, 2015).

5. Industri farmasi menghadapi regulasi yang semakin ketat, yang meskipun penting untuk keamanan pasien, dapat memperlambat inovasi dan meningkatkan biaya pengembangan obat (Schork, 2015).

Selanjutnya, beberapa peluang dalam teknologi sediaan farmasi modern antara lain:

1. Artificial Intelligence dan Machine Learning membuka peluang besar dalam penemuan obat, optimasi formulasi, dan prediksi toksisitas. Teknologi ini dapat mempercepat proses pengembangan obat dan meningkatkan efisiensi dalam desain sediaan farmasi (Zhavoronkov *et al.*, 2019).
2. Kemajuan dalam terapi gen dan sel membuka peluang untuk pengobatan penyakit genetik dan kanker yang sebelumnya sulit diobati. Teknologi farmasi berperan penting dalam pengembangan vektor yang efisien dan aman untuk penghantaran gen (Dunbar *et al.*, 2018).
3. Teknologi 3D printing membuka peluang untuk personalisasi dosis dan bentuk sediaan obat. Ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan efektivitas pengobatan, terutama untuk populasi khusus seperti anak-anak dan lansia (Trenfield *et al.*, 2018).
4. Pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih canggih, seperti nanopartikel yang dapat menargetkan sel spesifik atau organ tertentu, membuka peluang untuk meningkatkan efektivitas obat dan mengurangi efek samping (Shi *et al.*, 2017).
5. Perkembangan teknologi biofarmasi membuka peluang untuk pengembangan obat-obatan biologis yang lebih efektif untuk berbagai penyakit kompleks, termasuk kanker dan penyakit autoimun (Walsh, 2018).
6. Meningkatnya kesadaran akan keberlanjutan lingkungan membuka peluang untuk pengembangan proses produksi farmasi yang lebih ramah lingkungan,

termasuk penggunaan bahan baku terbarukan dan pengurangan limbah (Sheldon, 2016).

7. Implementasi teknologi blockchain dalam industri farmasi dapat meningkatkan transparansi dalam rantai pasokan obat, membantu melacak asal-usul bahan baku, dan mencegah pemalsuan obat (Green *et al.*, 2020).
8. Peralihan dari produksi batch tradisional ke continuous manufacturing membuka peluang untuk meningkatkan efisiensi produksi, mengurangi biaya, dan meningkatkan konsistensi kualitas produk (Baxendale *et al.*, 2015).

Dengan pendekatan yang holistik dan berfokus pada pasien, teknologi farmasi modern memiliki potensi untuk secara signifikan meningkatkan kualitas hidup pasien, meningkatkan efisiensi sistem kesehatan, dan memberikan solusi untuk tantangan kesehatan global yang mendesak.

DAFTAR PUSTAKA

- Agents, B. (2020) *Particle Engineering, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Volume IV)*. Available at: <https://doi.org/10.1201/b21612-38>.
- Akbarzadeh, A. *et al.* (2013) 'Liposome: Classification, preparation, and applications', *Nanoscale Research Letters*, 8(1), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>.
- Anselmo, A.C. and Mitragotri, S. (2019) 'Nanoparticles in the clinic: An update', *Bioengineering & Translational Medicine*, 4(3), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1002/btm2.10143>.
- Banker, G.S. and Rhodes, C.T. (2002) 'Modern Pharmaceutics edited by', *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 188, pp. 1–825.
- Baxendale, I.R. *et al.* (2015) 'Achieving Continuous Manufacturing: Technologies and Approaches for Synthesis, Workup, and Isolation of Drug Substance May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(3), pp. 781–791. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.24252>.
- Benson, H.A.E. *et al.* (2019) 'Topical and Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies', *Current Drug Delivery*, 16(5), pp. 444–460. Available at: <https://doi.org/10.2174/1567201816666190201143457>.
- Benson, H.A.E. and Watkinson, A.C. (2012) *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice, Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118140505>.

- Bharate, S.S., Bharate, S.B. and Bajaj, A.N. (2010) 'Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review', *Journal of Excipients and Food Chemicals*, 1(3), pp. 3–26.
- BLAGOVIDOVA, I.A. and TENTSOVA, A.I. (1961) *Pharmaceutical suspensions.*, *Aptechnoe delo*. Available at: <https://doi.org/10.1201/b13576-18>.
- Capen, R. *et al.* (2012) 'On the shelf life of pharmaceutical products', *AAPS PharmSciTech*, 13(3), pp. 911–918. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9815-2>.
- Chen, Q. *et al.* (2024) 'Novel Drug Delivery Systems: An Important Direction for Drug Innovation Research and Development', *Pharmaceutics*, 16(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050674>.
- DiMasi, J.A., Grabowski, H.G. and Hansen, R.W. (2016) 'Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs', *Journal of Health Economics*, 47, pp. 20–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- Dunbar, C.E. *et al.* (2018) 'Gene therapy comes of age', *Science*, 359(6372). Available at: <https://doi.org/10.1126/science.aan4672>.
- Eccleston, G.M. (1997) 'Functions of mixed emulsifiers and emulsifying waxes in dermatological lotions and creams', *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 123–124, pp. 169–182. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(96\)03846-0](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(96)03846-0).
- Fonteyne, M. *et al.* (2015) 'Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms', *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 67, pp. 159–166. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.01.011>.

- Green, E.D. *et al.* (2020) 'Strategic vision for improving human health at The Forefront of Genomics', *Nature*, 586(7831), pp. 683–692. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2817-4>.
- Gunjal, Vaibhav B. Sonawane, Darshan S. Ahire, Samruddhi K. Jadhav, P.K., Deore, Yashashri K. Jadhav, S.P. and Patil, D.M. (2023) 'A Review On Novel Excipients', *International Journal in Pharmaceutical Sciences*, 1(9), pp. 304–320. Available at: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8344687>.
- Ibrić, S. *et al.* (2009) 'Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: Neural computing', *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(4), pp. 227–236. Available at: <https://doi.org/10.2298/CICEQ0904227I>.
- Jones, D.S., Woolfson, A.D. and Brown, A.F. (1997) 'Textural, viscoelastic and mucoadhesive properties of pharmaceutical gels composed of cellulose polymers', *International Journal of Pharmaceutics*, 151(2), pp. 223–233. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)04904-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)04904-1).
- Kong, W. *et al.* (2017) 'Preparation and thermal properties of crosslinked polyurethane/lauric acid composites as novel form stable phase change materials with a low degree of supercooling', *RSC Advances*, 7(47), pp. 29554–29562. Available at: <https://doi.org/10.1039/c7ra04504b>.
- Kumru, O.S. *et al.* (2014) 'Vaccine instability in the cold chain: Mechanisms, analysis and formulation strategies', *Biologicals*, 42(5), pp. 237–259. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2014.05.007>.

- Lin, L. and Wong, H. (2017) 'Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models', *Pharmaceutics*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040041>.
- Malkin, R. (2006) *On site service factor works for minetec*, *AusIMM Bulletin*.
- Michael E. Aulton, K.M.G.T. (2018) *Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition*, *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines*.
- Norman, J. *et al.* (2017) 'A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, pp. 39–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
- Patra, J.K. *et al.* (2018) 'Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects', *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), pp. 1–33. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- Pouton, C.W. (2006) 'Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(3-4 SPEC. ISS.), pp. 278–287. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>.
- Prausnitz, M.R. and Langer, R. (2008) 'Transdermal drug delivery', *Nature Biotechnology*, 26(11), pp. 1261–1268. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>.
- Rajgor, N., Patel, M. and Bhaskar, V.H. (2011) 'Implantable drug delivery systems: An overview', *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2(2), pp. 91–95. Available at: <https://doi.org/10.4103/0975-8453.86297>.

- Rantanen, J. and Khinast, J. (2015) 'The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), pp. 3612–3638. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.24594>.
- Schork, N.J. (2015) 'Precision medicine and portable emdedded system devices', *Nature*, 520, pp. 609–611. Available at: www.tannerproject.org.
- Sheldon, R.A. (2016) 'Green chemistry and resource efficiency: Towards a green economy', *Green Chemistry*, 18(11), pp. 3180–3183. Available at: <https://doi.org/10.1039/c6gc90040b>.
- Shi, J. *et al.* (2017) 'Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities', *Nature Reviews Cancer*, 17(1), pp. 20–37. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>.
- Singh, R., Ierapetritou, M. and Ramachandran, R. (2013) 'System-wide hybrid MPC-PID control of a continuous pharmaceutical tablet manufacturing process via direct compaction', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3 PART B), pp. 1164–1182. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.02.019>.
- Sinko, P.J. (2011) *Chapter 14 Chemical kinetics and stability. Martin's Phycical Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*.
- Di Stefano, A. *et al.* (2012) 'Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, (August), p. 361. Available at: <https://doi.org/10.2147/ndt.s16089>.
- Tambuyzer, E. *et al.* (2020) 'Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead', *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(2), pp. 93–111. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0049-9>.

- Thakur, L. *et al.* (2011) 'Novel approaches for stability improvement in natural medicines', *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), pp. 48–54. Available at: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79099>.
- Tibbitt, M.W., Dahlman, J.E. and Langer, R. (2016) 'Emerging Frontiers in Drug Delivery', *Journal of the American Chemical Society*, 138(3), pp. 704–717. Available at: <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09974>.
- Tiwari, S.B. and Rajabi-Siahboomi, A.R. (2008) 'Extended-release oral drug delivery technologies: Monolithic matrix systems', *Methods in Molecular Biology*, 437, pp. 217–243. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-210-6_11.
- Trenfield, S.J. *et al.* (2018) '3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care', *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(5), pp. 440–451. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006>.
- Vamathevan, J. *et al.* (2019) 'Applications of machine learning in drug discovery and development', *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(6), pp. 463–477. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0024-5>.
- Vintiloiu, A. and Leroux, J.C. (2008) 'Organogels and their use in drug delivery - A review', *Journal of Controlled Release*, 125(3), pp. 179–192. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.014>.
- Wahid, H. *et al.* (2017) *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery*, *Jurnal Ekonomi Malaysia*.
- Walsh, G. (2018) 'Biopharmaceutical benchmarks 2018', *Nature Biotechnology*, 36(12), pp. 1136–1145. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt.4305>.

- Wang, W. *et al.* (2018) 'Antibiotic resistance : a rundown of a global crisis', *Infection and Drug Resistance*, 11(October), pp. 1645–1658.
- Wolfram, J. *et al.* (2015) 'Safety of Nanoparticles in Medicine', *Current Drug Targets*, 16(14), pp. 1671–1681. Available at: <https://doi.org/10.2174/1389450115666140804124808>.
- Yu, L.X. *et al.* (2014) 'Understanding pharmaceutical quality by design', *AAPS Journal*, 16(4), pp. 771–783. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>.
- Zadbuke, N. *et al.* (2013) 'Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology', *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 5(2), pp. 98–110. Available at: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.111820>.
- Zhavoronkov, A. *et al.* (2019) 'Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors', *Nature Biotechnology*, 37(9), pp. 1038–1040. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>.

BAB 2

TEKNOLOGI SEDIAAN CAIR DAN SEMI PADAT

Oleh W. Widyastuti

2.1 Teknologi Sediaan Cair

2.1.1 Larutan

Dalam istilah farmasi, larutan adalah "sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang dapat saling bercampur". Karena penggunaan larutan farmasi tertentu, larutan tersebut dapat diklasifikasikan sebagai larutan untuk pemberian oral, otik, oftalmik, atau topikal. Larutan lain, karena komposisi atau penggunaannya, dapat diklasifikasikan sebagai bentuk sediaan lain. Misalnya, larutan berair yang mengandung gula diklasifikasikan sebagai sirup (meskipun beberapa sirup mungkin mengandung sejumlah alkohol), larutan hidroalkohol yang dimaniskan (kombinasi air dan etanol) disebut eliksir, dan larutan bahan aromatik disebut spirit jika pelarutnya adalah alkohol atau air aromatik jika pelarutnya adalah air. Larutan yang disiapkan dengan mengekstraksi konstituen aktif dari obat herbal disebut tingtur atau ekstrak cair, tergantung pada metode persiapan dan konsentrasinya. Tingtur juga dapat berupa larutan zat kimia yang dilarutkan dalam alkohol atau pelarut hidroalkohol. Larutan tertentu yang disiapkan agar steril, bebas pirogen, dan ditujukan untuk

pemberian parenteral diklasifikasikan sebagai suntikan. Meskipun contoh-contoh lain dapat disebutkan, jelas bahwa larutan, sebagai jenis sediaan farmasi yang berbeda, didefinisikan lebih jauh daripada definisi fisika-kimia dari istilah larutan (Allen & Ansel, 2014).

Larutan oral, sirup, eliksir, spirit, dan tingtur disiapkan dan digunakan untuk efek spesifik dari zat obat yang terkandung di dalamnya. Dalam sediaan ini, zat obat dimaksudkan untuk memberikan efek sistemik. Fakta bahwa zat obat diberikan dalam bentuk larutan biasanya berarti bahwa zat obat tersebut larut dalam sistem berair dan penyerapannya dari saluran pencernaan ke dalam sirkulasi sistemik dapat diharapkan terjadi lebih cepat daripada dari bentuk suspensi atau sediaan padat dari zat obat yang sama (Allen & Ansel, 2014).

Zat terlarut selain zat obat biasanya terdapat dalam larutan yang diberikan secara oral. Zat tambahan ini sering disertakan untuk memberikan warna, rasa, bau, atau stabilitas. Dalam memformulasi atau meracik larutan farmasi, apoteker harus menggunakan informasi tentang kelarutan dan stabilitas setiap zat terlarut berkenaan dengan pelarut atau sistem pelarut. Kombinasi zat obat atau farmasi yang akan mengakibatkan interaksi kimia dan atau fisik yang memengaruhi kualitas terapeutik atau stabilitas farmasi produk harus dihindari. Untuk larutan zat terlarut tunggal dan terutama untuk larutan zat terlarut ganda, apoteker harus menyadari karakteristik kelarutan zat terlarut dan fitur pelarut farmasi umum. Setiap zat kimia memiliki kelarutannya sendiri dalam pelarut tertentu (Allen & Ansel, 2014).

Formulasi sediaan cair berupa larutan menghadirkan banyak masalah teknis bagi apoteker di industry farmasi. Beberapa obat pada dasarnya tidak stabil; sifat ini diperkuat

saat obat berada dalam bentuk larutan (berair). Teknik khusus diperlukan untuk melarutkan obat yang sukar larut. Sediaan akhir harus memenuhi persyaratan evaluasi sediaan cair farmasi yang berkenaan dengan rasa, tampilan, dan viskositas. Untuk memecahkan masalah formulasi yang dihadapi dengan pembuatan sediaan cair farmasi, diperlukan dikotomi keterampilan investigasi yang menarik. Di satu sisi, faktor kelarutan dan stabilitas dapat diatasi dengan beberapa penelitian yang dilakukan; di sisi lain, perasa dan karakteristik organoleptik lainnya tetap menjadi faktor subjektif yang penerapan metode ilmiahnya masih memainkan peran yang sangat kecil. Dengan demikian, formulasi sediaan cair yang berhasil, serta bentuk dosis lainnya, memerlukan perpaduan antara ketajaman ilmiah dan "seni" farmasi itu sendiri (Khar dkk., 2016).

Sediaan cair berupa larutan memberikan sejumlah keuntungan dan kerugian yang berbeda dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya. Keuntungan larutan sebagai produk farmasi adalah (Marriott dkk., 2010):

1. Obat segera tersedia untuk diabsorpsi. Ketika bentuk sediaan padat diminum, obat perlu larut sebelum diabsorpsi ke dalam tubuh. Dengan menyediakan obat dalam bentuk larutan, fase pelarutan dari proses penyerapan dapat dilewati, sehingga penyerapan lebih cepat.
2. Dosis yang fleksibel dimungkinkan. Bahan aktif dalam larutan akan hadir dalam konsentrasi tertentu per satuan volume. Jika diperlukan perubahan pada jumlah bahan aktif yang akan diberikan, perubahan sederhana pada jumlah larutan yang akan diminum sudah cukup.
3. Larutan dapat dirancang untuk rute penyerapan apa pun. Meskipun ketika membahas larutan, rute pemberian oral sering dipertimbangkan, larutan dapat diberikan melalui sejumlah rute lain. Sediaan parenteral

(injeksi), enema untuk penggunaan rektal, sediaan topikal (untuk penggunaan pada kulit) dan sediaan oftalmik semuanya dapat berupa larutan.

4. Tidak perlu mengocok wadah. Tidak seperti beberapa sediaan cair (misalnya suspensi), karena bahan aktif terlarut dalam cairan, tidak perlu mengocok wadah untuk memastikan dosis yang terukur seragam.
5. Memudahkan menelan dalam kasus yang sulit. Beberapa pasien mungkin merasa sulit menelan bentuk sediaan padat tradisional (misalnya bayi atau lansia). Dalam situasi ini, mungkin lebih mudah bagi pasien untuk mengonsumsi bentuk sediaan cair.

Kerugian larutan sebagai produk farmasi adalah (Marriott dkk., 2010):

1. Stabilitas obat sering kali berkurang dalam larutan akibat solvolisis, hidrolisis, atau oksidasi. Stabilitas bahan aktif perlu dipertimbangkan saat memformulasi larutan. Karena alasan ini, larutan biasanya memiliki tanggal kedaluwarsa yang lebih pendek daripada bentuk sediaan padat yang setara.
2. Sulit untuk menutupi rasa yang tidak enak. Meskipun bentuk sediaan cair mungkin ideal untuk anak dan bayi yang tidak dapat menelan bentuk sediaan padat, tetapi banyak obat yang rasanya tidak enak saat diformulasikan menjadi larutan. Dapat diatasi dengan menutupi rasa yang tidak enak dengan menambahkan perasa, tetapi ini tidak selalu berhasil.
3. Bentuk sediaan besar, sulit diangkut, dan mudah pecah. Kerugian utama dari semua bentuk sediaan cair adalah bentuknya selalu jauh lebih besar daripada bentuk sediaan padat yang sebanding. Hal ini membuat bentuknya lebih berat dan lebih sulit diangkut. Ditambah lagi dengan fakta bahwa, secara tradisional, cairan farmasi dikemas dalam botol kaca. Botol-botol ini

jelas mudah pecah yang dapat membahayakan dan menyebabkan rusaknya sediaan.

4. Ketepatan teknis diperlukan untuk mengukur dosis saat pemberian. Meskipun dosis dapat dititrasi tanpa perlu membuat sediaan tambahan (lihat poin 2 dari kelebihan di atas), ketepatan pasien dalam mengukur dosis diperlukan. Dapat diterima bahwa kemampuan pasien untuk mengukur dosis yang akurat dapat sangat bervariasi dan ini perlu dipertimbangkan saat menyiapkan sediaan cair. Ini terutama penting ketika volume cairan yang akan diberikan sangat kecil, di mana perubahan kecil pada volume yang diberikan dapat mengakibatkan peningkatan atau penurunan dosis yang besar.
5. Beberapa obat sulit larut. Kelarutan obat perlu dipertimbangkan saat menyiapkan larutan untuk memastikan bahwa volume akhir yang dihasilkan tidak berlebihan. Dalam beberapa kasus, mungkin perlu mengubah bentuk pembawa atau obat (misalnya alkaloid bebas atau garamnya) agar dapat diformulasi dalam bentuk larutan.
6. Diperlukan alat ukur untuk pemberian. Meski bukan kerugian besar, harus diingat bahwa alat pengukur perlu diberikan kepada pasien agar mereka dapat mengukur dosis yang akurat (ini akan berdampak pada biaya), dan sebagai tambahan, pasien akan memerlukan konseling tentang penggunaan alat pengukur.

Sediaan larutan farmasi digunakan untuk banyak rute pemberian, termasuk oral, rektal, vaginal, oftalmik, parenteral, dan otik. Bentuk sediaan larutan yang paling umum adalah cairan oral, yang meliputi larutan berair, sirup, dan eliksir. Karakteristik fisikokimia (misalnya, kelarutan) dan stabilitas obat aktif menentukan apakah bentuk sediaan larutan oral dapat disiapkan. Kelarutan obat yang dibutuhkan dan kelarutannya dalam air dan pelarut yang

dapat bercampur dengan air yang biokompatibel membantu menentukan komposisi bentuk sediaan. Misalnya, jika obat larut dalam air, larutan berair sederhana dapat disiapkan. Namun, jika larut dalam sistem kosolven air-alkohol-gliserin, eliksir lebih tepat. Obat-obatan umumnya diberikan dalam bentuk larutan dalam obat batuk atau pilek dan dalam pengobatan untuk anak-anak (pediatrik) dan orang tua (geriatri) (Mahato & Narang, 2018).

Larutan jenuh (saturasi) adalah larutan yang, pada suhu dan tekanan tertentu, mengandung jumlah zat terlarut maksimum yang dapat dilarutkan dalam pelarut. Larutan dapat mengandung kombinasi asam lemah dan garamnya dengan basa kuat atau basa lemah dan garamnya dengan asam kuat. Larutan ini menahan perubahan pH setelah penambahan sejumlah kecil asam atau basa. Kelarutan dan stabilitas sebagian besar obat ionik berubah seiring dengan pH. Oleh karena itu, sebagian besar sediaan larutan farmasi dikontrol pH-nya menggunakan larutan dapar yang tepat. Larutan isotonik memiliki tonisitas yang sama dengan cairan biologis. Larutan ini tidak menyebabkan udem atau kontraksi jaringan yang bersentuhan dengannya dan tidak menimbulkan rasa tidak nyaman saat diteteskan ke mata, saluran hidung, darah, atau jaringan tubuh lainnya. Larutan parenteral atau larutan untuk pemberian langsung ke jaringan mukosa harus isotonik atau hipotonik untuk menghindari tekanan jaringan lokal dan nyeri saat pemberian. Tonisitas biasanya disesuaikan menggunakan dekstrosa atau natrium klorida. Natrium klorida isotonik adalah konsentrasi NaCl 0,9% b/v dalam air dan juga disebut garam normal. Larutan dekstrosa 5% b/b, yang juga dikenal sebagai glukosa, dalam air juga bersifat isotonik. Larutan ini umumnya digunakan sebagai cairan infus untuk pemberian intravena (Mahato & Narang, 2018).

Sediaan larutan farmasi dibedakan menjadi beberapa tipe (Mahato & Narang, 2018):

1. Sirup

Sirup adalah larutan gula jenuh. Dengan demikian, larutan berair yang mengandung gula pada atau mendekati konsentrasi jenuhnya sebesar 67% b/b disebut sirup. Dalam keadaan khusus, gula dapat digantikan seluruhnya atau sebagian oleh gula lain (misalnya, glukosa atau dekstrosa) atau nongula (misalnya, sorbitol, gliserin, dan propilen glikol). Sirup yang mengandung zat perasa tetapi tidak mengandung obat disebut sirup nonobat. Sirup menyediakan cara yang menyenangkan untuk memberikan bentuk cair dari obat yang rasanya tidak enak. Sirup cocok untuk obat yang larut dalam air. Sirup obat flu dan batuk adalah contoh sirup obat yang paling umum. Sebagian besar sirup mengandung komponen berikut selain air murni dan obat: (a) gula, biasanya sukrosa atau pengganti gula lainnya digunakan untuk memberikan rasa manis dan viskositas, (b) pengawet antimikroba, (c) perasa, dan (d) pewarna. Sirup juga dapat mengandung zat pelarut, pengental, atau penstabil.

Sukrosa adalah gula yang paling sering digunakan dalam sirup. Sukrosa tidak hanya memberikan rasa manis dan viskositas pada larutan tetapi juga membuat larutan tersebut secara inheren antimikroba. Meskipun larutan sukrosa encer dapat menyediakan media nutrisi yang efisien untuk pertumbuhan mikroorganisme, larutan gula pekat bersifat hipertonik dan menahan pertumbuhan mikroba karena tidak tersedianya air yang dibutuhkan untuk pertumbuhan mikroorganisme. Glisin, asam benzoat (0,1%–0,2%), natrium benzoat (0,1%–0,2%), dan berbagai kombinasi metilparaben,

propilparaben, dan butilparaben atau alkohol umumnya digunakan sebagai pengawet antimikroba. Sebagian besar sirup diberi perasa dengan perasa sintetis atau dengan bahan-bahan yang terdapat secara alami, seperti minyak jeruk dan vanili, untuk membuat sirup terasa nikmat. Untuk meningkatkan daya tarik sirup, zat pewarna yang sesuai dengan perasa yang digunakan (misalnya, hijau dengan mint, coklat dengan cokelat, orange dengan jeruk dan sebagainya).

2. Eliksir

Larutan hidroalkohol (kombinasi air dan etanol) yang dimaniskan disebut eliksir. Dibandingkan dengan sirup, eliksir biasanya kurang manis dan kurang kental, karena mengandung lebih sedikit gula dan akibatnya kurang efektif daripada sirup dalam menutupi rasa obat. Berbeda dengan sirup berair, eliksir lebih mampu mempertahankan komponen yang larut dalam air dan larut dalam alkohol dalam larutan karena sifat hidroalkoholnya. Karakteristik kelarutan ini sering kali membuat eliksir lebih disukai daripada sirup.

Semua eliksir mengandung zat perasa dan pewarna untuk meningkatkan rasa dan penampilannya. Setiap eliksir membutuhkan proporsi alkohol dan air tertentu untuk mempertahankan semua komponen dalam larutan. Eliksir yang mengandung lebih dari 10%–12% alkohol biasanya dapat mengawetkan diri sendiri dan tidak memerlukan penambahan zat antimikroba untuk pengawetan. Alkohol mengendapkan tragakan, akasia, agar, dan garam anorganik dari larutan berair. Oleh karena itu, zat-zat tersebut harus tidak ada dalam fase air atau terdapat dalam konsentrasi yang sangat rendah agar tidak memicu pengendapan saat didiamkan. Contoh beberapa eliksir yang umum

digunakan meliputi eliksir deksametason USP, eliksir fenobarbital, eliksir pentobarbital USP, eliksir difenhidramin HCl, dan eliksir digoksin.

3. Tingtur

Tingtur adalah larutan alkohol atau hidroalkohol dari bahan kimia atau bahan obat nabati yang dapat larut. Sebagian besar tingtur dibuat melalui proses ekstraksi. Bergantung pada cara pembuatannya, tingtur mengandung alkohol dalam jumlah berkisar antara sekitar 15% hingga 80%. Kandungan alkohol melindungi dari pertumbuhan mikroba dan menjaga ekstrak yang larut dalam alkohol tetap dalam larutan. Karena kandungan alkoholnya, tingtur harus ditutup rapat dan tidak terkena suhu yang berlebihan untuk menghindari atau meminimalkan penguapan alkohol.

4. Larutan berbasis minyak

Meskipun sebagian besar bentuk sediaan larutan berbasis air, beberapa larutan berbasis minyak. Misalnya, suntikan progesteron adalah larutan hormon dalam minyak sayur yang cocok untuk penggunaan intramuskular. Selain itu, larutan siklosporin-A dalam minyak zaitun tersedia untuk penggunaan mata dan oral. Larutan berminyak umumnya tidak disukai sebagai bentuk sediaan oral karena masalah palatabilitas. Ketika obat perlu diberikan sebagai larutan dalam minyak, bentuk sediaan seperti emulsi lebih disukai. Sistem ini mengandung konsentrasi surfaktan yang tinggi dan terkadang juga etanol sehingga secara spontan membentuk emulsi atau mikroemulsi setelah dicampur perlahan dengan air.

5. Larutal misel

Solubilisasi didefinisikan oleh McBain sebagai masuknya molekul zat terlarut yang sukar larut dalam air secara spontan ke dalam larutan surfaktan, yang di dalamnya terbentuk larutan yang stabil secara termodinamik. Mekanisme fenomena ini telah dipelajari secara ekstensif dan melibatkan sifat zat aktif permukaan untuk membentuk agregat koloid yang dikenal sebagai misel. Ketika surfaktan ditambahkan ke cairan pada konsentrasi rendah, zat tersebut cenderung berorientasi pada antarmuka udara-cairan. Saat surfaktan tambahan ditambahkan, antarmuka menjadi terisi penuh, dan molekul berlebih dipaksa masuk ke dalam cairan. Pada konsentrasi yang lebih tinggi lagi, molekul surfaktan dalam cairan mulai membentuk agregat berorientasi atau misel; perubahan orientasi ini terjadi agak tiba-tiba, dan konsentrasi surfaktan tempat terjadinya hal itu dikenal sebagai *Critical Micelle Concentration* (CMC). Solubilisasi diperkirakan terjadi berdasarkan zat terlarut yang larut dalam atau diserap ke dalam misel. Dengan demikian, kemampuan larutan surfaktan untuk melarutkan atau melarutkan bahan yang tidak larut dalam air dimulai pada konsentrasi misel kritis dan meningkat seiring dengan konsentrasi misel (Khar dkk, 2016).

6. Campuran kering atau liofil untuk larutan

Beberapa obat, terutama antibiotik tertentu, tidak memiliki stabilitas yang cukup dalam larutan berair untuk bertahan lama. Dengan demikian, obat-obatan ini diformulasikan sebagai bubuk kering atau bentuk sediaan granul untuk dilarutkan kembali dengan air murni segera sebelum diberikan kepada pasien. Campuran bubuk kering mengandung semua komponen formulasi termasuk obat, perasa, pewarna, dapar, dan

lain-lain, kecuali pelarut. Setelah dilarutkan kembali, larutan tetap stabil selama periode penggunaan. Contoh campuran bubuk kering yang dimaksudkan untuk dilarutkan kembali untuk membuat larutan oral termasuk kloksasilin-natrium, nafsilin-natrium, oksasilin-natrium, dan penisilin-V-kalium. Beberapa protein dan konjugat antibodi-obat tersedia secara komersial sebagai serbuk liofil-kering dalam botol untuk dilarutkan kembali menjadi larutan segera sebelum pemberian parenteral.

Hal-hal berikut yang berkaitan dengan kelarutan unsur obat dalam formulasi perlu dipertimbangkan (Marriott dkk., 2010):

1. Apakah obat akan larut dalam pelarut atau komponen sistem pelarut?
2. Berapa jumlah obat yang akan larut?
3. Berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk melarut?
4. Apakah obat akan tetap berada dalam larutan dan berapa lama?
5. Berapa pH pelarut yang dibutuhkan untuk melarut?

Saat menyiapkan larutan, padatan perlu melalui fase pelarutan. Selama peracikan, perlu diingat bahwa laju pelarutan umumnya meningkat dengan (Marriott dkk., 2010):

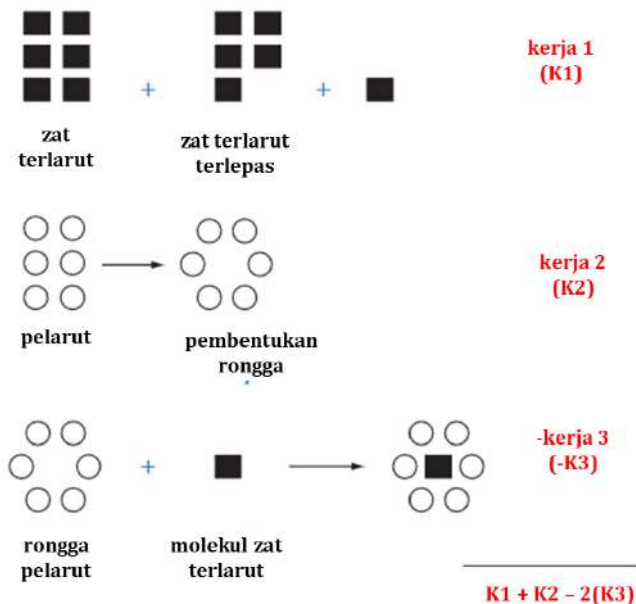
1. ukuran partikel yang lebih kecil
2. pengadukan yang efektif
3. viskositas yang lebih rendah
4. peningkatan suhu

Kemajuan telah dicapai dalam cara memprediksi kelarutan zat terlarut dalam media berair, baik dari perkiraan luas permukaan molekulernya maupun dari sifat gugus kimia utama dalam struktur induk. Pentingnya luas

permukaan menjadi jelas dalam proses yang terlibat disolusi kristal (Gambar 3.1). Proses tersebut dapat dipertimbangkan dalam tiga tahap (Florence & Attwood, 2006):

1. Molekul zat terlarut (obat) 'dilepaskan' dari kristalnya.
2. Rongga untuk molekul tersebut dibuat dalam pelarut.
3. Molekul zat terlarut dimasukkan ke dalam rongga ini.

Pernyataan untuk kerja yang terlibat adalah interaksi zat terlarut–pelarut pada tahap terakhir adalah 2 kali karena ikatan dibuat dengan satu zat terlarut dan dua molekul pelarut.



Gambar 2. 1. Representasi diagramatik dari tiga proses yang terlibat dalam pelarutan zat terlarut (Florence & Attwood, 2006)

Beberapa zat kimia dalam pelarut tertentu memerlukan waktu yang lama untuk larut. Untuk mempercepat disolusi, seorang apoteker dapat menggunakan salah satu dari beberapa teknik, seperti memanaskan zat terlarut dengan pelarutnya, mengurangi ukuran partikel zat terlarut, menggunakan zat pelarut, dan atau mengaduk bahan-bahan dengan kuat. Sebagian besar zat kimia lebih mudah larut pada suhu tinggi daripada pada suhu kamar atau di bawahnya karena reaksi endotermik antara zat terlarut dan pelarut menggunakan energi panas untuk meningkatkan pelarutan. Namun, suhu tinggi tidak dapat dipertahankan untuk obat-obatan, dan efek dari panas hanyalah peningkatan laju pelarutan daripada peningkatan kelarutan (Allen & Ansel, 2014).

Peningkatan laju lebih memudahkan pengerjaan karena sebagian besar larutan tidak jenuh dan tidak memerlukan konsentrasi zat terlarut di atas kapasitas normal pelarut pada suhu kamar. Dalam menggunakan suhu tinggi untuk meningkatkan kelarutan, harus berhati-hati untuk tidak melampaui suhu minimum yang diperlukan, karena banyak zat obat tidak stabil pada suhu tinggi dan dapat merusak obat. Jika zat terlarut mudah menguap harus dilarutkan atau jika pelarutnya mudah menguap (seperti alkohol), suhu tinggi akan mendorong menguapnya pelarut. Zat kimia tertentu, khususnya garam kalsium, mengalami reaksi eksotermik saat larut dan melepaskan panas. Untuk bahan-bahan tersebut, penggunaan panas sebenarnya akan menghambat pembentukan larutan. Contoh farmasi terbaik dari jenis bahan kimia ini adalah kalsium hidroksida, yang digunakan dalam pembuatan Larutan Topikal Kalsium Hidroksida, USP. Kalsium hidroksida larut dalam air hingga 140 mg/100 mL larutan pada suhu 25°C dan 170 mg/100 mL larutan pada suhu 15°C. Sehingga suhu saat sediaan

larutan diformulasi atau disimpan dapat memengaruhi konsentrasi zat terlarut dalam sediaan (Allen & Ansel, 2014).

Selain atau sebagai alternatif untuk meningkatkan laju pelarutan, dapat dengan cara memperkecil ukuran partikel zat terlarut. Hal ini dapat dilakukan dengan menghaluskan zat terlarut dengan lumpang dan alu dalam skala kecil atau mikronizer industri dalam skala yang lebih besar. Ukuran partikel yang diperkecil akan meningkatkan luas permukaan zat terlarut. Jika zat padat ditempatkan dalam wadah yang sesuai (misalnya, gelas kimia, silinder ukur, botol) dengan sebagian pelarut dan diaduk atau dikocok, sesuai dengan wadahnya, laju pelarutan dapat ditingkatkan dengan sirkulasi pelarut baru yang berkelanjutan ke permukaan obat dan penghilangan larutan yang baru terbentuk secara konstan dari permukaan obat. Sebagian besar larutan disiapkan dengan mencampur zat terlarut dengan pelarut secara sederhana. Dalam skala industri, larutan disiapkan dalam wadah pencampur besar dengan lubang untuk pengaduk mekanis (Gambar 3.2). Jika panas diperlukan, tangki pencampur yang dikontrol secara termostatik dapat digunakan.



Gambar 2. 2. Bejana pencampur untuk pembuatan sediaan larutan skala besar di industri farmasi (Allen & Ansel, 2014)

2.1.2 Sistem Dispersi

Sediaan cair yang mengandung obat yang tidak larut atau tidak bercampur yang didistribusikan ke seluruh pembawa menggunakan sistem dispersi. Dalam sediaan ini, zat yang didistribusikan disebut sebagai fase terdispersi, dan pembawa disebut fase pendispersi atau media pendispersi. Bersama-sama, keduanya menghasilkan sistem terdispersi atau terdispersi. Partikel fase terdispersi biasanya berupa bahan padat yang tidak larut dalam media pendispersi (suspensi). Dalam kasus emulsi, fase terdispersi adalah cairan yang tidak larut maupun bercampur dengan cairan fase pendispersi. Emulsifikasi menghasilkan dispersi obat cair sebagai tetesan halus di seluruh fase pendispersi. Dalam kasus aerosol, fase terdispersi dapat berupa gelembung udara kecil di seluruh larutan suspensi atau emulsi. Dispersi juga terdiri dari tetesan cairan (larutan atau suspensi) di udara (Allen & Ansel, 2014).

Sistem terdispersi terdiri dari satu fase, yang dikenal sebagai fase terdispersi, yang didistribusikan ke seluruh fase kontinyu atau medium pendispersi. Ukuran sistem terdispersi bervariasi dari partikel berdimensi atom dan molekul hingga partikel tampak, yang diameternya dapat mencapai beberapa milimeter. Berdasarkan ukuran fase terdispersi, sistem terdispersi diklasifikasikan ke dalam beberapa jenis berikut (Mahato & Narang, 2018):

1. Dispersi molekular (<1 nm)

Dispersi molekular adalah larutan sejati dari satu komponen dalam komponen lain. Dispersi molekular tampak homogen. Ukuran fase terdispersi dari dispersi molekular biasanya berdiameter kurang dari 1 nm. Larutan sejati tidak menyebarkan cahaya dan bening atau berwarna.

2. Dispersi koloid (1 nm hingga 0,5 μm)

Dispersi koloid memiliki ukuran fase terdispersi yang lebih besar daripada dimensi molekuler fase terdispersi dalam larutan sejati, sementara jauh lebih kecil daripada partikel yang dapat dilihat dengan mata telanjang. Ukuran fase terdispersi dari dispersi molekuler biasanya berdiameter 1 nm hingga 0,5 μm . Dispersi koloid menyebarkan cahaya dan tampak keruh. Banyak sistem alami, seperti suspensi mikroorganisme, darah, dan sel yang diisolasi dalam kultur, adalah koloid. Beberapa koloid hidrofilik dapat digunakan sebagai pengganti plasma darah untuk mempertahankan tekanan osmotik.

3. Dispersi kasar (>0,5 μm)

Dispersi kasar memiliki ukuran partikel yang secara signifikan lebih besar daripada dispersi molekuler dan koloid, sehingga fase terdispersi cepat dan spontan tersegregasi jika strategi stabilisasi yang tepat tidak digunakan. Ukuran fase terdispersi dari dispersi kasar biasanya berdiameter lebih besar dari 0,5 μm . Dispersi kasar menyebarkan cahaya dan secara visual tampak keruh/seperti susu. Emulsi dan suspensi merupakan contoh dispersi kasar.

Sebagian besar zat padat dalam bentuk dispersi cenderung mengendap di dasar wadah karena kepadatannya lebih besar daripada media dispersi, sedangkan sebagian besar cairan teremulsi untuk penggunaan oral adalah minyak, yang umumnya memiliki kepadatan lebih rendah daripada media berair tempat zat padat tersebut didispersikan, sehingga cenderung naik ke bagian atas sediaan. Distribusi ulang fase terdispersi yang lengkap dan seragam sangat penting untuk pemberian dosis yang

seragam secara akurat. Untuk dispersi yang disiapkan dengan benar, hal ini harus dilakukan dengan pengocokan wadah secara sedang (Allen & Ansel, 2014).

Sediaan suspensi dan emulsi merupakan bentuk sediaan yang unik karena banyak sifatnya disebabkan oleh adanya daerah batas antara dua fase. Dalam suspensi, cairan dan padatan yang tidak larut bertemu untuk membentuk antarmuka. Dalam kasus emulsi, dua cairan yang tidak dapat bercampur, biasanya minyak dan air, membentuk antarmuka. Antarmuka antara cairan dan udara juga ada. Meskipun istilah antarmuka dan permukaan sering digunakan secara bergantian, istilah yang terakhir biasanya menunjukkan batas di mana satu fase adalah gas. Sifat yang paling penting dan mendasar dari setiap antarmuka adalah bahwa ia memiliki energi bebas positif. Pada dasarnya, ini berarti bahwa molekul-molekul di antarmuka berada dalam keadaan energi yang lebih tinggi daripada jika mereka berada dalam fase massal. Semakin besar preferensi molekul yang diinginkan untuk massal, dibandingkan dengan antarmuka, semakin tinggi energi bebas antarmuka (Khar dkk., 2016).

Suspensi adalah sistem heterogen yang terdiri dari dua fase. Fase kontinu atau eksternal umumnya berupa cairan atau semipadat, dan fase terdispersi atau internal terdiri dari materi partikulat yang pada dasarnya tidak larut dalam, tetapi terdispersi ke seluruh, fase kontinu; materi yang tidak larut dapat ditujukan untuk penyerapan fisiologis atau untuk fungsi pelapisan internal atau eksternal. Suspensi dapat diklasifikasikan dalam berbagai cara berdasarkan keadaan fisiknya sebagai suspensi, aerosol, dan busa; berdasarkan ukuran partikel terdispersi sebagai dispersi molekuler (ukuran $<1,0$ nm), dispersi koloid ($0,1 - 0,2$ μm) dan dispersi kasar (ukuran $>0,2$ μm); berdasarkan perilaku

fase terdispersi yang dapat terdiri dari partikel-partikel terpisah (suspensi yang terdeflokulasi), atau dapat berupa jaringan partikel (suspensi yang terflokulasi yang dihasilkan dari interaksi partikel-partikel. Suspensi berkontribusi pada farmasi dan pengobatan dengan menyediakan obat yang tidak larut dan sering kali tidak enak dalam bentuk yang menyenangkan untuk dicicipi, dengan menyediakan bentuk yang sesuai untuk aplikasi bahan dermatologis pada kulit atau selaput lendir, dan untuk pemberian obat yang tidak larut secara parenteral. Oleh karena itu, suspensi farmasi dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelas umum; suspensi oral, topikal, dan parenteral (Khar dkk., 2016).

Suspensi memberikan sejumlah keuntungan dan kerugian tersendiri dibandingkan dengan bentuk sediaan lain. Keuntungan suspensi sebagai produk farmasi adalah sebagai berikut (Marriott dkk., 2010):

1. Turunan obat tertentu yang tidak larut mungkin lebih enak dimakan daripada bentuk sediaan yang larut.
2. Turunan obat yang tidak larut mungkin lebih stabil dalam cairan berair daripada garam larut yang setara.
3. Serbuk tidak larut yang tersuspensi mudah ditelan.
4. Serbuk tidak larut yang besar seperti Kaolin dan Chalk dapat diberikan dalam bentuk suspensi dan dapat bertindak sebagai penyerap racun dalam saluran pencernaan.
5. Obat yang tersuspensi akan lebih cepat diserap dari saluran pencernaan daripada bentuk sediaan padat yang setara (meskipun penyerapan akan lebih lambat daripada dari larutan yang setara).
6. Losion yang berupa suspensi meninggalkan lapisan tipis obat pada kulit. Bagian cair dari suspensi menguap, memberikan efek dingin pada kulit dan meninggalkan lapisan tipis serbuk di belakang (misalnya Calamine Lotion).

7. Sediaan lepas lambat dapat disiapkan dalam bentuk suspensi (tetapi karena kesulitan formulasi, sediaan ini jarang ditemukan).

Kerugian suspensi sebagai produk farmasi meliputi hal-hal berikut (Marriott dkk., 2010):

1. Suspensi harus dikocok dengan baik sebelum mengukur dosis.
2. Akurasi dosis cenderung lebih rendah dibandingkan dengan larutan ekuivalen.
3. Kondisi penyimpanan dapat memengaruhi sistem dispersi secara negatif dan dalam kasus padatan yang tidak dapat berdifusi, penggumpalan dapat terjadi, yang menyebabkan ketidakakuratan dosis.
4. Seperti semua bentuk sediaan cair, sediaan selalu jauh lebih besar dan lebih besar daripada formulasi padat yang sebanding. Hal ini membuat sediaan menjadi berat dan sulit untuk diangkut. Ditambah lagi dengan fakta bahwa, secara tradisional, cairan farmasi dikemas dalam botol kaca. Botol-botol ini jelas rentan pecah yang dapat membahayakan dan menyebabkan rusaknya sediaan.

Berdasarkan jenis dan luas interaksi molekuler fase terdispersi dengan medium pendispersinya, sistem koloid dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok: koloid liofilik, koloid liofobik, dan koloid asosiasi (Mahato & Narang, 2018):

1. Koloid liofilik

Koloid liofilik adalah sistem di mana fase terdispersi memiliki afinitas terhadap medium pendispersi. Bergantung pada jenis medium pendispersi (pelarut), baik koloid lipofilik (yaitu, suka lipid, yang memiliki karakteristik yang sama dengan koloid

hidrofobik atau tidak suka air) maupun koloid hidrofilik (yaitu, suka air, yang memiliki karakteristik yang sama dengan koloid lipofobik atau tidak suka lipid) dapat bersifat liofilik (suka pelarut). Jadi, koloid lipofilik adalah dispersi bahan lipofilik atau hidrofobik dalam pelarut organik. Koloid hidrofilik adalah dispersi bahan hidrofilik dalam medium berair. Karena afinitasnya terhadap medium pendispersi, bahan liofilik membentuk dispersi koloid dengan relatif mudah. Contoh koloid liofilik meliputi gelatin, akasia, protein (seperti insulin), asam nukleat, albumin, karet, dan polistirena. Dari semua itu, lima koloid pertama menghasilkan koloid liofilik dalam medium dispersi berair dan disebut koloid hidrofilik. Karet dan polistirena membentuk koloid liofilik dalam pelarut organik dan dengan demikian disebut sebagai koloid lipofilik.

2. Koloid liofobik

Koloid liofobik tersusun dari bahan-bahan yang memiliki sedikit daya tarik, jika ada, terhadap medium pendispersi. Koloid liofobik secara intrinsik tidak stabil secara fisik. Koloid ini terbentuk oleh ketidaksesuaian interaksi molekuler yang disukai dari fase terdispersi dan medium pendispersi. Misalnya, molekul air dan hidrofilik lebih menyukai ikatan hidrogen yang lebih kuat, interaksi dipol-dipol, dan interaksi elektrostatik, sedangkan lipid dan molekul hidrofobik lebih menyukai interaksi van der Waals yang lebih lemah. Contoh koloid liofobik adalah emas, perak, arsen sulfat, dan perak iodida. Dengan demikian, dispersi molekul, partikel, atau bahan hidrofobik dalam medium berair menghasilkan koloid hidrofobik. Metode khusus dan masukan energi diperlukan untuk menyiapkan koloid liofobik yang stabil, karena koloid ini tidak terbentuk secara spontan.

3. Koloid asosiasi

Koloid asosiasi, atau koloid amfifilik terbentuk melalui pengelompokan atau asosiasi diri dari fase terdispersi, yang bersifat amfifilik (misalnya, zat aktif permukaan). Molekul-molekul ini menunjukkan sifat liofilik dan liofobik. Pada konsentrasi rendah, amfifil ada secara terpisah sebagai dispersi molekuler atau larutan sejati dan tidak membentuk koloid. Namun, pada konsentrasi yang lebih tinggi, asosiasi diri beberapa monomer, atau molekul individual terjadi yang mengarah pada pembentukan misel. Konsentrasi di mana misel terbentuk dikenal sebagai CMC. Jumlah monomer yang beragregasi untuk membentuk misel disebut jumlah agregasi. Seperti halnya koloid liofilik, pembentukan koloid asosiasi bersifat spontan, asalkan konsentrasi amfifil dalam larutan melebihi CMC.

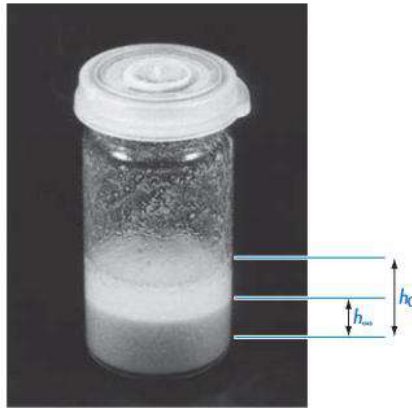
Koloid liofilik dan koloid asosiasi terbentuk secara spontan dengan mencampur bahan-bahan fase terdispersi dengan medium dispersi. Metode preparatif koloid hidrofobik dapat dibagi menjadi metode yang melibatkan pemecahan partikel yang lebih besar menjadi dimensi koloid (metode dispersi) dan metode di mana partikel koloid dibentuk oleh agregasi partikel yang lebih kecil, seperti molekul (metode kondensasi):

1. Metode dispersi melibatkan pengurangan ukuran partikel dari partikel kasar dengan masukan energi, yang dapat dilakukan dengan menggunakan metode ultrasonik, metode listrik, atau penggeseran.
2. Metode kondensasi melibatkan agregasi fase terdispersi berukuran subkoloid menjadi partikel koloid, yang biasanya melibatkan supersaturasi konsentrasi fase terdispersi, diikuti oleh pembentukan dan pertumbuhan inti fase terdispersi secara spontan. Supersaturasi dapat disebabkan oleh

penambahan zat terlarut, perubahan pelarut, atau penurunan suhu. Misalnya, jika sulfur dilarutkan dalam alkohol dan larutan pekat tersebut kemudian dituangkan ke dalam air yang berlebih, banyak inti kecil terbentuk dalam larutan yang sangat jenuh. Inti-inti tersebut tumbuh dengan cepat untuk membentuk larutan koloid.

Metode kondensasi lainnya melibatkan reaksi kimia, seperti reduksi, oksidasi, atau hidrolisis. Misalnya, sulfur koloid dapat diperoleh dengan melewati hidrogen sulfida melalui larutan sulfur dioksida (Mahato & Narang, 2018).

Suspensi adalah dispersi obat yang tidak larut atau zat lain dalam fase kontinyu berair atau non-air. Suspensi farmasi cenderung menjadi dispersi kasar daripada koloid sejati, meskipun ada banyak dispersi polimer sub-mikrometer yang tersedia. Obat dalam suspensi disiapkan terutama untuk penggunaan oral, intramuskular atau subkutan, tetapi suspensi obat juga digunakan sebagai reservoir dalam sediaan *patch transdermal* dan dalam formulasi topikal konvensional. Banyak aerosol farmasi adalah suspensi obat dalam propelan yang mudah menguap. Masalah yang muncul ketika obat didispersikan dalam cairan meliputi sedimentasi, penggumpalan (yang menyebabkan kesulitan dalam resuspensi), flokulasi dan pertumbuhan partikel (melalui disolusi dan rekristalisasi). Dalam praktiknya, harus dihindari masalah agregasi partikel dalam suspensi dan dalam banyak sediaan liofilisasi dan untuk memastikan redispersinya yang efisien pada rekonstitusi dengan air atau media lain. Adhesi partikel suspensi ke dinding wadah juga telah diidentifikasi sebagai masalah, terutama dengan obat dosis rendah (Florence & Attwood, 2006).

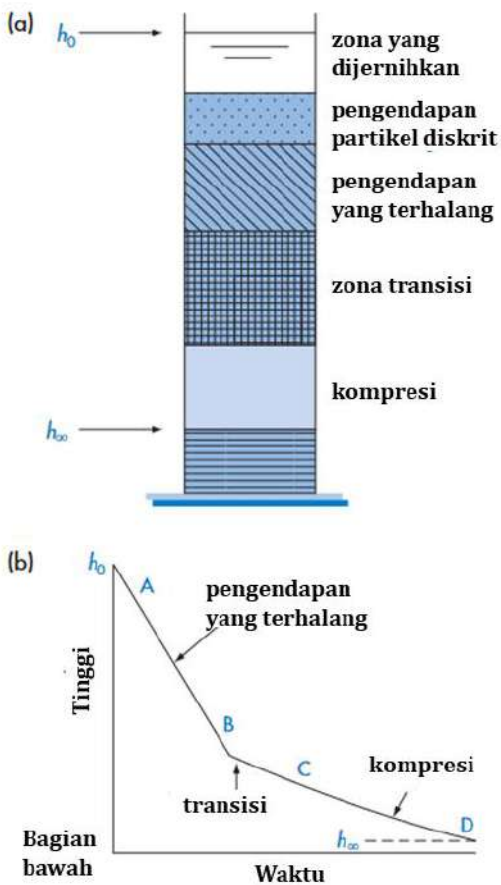


Gambar 2. 3. Suspensi yang mengalami flokulasi (Florence & Attwood, 2006)

Formulasi suspensi farmasi untuk meminimalkan penggumpalan dapat dicapai dengan produksi sistem flokulasi. Flokulasi, atau flok, adalah gugusan partikel yang disatukan dalam struktur terbuka yang longgar; suspensi yang terdiri dari partikel dalam keadaan ini disebut flokulasi (Gambar 2.3), suspensi yang mengalami flokulasi dan mengendap dengan cepat, yang menunjukkan lapisan sedimentasi dengan jelas, sehingga dapat dihitung rasio R (Persamaan 2.1). Ada berbagai keadaan flokulasi dan deflokulasi. Sayangnya sistem flokulasi cepat jernih dan sediaan sering kali tampak tidak sedap dipandang, sehingga formulasi yang sebagian terdeflokulasi adalah sediaan farmasi yang ideal. Viskositas suspensi jelas dipengaruhi oleh flokulasi. Penting agar pada saat injeksi sistem pembawa ini tidak menggumpal, karena ini akan mengubah ukuran efektif dan penghantaran partikel. Pengecualiannya adalah penggumpalan partikel yang sengaja diberikan ke mata, dimana penggumpalan tersebut menyebabkan partikel menggumpal dan tidak mudah melewati saluran drainase mata (Florence & Attwood, 2006).

Pengukuran sedimentasi partikel tersuspensi, rasio R volume lapisan sedimentasi (V_s) terhadap volume total suspensi (V_t) dapat digunakan. Ukuran sedimentasi juga dapat diperoleh dari tinggi lapisan yang diendapkan (h_∞) dalam kaitannya dengan tinggi awal suspensi (h_0), dimana (Florence & Attwood, 2006):

$$R = \frac{V_s}{V_t} \approx \frac{h_\infty}{h_0} \quad (2.1)$$



Gambar 2. 4. Zona sedimentasi dari suspensi (Florence & Attwood, 2006)

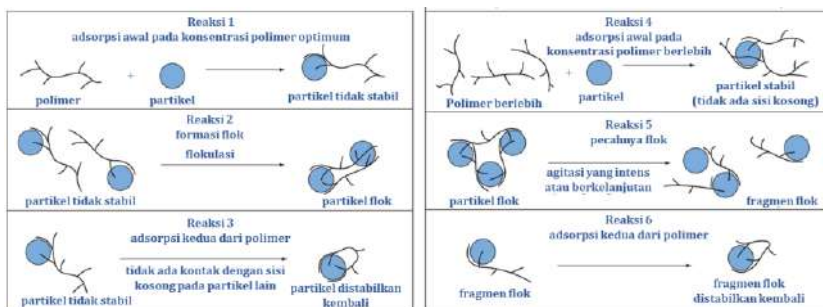
Laju sedimentasi menggunakan hukum Stokes dimana menggambarkan kecepatan sedimentasi partikel dalam suspensi:

$$v = \frac{2r^2(d_1-d_2)g}{9\eta} = \frac{D^2(d_1-d_2)g}{18\eta} \quad (2.2)$$

di mana, v = kecepatan sedimentasi dalam cm/s; r = jari-jari partikel dan D = diameter partikel dalam cm; d_1 dan d_2 = massa jenis partikel dan cairan, masing-masing, dalam g/ml; g = konstanta gravitasi = 980,7 cm/dt²; dan η = viskositas medium dalam poise, yaitu g/cm dt dalam satuan cgs. Perhatikan, kebetulan, bahwa air pada suhu 20° memiliki viskositas sekitar satu sentipoise (0,01 poise). Siswa harus menyadari fakta bahwa asumsi diperlukan untuk memfasilitasi derivasi hubungan ini. Sistem farmasi yang mengandung kurang dari 2 g padatan per 100 ml umumnya mengikuti persamaan Stokes. Jelas, jika kedua massa jenis yang terlibat sedemikian rupa sehingga menghasilkan kecepatan negatif, ini adalah laju pengapungan atau kriming (Khar dkk, 2016).

Dalam sistem yang mengalami deflokulasi secara menyeluruh, partikel-partikel tidak saling terkait; tekanan pada partikel-partikel individual dapat menyebabkan lapisan ini memadatkan partikel-partikel sedemikian rupa sehingga hambatan energi sekunder dapat diatasi dan partikel-partikel tersebut terikat bersama secara ireversibel. Dalam sistem yang mengalami flokulasi (di mana hambatan tolak-menolak telah dikurangi), partikel-partikel mengendap sebagai flok dan bukan sebagai partikel-partikel individual. Supernatan menjadi jernih, tetapi, karena susunan partikel yang acak dalam flok-flok, sedimen tidak padat dan penggumpalan tidak mudah terjadi. Dalam suspensi yang mengalami flokulasi atau terkonsentrasi, terjadi pengendapan zona (Gambar 2.4). Pada Gambar 2.4-

(a), berbagai zona digambarkan, memperlihatkan lapisan bening di bagian atas suspensi dan lapisan sedimen di bagian bawah; tepat di atas lapisan ini terdapat wilayah tempat partikel-partikel berdesakan dan mulai terkompresi untuk membentuk sedimen. Gambar 2.4-(b) merupakan ketinggian antarmuka antara zona jernih dan suspensi sebagai fungsi waktu. Di wilayah A – B terjadi pengendapan yang terhalang pada antarmuka partikel pada laju yang konstan; pada B – C terjadi pengendapan transisi; dari C ke D terjadi konsolidasi sedimen (Florence & Attwood, 2006).

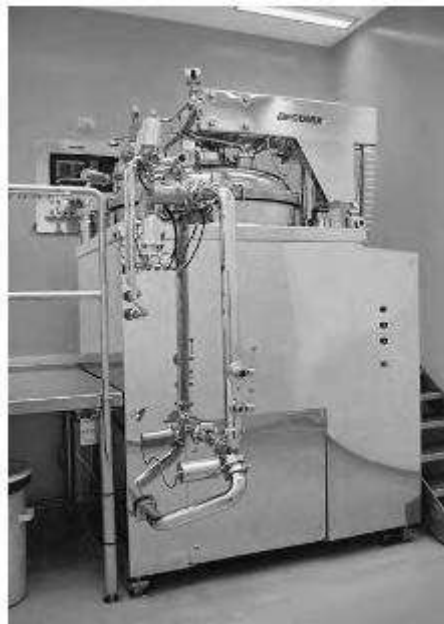


Gambar 2. 5. Kerja polimer pada proses flokulasi (Florence & Attwood, 2006)

Partikel yang terflokulasi lebih mudah dihilangkan daripada partikel yang terdeflokulasi. Polimer telah banyak digunakan sebagai agen flokulasi. Polimer yang digunakan sebagai agen flokulasi atau penstabilisasi sering kali bekerja dengan penyerapan dan penjembutan antarpartikel. Agar efektif, polimer harus mengandung gugus kimia yang dapat berinteraksi dengan permukaan partikel koloid. Kompleks partikel-polimer kemudian terbentuk, dengan polimer muncul ke dalam fase berair. Ujung bebas ini akan menempel pada partikel lain ('penjembutan') dan dengan demikian mendorong flokulasi. Jika tidak ada partikel yang berinteraksi, polimer dapat melapisi partikel, yang menyebabkan restabilisasi (partikel stabil Kembali). Namun,

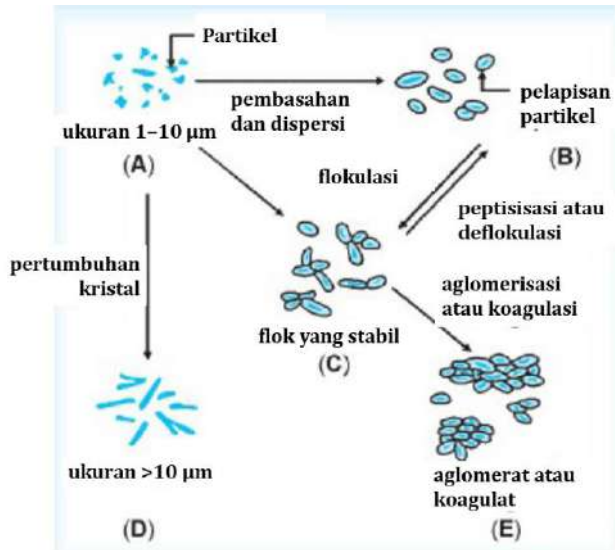
seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2.5, aksi agen polimer yang dapat melapisi permukaan partikel sangat bergantung pada konsentrasi (Florence & Attwood, 2006).

Poliakrilamida (30% terhidrolisis) adalah polimer anionik yang dapat menyebabkan flokulasi dalam kaolinit pada konsentrasi yang sangat rendah. Restabilisasi terjadi kemungkinan melalui 'konsentrasi berlebih', seperti mekanisme yang diuraikan dalam Gambar 2.5. Konsentrasi polimer yang cukup besar untuk menjenuhkan permukaan koloid menghasilkan sistem koloid yang stabil, karena tidak ada tempat yang tersedia untuk pembentukan jembatan antartikel. Dalam kondisi tertentu, pengadukan fisik sistem dapat menyebabkan putusya ikatan polimer-suspensi dan perubahan keadaan sistem (Florence & Attwood, 2006).



Gambar 2. 6. Mesin pencampuran sistem dispersi (suspensi dan emulsi) pada industri farmasi (Allen & Ansel, 2014)

Pembuatan suspensi, harus diketahui karakteristik fase terdispersi yang dimaksud dan medium pendispersi. Dalam beberapa kasus, fase terdispersi memiliki afinitas terhadap pembawa yang akan digunakan dan mudah dibasahi olehnya. Obat-obatan lain tidak mudah ditembus oleh pembawa dan cenderung menggumpal atau mengapung pada pembawa. Dalam kasus terakhir, serbuk harus dibasahi terlebih dahulu agar lebih mudah ditembus oleh medium pendispersi. Alkohol, gliserin, propilen glikol, dan cairan higroskopis lainnya digunakan sebagai agen pembasah ketika pembawa berair akan digunakan sebagai fase pendispersi. Mereka berfungsi dengan memindahkan udara di celah-celah partikel, mendispersikan partikel, dan memungkinkan penetrasi medium pendispersi ke dalam serbuk. Dalam pembuatan suspensi skala besar, agen pembasah dicampur dengan partikel oleh peralatan seperti penggiling koloid. Setelah serbuk dibasahi, media dispersi (yang telah ditambahkan semua komponen terlarut dalam formulasi, seperti pewarna, perasa, dan pengawet) ditambahkan dalam beberapa bagian ke dalam serbuk, dan campuran tersebut dicampur secara menyeluruh sebelum penambahan pembawa berikutnya. Sebagian pembawa digunakan untuk mencuci peralatan pencampuran agar bebas dari suspensi, dan bagian ini digunakan untuk membawa suspensi ke volume akhir dan memastikan bahwa suspensi mengandung konsentrasi zat padat aktif yang diinginkan. Produk akhir kemudian dilewatkan melalui penggiling koloid (Gambar 3.6) atau alat pencampur lainnya untuk memastikan keseragaman (Allen & Ansel, 2014).



Gambar 2. 7. Proses pembentukan suspensi (Khar dkk., 2016)

Proses yang terlibat dalam pembentukan suspensi ditunjukkan pada Gambar 2.7. Keadaan flokulasi (C) dapat dicapai baik secara langsung dengan membasahi dan mendispersikan partikel hidrofobik dengan agen flokulasi yang sesuai, atau dengan terlebih dahulu membasahi dan mendispersikan untuk menghasilkan keadaan dispersi atau deflokulasi (B) dengan surfaktan yang sesuai dan kemudian melakukan flokulasi dengan agen yang sesuai seperti koloid hidrofilik atau polielektrolit. Berbeda dengan partikel deflokulasi atau peptisasi, suspensi flokulasi (C), yang dianggap stabil secara farmasi (meskipun tidak stabil secara koloid), selalu dapat didispersikan kembali dengan pengocokan ringan. Penambahan terlalu banyak agen flokulasi mengakibatkan verflokulasi dan cenderung menghasilkan sistem ireversibel yang menggumpal atau terkoagulasi (E). Istilah plak digunakan untuk menggambarkan gumpalan yang pada dasarnya datar, sedangkan istilah koagula (seperti gumpalan) dicadangkan

untuk massa partikel tiga dimensi yang lebih tebal. Bila tidak ada koloid pelindung, proses pertumbuhan kristal ditunjukkan dengan tanda panah yang menghubungkan (A) ke (D) (Khar dkk., 2016).

Formulasi suspensi oral cair yang memiliki kemampuan pelepasan terkontrol hanya memiliki keberhasilan yang terbatas karena sulitnya menjaga stabilitas partikel pelepasan terkontrol dalam sistem dispersi cair. Penelitian pengembangan produk telah berpusat pada jenis teknologi yang sama yang digunakan dalam menyiapkan tablet dan kapsul pelepasan terkontrol (misalnya, pelapisan partikel, matriks lilin yang diresapi obat, mikroenkapsulasi, resin penukar ion). Penggunaan kombinasi kompleks resin penukar ion dan pelapisan partikel telah menghasilkan keberhasilan produk melalui apa yang disebut sistem *Pennkinetic*. Dengan teknik ini, obat ionik dikomplekskan dengan resin penukar ion, dan partikel kompleks obat-resin dilapisi dengan etilselulosa. Dalam formulasi cair (suspensi) dari partikel berlapis, obat tetap teradsorpsi ke resin tetapi dilepaskan secara perlahan oleh proses pertukaran ion di saluran pencernaan. Contoh dari jenis produk ini adalah hidrokodon polistirex (Allen & Ansel, 2014).

Emulsi adalah dispersi di mana fase terdispersinya terdiri dari gumpalan kecil cairan yang terdistribusi ke seluruh pembawa yang tidak dapat bercampur. Dalam terminologi emulsi, fase terdispersi adalah fase internal, dan medium dispersi adalah fase eksternal atau kontinyu. Emulsi dengan fase internal berminyak dan fase eksternal berair disebut emulsi minyak dalam air (m/a). Sebaliknya, emulsi yang memiliki fase internal berair dan fase eksternal berminyak disebut emulsi air dalam minyak (a/m). Karena fase eksternal emulsi bersifat kontinyu, emulsi m/a dapat

diencerkan atau diperluas dengan air atau sediaan berair dan emulsi a/m, dengan cairan berminyak atau yang dapat bercampur dengan minyak. Secara umum, untuk menyiapkan emulsi yang stabil, diperlukan fase ketiga, yaitu agen pengemulsi atau emulgator. Bergantung pada konstituennya, viskositas emulsi dapat sangat bervariasi, dan emulsi farmasi dapat disiapkan sebagai cairan atau semipadat. Berdasarkan konstituen dan aplikasi yang dimaksudkan, emulsi cair dapat digunakan secara oral, topikal, atau parenteral dan emulsi semipadat secara topikal (Allen & Ansel, 2014).

Keuntungan dan kerugian yang terkait dengan penggunaan emulsi sebagai bentuk sediaan oral. Keuntungan emulsi sebagai produk farmasi adalah sebagai berikut (Marriott dkk., 2010):

1. Dosis obat yang tidak enak dapat diberikan dalam bentuk cair yang enak (misalnya emulsi minyak ikan kod).
2. Obat yang larut dalam minyak dapat dilarutkan dalam fase dispersi dan berhasil diberikan kepada pasien dalam bentuk yang enak.
3. Fase air dapat dengan mudah diberi perasa.
4. Tekstur atau konsistensi produk ditingkatkan karena sensasi 'berminyak' di mulut berhasil ditutupi oleh proses emulsifikasi.
5. Emulsifikasi meningkatkan penyerapan lemak melalui dinding usus. Pertimbangkan proses pencernaan lemak, di mana lemak diemulsi dalam duodenum oleh garam empedu. Penyerapan minyak yang efisien ditingkatkan dengan proses homogenisasi yang mengurangi ukuran gumpalan minyak.
6. Bentuk sediaan cair dari bahan-bahan yang tidak kompatibel dapat diformulasikan dengan melarutkan atau menambahkan setiap bahan dalam salah satu fase sistem emulsi.

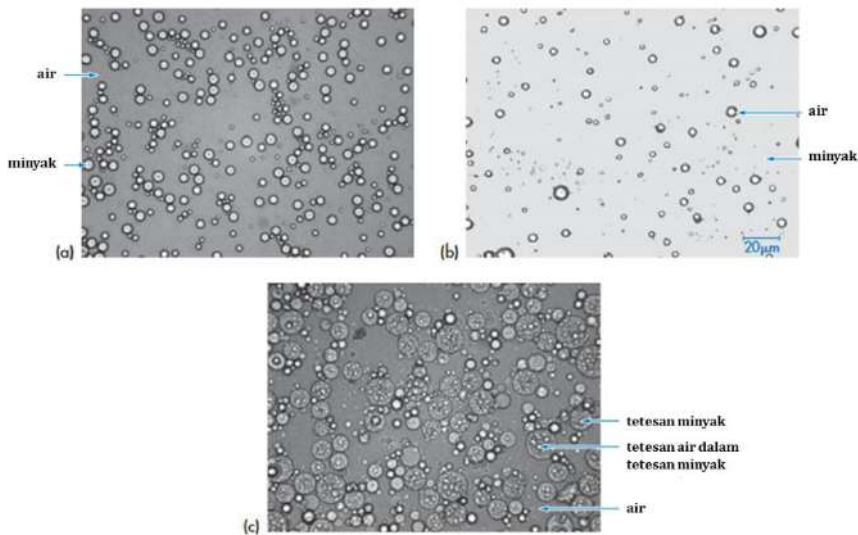
Kerugian emulsi sebagai produk farmasi adalah sebagai berikut (Marriott dkk., 2010):

1. Emulsi harus dikocok dengan baik sebelum mengukur dosis, dan bahkan setelah pengocokan yang efisien, akurasi dosis kemungkinan akan lebih rendah dibandingkan dengan larutan yang setara.
2. Diperlukan alat pengukur untuk pemberian. Meskipun bukan kerugian besar, harus diingat bahwa alat pengukur perlu diberikan kepada pasien agar mereka dapat mengukur dosis yang akurat (ini akan berdampak pada biaya), dan sebagai tambahan pasien akan memerlukan konseling tentang penggunaan alat pengukur.
3. Diperlukan tingkat akurasi teknis tertentu untuk mengukur dosis.
4. Kondisi penyimpanan dapat memengaruhi sistem dispersi secara negatif, yang menyebabkan emulsi menggumpal atau pecah.
5. Seperti semua bentuk sediaan cair, sediaan ini jauh lebih besar daripada formulasi padat yang sebanding. Hal ini membuat emulsi lebih berat dan lebih sulit diangkut daripada bentuk sediaan padat. Ditambah lagi fakta bahwa, secara tradisional, cairan farmasi dikemas dalam botol kaca. Botol-botol ini jelas rentan pecah yang dapat berbahaya dan menyebabkan hilangnya sediaan.
6. Rentan terhadap kontaminasi mikroba yang dapat menyebabkan pecahnya emulsi.

Ketika dua cairan yang tidak dapat bercampur diaduk secara mekanis, kedua fase awalnya cenderung membentuk tetesan. Ketika pengadukan dihentikan, tetesan dengan cepat menyatu, dan kedua cairan terpisah. Masa pakai tetesan meningkat secara material jika pengemulsi ditambahkan ke dua cairan yang tidak dapat bercampur. Biasanya, hanya satu fase yang bertahan dalam bentuk

tetesannya untuk jangka waktu yang lama. Fase ini disebut fase internal (dispersi atau terputus-putus), dan dikelilingi oleh fase eksternal (kontinu). Kumpulan tetesan bulat monodispersi yang rapat sebagai fase internal tidak boleh menempati lebih dari sekitar 74% dari total volume emulsi. Akan tetapi, jelas bahwa fase internal dapat melebihi 74% jika partikel bulat tidak monodispersi (seperti pada sebagian besar emulsi). Peningkatan lebih lanjut dalam rasio fase internal dan eksternal dapat terjadi jika fase internal diasumsikan terdiri dari partikel polihedral daripada bola (Khar dkk., 2016).

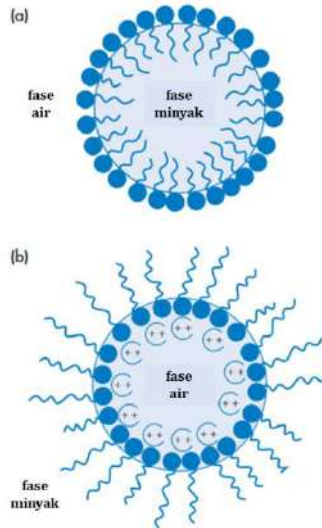
Emulsi sebagai dispersi merupakan sistem minyak dalam air sebagai pembawa untuk penghantaran obat yang larut dalam lemak (misalnya propofol). Penggunaannya sebagai bentuk sediaan mengharuskan pemahaman tentang faktor-faktor yang mengatur formulasi dan stabilitas emulsi minyak dalam air (o/w) dan air dalam minyak (w/o), emulsi ganda (w/o/w atau o/w/o) dan mikroemulsi, yang menempati posisi antara misel yang mengalami pembekakan dan emulsi dengan ukuran globul yang sangat kecil. Gambar 3.8 menunjukkan fotomikrograf dari emulsi pada sistem m/a (Gambar 3.8-a), a/m (Gambar 3.8-b) dan emulsi ganda a/m/a (Gambar 3.8-c). Dimungkinkan juga untuk memformulasi emulsi nonair atau anhidrat, yaitu sistem minyak dalam minyak dan bahkan sistem minyak dalam minyak dalam minyak ganda (Florence & Attwood, 2006).



Gambar 2. 8. Fotomikrograf emulsi

Adsorpsi surfaktan pada antarmuka m/a, dengan menurunkan tegangan antarmuka selama pembuatan, membantu penyebaran minyak menjadi tetesan berukuran kecil dan membantu mempertahankan partikel dalam keadaan terdispersi (Gambar 2.9) Kecuali jika tegangan antarmuka nol, ada kecenderungan alami bagi tetesan minyak untuk menyatu dimana akan mengurangi area kontak minyak-air, tetapi keberadaan lapisan tunggal surfaktan pada permukaan tetesan mengurangi kemungkinan tumbukan yang mengarah pada penyatuan. Surfaktan bermuatan akan menyebabkan peningkatan potensi zeta negatif atau positif dan dengan demikian akan membantu mempertahankan stabilitas dengan meningkatkan V_R . Surfaktan nonionik seperti eter alkil atau aril polioksietilen, turunan polioksietilen sorbitan dan ester sorbitan dan kopolimer blok polioksietilen-polioksipropilena-polioksietilen banyak digunakan dalam emulsi farmasi karena kurangnya toksisitas dan sensitivitasnya yang rendah terhadap aditif. Stabilisator

nonionik ini menyerap ke dalam tetesan emulsi dan, meskipun secara umum mengurangi potensi zeta, mereka mempertahankan stabilitas dengan menciptakan lapisan terhidrasi pada partikel hidrofobik dalam emulsi. Mereka secara efektif mengubah dispersi koloid hidrofobik menjadi dispersi hidrofilik (Florence & Attwood, 2006).



Gambar 2. 9. Lapisan surfaktan pada emulsi (Florence & Attwood, 2006)

Dalam emulsi w/o, rantai hidrokarbon dari molekul yang teradsorpsi menonjol ke dalam fase kontinu berminyak. Stabilisasi muncul dari gaya tolak sterik. Emulsi lebih kompleks daripada suspensi, karena kemungkinan; (a) pergerakan surfaktan ke dalam fase kontinu atau fase dispersi, (b) pembentukan misel di kedua fase, dan (c) pembentukan fase kristal cair di bawah kondisi yang sesuai antara tetesan dispersi. Biasanya diamati bahwa campuran surfaktan membentuk emulsi yang lebih stabil daripada surfaktan tunggal. Ini mungkin karena pembentukan kompleks di antarmuka menghasilkan film penstabil yang lebih 'kaku'. Tentunya jika film kompleks dapat dibentuk,

seperti antara natrium lauril sulfat dan setil alkohol, stabilitas emulsi yang dibuat dengan campuran tersebut tinggi (Florence & Attwood, 2006).

Mikroemulsi terdiri dari sistem transparan yang tampak homogen dengan viskositas rendah yang mengandung persentase minyak dan air yang tinggi serta konsentrasi campuran pengemulsi yang tinggi (15–25%). Mikroemulsi pertama kali dideskripsikan oleh Schulman sebagai sistem dispersi dengan tetesan bulat atau silinder dalam kisaran ukuran 8 – 80 nm. Mikroemulsi pada dasarnya adalah sistem misel yang membengkak, tetapi jelas perbedaan antara misel yang membengkak dan tetesan emulsi kecil sulit dinilai. Mikroemulsi terbentuk secara spontan ketika komponen dicampur dalam rasio yang sesuai dan stabil secara termodinamika. Dalam bentuknya yang paling sederhana, mikroemulsi adalah tetesan kecil (diameter 5 – 140 nm) dari satu cairan yang terdispersi ke cairan lain berdasarkan adanya konsentrasi yang cukup besar dari kombinasi surfaktan yang sesuai. Mikroemulsi dapat berupa dispersi tetesan minyak dalam air (o/w) atau tetesan air dalam minyak (w/o). Persyaratan penting untuk pembentukan dan stabilitasnya adalah tercapainya tegangan antarmuka (γ) yang sangat rendah (Florence & Attwood, 2006).

Banyak teori telah diajukan dalam upaya untuk menjelaskan bagaimana agen pengemulsi meningkatkan emulsifikasi dan menjaga stabilitas emulsi. Meskipun beberapa teori ini berlaku secara khusus untuk jenis agen pengemulsi tertentu dan untuk kondisi tertentu (misalnya, pH fase sistem dan sifat serta proporsi relatif fase internal dan eksternal), teori tersebut dapat dilihat secara umum untuk menggambarkan cara emulsi dapat diproduksi dan distabilkan. Di antara teori yang paling umum adalah teori

tegangan permukaan (*surface tension*), teori irisan berorientasi (*oriented-wedge*), dan teori lapisan plastik atau lapisan antarmuka (*plastic or interfacial film*) (Allen & Ansel, 2014).

Semua cairan memiliki kecenderungan untuk memiliki luas permukaan minimal yang terekspos. Untuk setetes cairan, bentuk tersebut adalah bola. Tetes cairan memiliki gaya internal yang cenderung mendorong asosiasi molekul untuk menahan distorsi bola. Jika dua tetes atau lebih dari cairan yang sama bersentuhan satu sama lain, kecenderungannya adalah akan bergabung atau menyatu, membuat satu tetes yang lebih besar memiliki luas permukaan yang lebih kecil daripada total luas permukaan masing-masing tetes. Kecenderungan cairan ini dapat diukur secara kuantitatif, dan ketika cairan dikelilingi oleh udara, hal itu disebut sebagai tegangan permukaan cairan. Ketika cairan bersentuhan dengan cairan kedua yang tidak larut dan tidak dapat bercampur, gaya yang menyebabkan setiap cairan menahan diri untuk tidak terpecah menjadi partikel yang lebih kecil disebut tegangan antarmuka. Zat yang mengurangi hambatan ini mendorong cairan untuk terpecah menjadi tetes atau partikel yang lebih kecil. Zat penurun tegangan ini adalah zat aktif permukaan (surfaktan) atau zat pembasah. Menurut teori tegangan permukaan emulsifikasi, penggunaan zat-zat ini sebagai pengemulsi dan penstabil menurunkan tegangan antarmuka dari dua cairan yang tidak dapat bercampur, mengurangi gaya tolak antara cairan dan mengurangi daya tarik masing-masing cairan terhadap molekulnya sendiri. Dengan demikian, zat aktif permukaan memfasilitasi pemecahan gumpalan besar menjadi gumpalan yang lebih kecil, yang kemudian memiliki kecenderungan lebih rendah untuk bersatu kembali atau menyatu (Allen & Ansel, 2014).

Teori irisan berorientasi mengasumsikan lapisan monomolekuler zat pengemulsi yang melengkung di sekitar tetesan fase internal emulsi. Teori ini didasarkan pada anggapan bahwa zat pengemulsi tertentu mengarahkan diri mereka di sekitar dan di dalam cairan dengan cara yang mencerminkan kelarutan mereka dalam cairan tertentu. Dalam sistem yang mengandung dua cairan yang tidak dapat bercampur, mungkin zat pengemulsi lebih mudah larut dalam salah satu fase dan tertanam lebih dalam dan kuat dalam fase itu daripada yang lain. Karena banyak molekul zat yang menjadi dasar teori ini (misalnya, sabun) memiliki bagian yang hidrofilik atau suka air dan bagian yang hidrofobik atau tidak suka air (tetapi biasanya lipofilik atau suka minyak), molekul-molekul tersebut memposisikan atau mengarahkan diri mereka ke dalam setiap fase. Bergantung pada bentuk dan ukuran molekul, karakteristik kelarutannya, dan dengan demikian orientasinya, bentuk irisan yang dibayangkan untuk molekul-molekul tersebut menyebabkan gumpalan minyak atau gumpalan air dikelilingi. Umumnya, zat pengemulsi yang memiliki karakter hidrofilik lebih besar daripada hidrofobik akan menghasilkan emulsi m/a, dan emulsi a/m dihasilkan dari penggunaan zat pengemulsi yang lebih hidrofobik daripada hidrofilik. Dengan kata lain, fase di mana zat pengemulsi lebih mudah larut akan menjadi fase kontinyu atau eksternal dari emulsi. Meskipun teori ini mungkin tidak menggambarkan penggambaran yang sepenuhnya akurat tentang susunan molekul molekul pengemulsi, konsep bahwa pengemulsi yang larut dalam air umumnya membentuk emulsi m/a penting dan sering ditemui dalam praktik (Allen & Ansel, 2014).

Teori lapisan plastik atau lapisan antarmuka menempatkan emulgator di antarmuka antara minyak dan air, mengelilingi tetesan fase internal sebagai lapisan tipis

yang teradsorpsi pada permukaan tetesan. Lapisan tersebut mencegah kontak dan penggabungan fase terdispersi; semakin kuat dan lentur lapisan tersebut, semakin besar stabilitas emulsi. Tentu saja, bahan pembentuk lapisan harus tersedia dalam jumlah yang cukup untuk melapisi seluruh permukaan setiap tetes fase internal. Di sini sekali lagi, pembentukan emulsi m/a atau a/m bergantung pada tingkat kelarutan emulgator dalam dua fase, dengan emulgator yang larut dalam air mendorong emulsi m/a dan pengemulsi yang larut dalam minyak sebaliknya. Kenyataannya, tidak mungkin satu teori emulsifikasi dapat menjelaskan cara-cara yang digunakan oleh banyak dan beragam pengemulsi untuk mendorong pembentukan dan stabilitas emulsi. Sangat mungkin bahwa bahkan dalam sistem emulsi tertentu, lebih dari satu teori yang disebutkan di atas berperan. Misalnya, penurunan tegangan antarmuka penting dalam pembentukan awal emulsi, tetapi pembentukan irisan molekul pelindung atau lapisan pengemulsi penting untuk stabilitas yang berkelanjutan. Pengemulsi tertentu mampu melakukan kedua tugas tersebut (Allen & Ansel, 2014).

Secara umum, emulsi dianggap tidak stabil secara fisik jika; (a) fase internal atau fase terdispersi saat didiamkan cenderung membentuk agregat globula, (b) globula besar atau agregat globula naik ke atas atau turun ke dasar emulsi untuk membentuk lapisan pekat fase internal, dan (c) jika semua atau sebagian cairan fase internal terpisah dan membentuk lapisan yang jelas di bagian atas atau bawah emulsi sebagai akibat dari penggabungan globula fase internal. Selain itu, emulsi dapat terpengaruh secara negatif oleh kontaminasi dan pertumbuhan mikroba serta oleh perubahan kimia dan fisik lainnya (Allen & Ansel, 2014).

2.2 Teknologi Sediaan Semi Padat

Salep, krim, gel dan pasta merupakan bentuk sediaan semipadat yang ditujukan untuk penggunaan topikal (Gambar 3.10) . Salep, krim, gel, dan pasta dapat dioleskan ke kulit, dioleskan ke permukaan mata, atau digunakan melalui hidung, vagina, atau dubur. Sebagian besar sediaan ini digunakan untuk mendapatkan efek dari agen terapeutik yang dikandungnya. Sediaan yang tidak mengandung obat digunakan untuk mendapatkan efek fisiknya sebagai pelindung atau pelumas.



Gambar 2. 10. Sediaan topikal (Khan, 2022)

Sediaan topikal digunakan untuk efek lokal dan sistemik. Penyerapan obat sistemik harus selalu dipertimbangkan saat menggunakan produk topikal jika pasien sedang hamil atau menyusui, karena obat dapat masuk ke dalam aliran darah janin dan ASI serta berpindah ke janin atau bayi yang sedang menyusui. Aplikasi topikal dapat dirancang untuk efek lokal atau penyerapan sistemik. Perbedaan berikut ini penting berkaitan dengan aplikasi

dermatologis. Produk dermatologis topikal dirancang untuk menyalurkan obat ke dalam kulit dalam mengobati gangguan kulit, dengan kulit sebagai organ target (Allen & Ansel, 2014).

2.2.1 Salep

Salep merupakan sediaan untuk penggunaan luar, tetapi berbeda dari krim, karena salep memiliki basis berminyak. Basis salep biasanya anhidrat dan tidak dapat bercampur dengan sekresi kulit. Salep biasanya mengandung obat atau campuran obat yang dilarutkan atau didispersikan dalam basis salep (Marriott dkk., 2010). Salep merupakan sediaan setengah padat yang ditujukan untuk penggunaan luar pada kulit atau selaput lendir. Salep dapat mengandung obat atau tidak. Salep yang tidak mengandung obat digunakan untuk efek fisik yang diberikannya sebagai pelindung, emolien, atau pelumas. Basis salep, seperti yang dijelaskan, dapat digunakan untuk efek fisiknya atau sebagai pembawa salep yang mengandung obat (Allen & Ansel, 2014).

Basis salep secara umum diklasifikasikan menjadi empat kelompok (Brown & Williams, 2019):

1. Basis hidrokarbon/berminyak

Seperti parafin lunak atau kombinasi parafin lunak, cair, dan padat, umumnya digunakan. Basis ini tidak mengandung air dan membentuk lapisan oklusif pada permukaan kulit, sehingga sangat berguna sebagai emolien dalam kondisi kulit kering. Komponen basis hidrokarbon tidak meresap melalui kulit utuh dalam jumlah banyak dan penggunaannya sebagai sistem penghantaran obat terbatas karena kelarutan sebagian besar obat dalam basis relatif rendah. Oklusi permukaan kulit dan peningkatan hidrasi jaringan yang

diakibatkannya akan memudahkan perembesan agen terapeutik dari salep hidrokarbon, seperti halnya kulit yang terluka dimana sediaan biasanya dioleskan.

2. Basis penyerapan

Mengandung agen pengemulsi yang akan memungkinkan formulasi menyerap air atau sekresi berair sambil mempertahankan konsistensi semipadat. Basis penyerapan dapat menghasilkan sistem air dalam minyak saat menggabungkan, misalnya, parafin dengan alkohol polihidrat seperti sorbitan monooleat. Basis ini dapat menyerap sekitar 15% air sambil tetap semipadat, dan memberikan sedikit oklusi pada stratum korneum, menekan hilangnya kelembapan dari jaringan. Dengan demikian, salep basis penyerapan juga menghidrasi stratum korneum dan dapat dibiarkan bersentuhan dengan jaringan untuk jangka waktu yang lama. Komponen yang secara tradisional digunakan dalam salep basis penyerapan, seperti adeps lanae atau lanolin anhidrat, dimana sebagian besar telah digantikan, karena reaksi alergi terhadap bahan-bahan ini telah dilaporkan.

3. Basis pengemulsi/mudah dicuci dengan air

Agak mirip dengan basis penyerapan tetapi dapat terbentuk dalam sistem minyak dalam air, misalnya, menggunakan campuran parafin dengan alkohol setostearil dan agen aktif permukaan (misalnya, natrium lauril sulfat atau setrimida). Agen pengemulsi dengan demikian menghasilkan salep yang dapat bercampur dengan air (yaitu, bersifat mengemulsi sendiri) yang memungkinkannya untuk segera dicuci dari kulit, berbeda dengan basis hidrokarbon. Basis yang berbeda dapat disiapkan dan diklasifikasikan berdasarkan sifat ionik dari agen pengemulsi. Basis pengemulsi anionik

jelas mengandung agen pengemulsi anionik seperti lilin pengemulsi, campuran alkohol setostearil dan natrium lauril sulfat. Ini adalah bahan yang ditemukan dalam Salep Pengemulsi, yang terdiri dari parafin cair (20%), parafin lunak putih (50%), dan lilin pengemulsi (30%). Jelas, salep anionik tidak cocok dengan agen terapeutik kationik, karena struktur basa akan dimodifikasi. Salep pengemulsi kationik yang mengandung setrimida sebagai agen pengemulsi lebih cocok untuk digunakan dengan obat kationik dan basa pengemulsi non-ionik (seperti menggunakan cetomacrogol sebagai pengemulsi) juga dapat digunakan dengan obat kationik. Karena basa pengemulsi mengandung surfaktan, ada potensi peningkatan permeasi dari basa ini, surfaktan adalah promotor permeasi yang relatif buruk. Namun, surfaktan dapat membantu melarutkan agen terapeutik dan membasahi permukaan kulit. Basa yang larut dalam air mengandung campuran polietilen glikol berat molekul tinggi dan rendah yang larut dalam air (makrogol). Polimer etilen glikol ini serupa dengan parafin karena berkisar dari cairan bergerak hingga lilin keras dan karenanya dapat dicampur untuk membentuk salep dengan sifat yang diinginkan.

4. Basis yang larut dalam air

Memiliki beberapa keunggulan penting dibandingkan basis salep lainnya; mudah bercampur dengan sekresi kulit, sangat stabil secara kimia, melunak pada suhu kulit sehingga mudah dioleskan (tergantung pada komposisi polimer), dan dapat dicuci dari kulit tanpa kesulitan. Namun, konsistensi semipadatannya akan hilang jika sekitar 10% air dimasukkan ke dalam salep, dan tidak cocok dengan beberapa golongan senyawa termasuk fenol dan penisilin.

Salep banyak yang dibuat dari campuran hidrokarbon, seperti parafin. Berbagai tingkat dan kualitas bahan-bahan ini tersedia, misalnya, mengandung campuran yang berbeda dari panjang rantai yang mengikuti prosedur pengolahannya. Dengan perbedaan ini, akan ada penyimpangan dalam sifat fisikokimia bahan-bahan tersebut, dengan konsekuensi modifikasi dalam pelepasan obat dan penyerapan. Selain itu, beberapa eksipien yang digunakan dalam salep, dan memang dalam formulasi topikal lainnya, dapat menyebabkan sensitisasi atau reaksi alergi. Meskipun jarang terjadi, ini dapat menjadi parah dan karenanya jika uji tempel menunjukkan respons alergi terhadap salah satu eksipien, maka produk yang mengandung zat sensitisasi harus dihindari. (Brown & Williams, 2019).

Metode pembuatan dari salep adalah menggunakan metode Fusi. Metode ini melibatkan peleburan basis bersama-sama di atas penangas air sebelum mencampurkan bahan-bahan lainnya. Basis salep dapat mencakup campuran lilin, lemak, dan minyak, yang sebagian padat pada suhu kamar dan sebagian lagi cair. Basis padat seperti paraffin padat, *beeswax*, *alkohol cetostearyl*; basis lunak seperti parafin semipadat, *adepts lanae*; basis cair seperti parafin cair dan minyak atau lemak cair. Metode Fusi atau peleburan dengan cara (Marriott dkk., 2010):

1. Selalu buat kelebihan karena kehilangan transferensi akan selalu terjadi.
2. Tentukan titik leleh basis lemak dan kemudian lelehkan bersama-sama. Dimulai dengan basa dengan titik leleh tertinggi, setiap basa harus dilelehkan pada suhu serendah mungkin saat campuran mendingin secara bertahap.
3. Tambahkan bahan-bahan ke cawan penguap di atas penangas air untuk menghindari panas berlebih –

gunakan termometer untuk memeriksa suhu secara teratur.

4. Saat basis pertama mendingin, tambahkan bahan-bahan dengan titik leleh yang menurun pada suhu masing-masing, aduk terus-menerus untuk memastikan campuran yang homogen sebelum dibiarkan mengeras. Penting untuk mengaduknya dengan lembut guna menghindari tercampurnya udara berlebih, yang dapat mengakibatkan pendinginan lokal dan produk menggumpal.

Metode umum untuk mencampur bubuk ke dalam basis salep. Dimana padatan terlarut harus ditambahkan ke basis lemak cair pada suhu serendah mungkin dan campuran diaduk hingga dingin. Atau, jika menggunakan basis yang telah disiapkan sebelumnya, padatan terlarut dapat dicampur menggunakan metode yang digunakan untuk padatan tak larut. Untuk padatan tak larut, dicampur dengan menghaluskannya terlebih dahulu. Jika ada lebih dari satu bubuk yang akan ditambahkan, bubuk-bubuk tersebut harus dicampur dalam mortar menggunakan metode 'penggandaan' dimana dengan cara (Marriott dkk., 2010):

1. Serbuk kasar, sejumlah kecil basis lemak cair harus ditempatkan di tengah lumpang dan digunakan untuk mengangkat bubuk. Gaya geser yang cukup besar harus diterapkan untuk menghindari produk yang "berpasir". Campuran serbuk atau basis lemak kemudian dapat dikembalikan ke cawan penguap dengan sisa basis lemak dan diaduk hingga dingin, atau sisa basis lemak di cawan penguap dapat dibiarkan dingin dan digerus dengan campuran serbuk atau basis lemak di lumpang.
2. Serbuk halus dapat digerus ke dalam salep yang sudah jadi pada lempengan salep. Sejumlah kecil

serbuk harus ditambahkan ke dalam salep dalam jumlah yang sama (misalnya menggunakan teknik 'penggandaan'). Serbuk ini harus digerus dengan baik untuk menggabungkan semua dasar salep. Atau, sejumlah kecil serbuk dapat dilarutkan dengan sedikit dasar salep cair pada lempengan salep dan campuran yang dihasilkan dikembalikan ke massa cair yang tersisa dan diaduk untuk mendapatkan produk yang homogen.

Metode umum untuk mencampur cairan ke dalam basis salep antara lain (Marriott dkk., 2010):

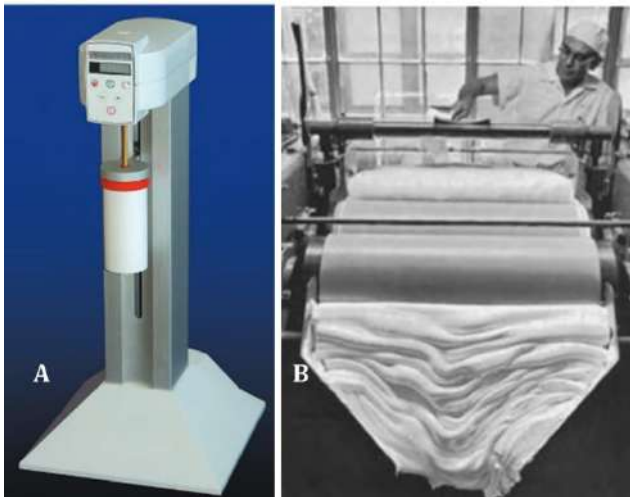
1. Cairan yang tidak mudah menguap dan dapat bercampur dapat dicampur dengan lemak cair di cawan penguap. Atau, jika basis yang telah disiapkan sebelumnya digunakan, maka campurkan seperti untuk cairan yang mudah menguap atau tidak dapat bercampur.
2. Cairan yang mudah menguap atau tidak dapat bercampur (misalnya larutan tar batubara) harus digerus dengan salep pada lumpang. Sejumlah kecil salep harus diletakkan pada lumpang dan 'sumur' dibuat di tengahnya. Secara tradisional, sejumlah kecil cairan harus "dilipat" dengan hati-hati untuk menghindari percikan. Metode alternatif adalah dengan menyebarkan sejumlah kecil salep pada lumpang dan kemudian 'mengores' dengan spatula. Kemudian tambahkan sejumlah kecil cairan dan lipat ke dalam basis dengan hati-hati. Bila menggunakan tar batubara atau bahan mudah menguap lainnya, bahan tersebut tidak boleh ditimbang hingga sesaat sebelum digunakan dan gelas kimia tempat bahan tersebut ditimbang harus ditutup dengan kaca arloji untuk mencegah penguapan.



Gambar 2. 11. Alat pencampuran dalam pembuatan salep dan krim (Allen & Ansel, 2014)

Selain metode Fusi dalam pembuatan salep, juga digunakan metode *Incorporation* atau penggabungan. Komponen-komponen dicampur hingga diperoleh sediaan yang seragam (Gambar 3.11). Dalam skala kecil, seperti dalam peracikan spontan, apoteker dapat mencampur komponen menggunakan lumpang dan stamfer, atau spatula dapat digunakan untuk menggosok bahan-bahan tersebut pada lempengan salep (piring kaca atau porselen besar atau ubin pil). Beberapa apoteker menggunakan kertas perkamen yang tidak menyerap untuk menutupi permukaan kerja; karena sekali pakai, kertas tersebut tidak dapat membersihkan lempengan salep. Jika menggunakan alas perkamen salep, sebaiknya jangan biarkan salep bersentuhan terlalu lama dengan perkamen, karena dapat melunak dan robek. Yang lain akan menggunakan penggiling salep, lumpang dan alu elektronik, atau alat yang disebut "Unguator" (Gambar 3.12-A), yang memungkinkan apoteker untuk meletakkan bahan-bahan dalam botol salep plastik

dengan tutup khusus yang memungkinkan penggunaan bilah pengaduk untuk mencampur bahan-bahan dalam wadah pengeluaran. Alat-alat ini dapat dikontrol secara manual atau melalui perangkat lunak komputer (Allen & Ansel, 2014).



Gambar 2. 12. Unguator (A) dan Roller Mil (B) (Allen & Ansel, 2014)

Penggabungan zat padat, dimana saat menyiapkan salep dengan spatulasi, apoteker mengolah salep dengan spatula baja tahan karat yang memiliki bilah panjang dan lebar dan secara berkala membuang akumulasi salep pada spatula besar dengan spatula yang lebih kecil. Jika komponen salep bereaksi dengan logam (seperti halnya yodium), spatula karet keras atau silikon dapat digunakan. Salep disiapkan dengan menggosok dan mengolah komponen secara menyeluruh pada permukaan yang keras hingga produk menjadi halus dan seragam. Basis salep diletakkan di satu sisi permukaan kerja dan komponen bubuk, yang sebelumnya direduksi menjadi serbuk halus dan dicampur secara menyeluruh dalam mortar, di sisi lain. Sebagian kecil serbuk dicampur dengan sebagian basis

hingga seragam. Pengenceran geometris dilanjutkan hingga semua bagian serbuk dan basis digabungkan dan dicampur secara menyeluruh dan seragam. (Allen & Ansel, 2014).

Seringkali diinginkan untuk mengurangi ukuran partikel serbuk atau bahan kristal sebelum dimasukkan ke dalam basis salep, sehingga produk akhir tidak “berpasir”. Ini dapat dilakukan dengan melarutkan, atau mencampur bahan padat dalam pembawa yang tidak larut untuk membuat dispersi yang halus. Agen pelarut (misalnya, minyak mineral untuk basis yang minyaknya merupakan fase eksternal atau gliserin untuk basis yang airnya merupakan fase eksternal) harus kompatibel secara fisik dan kimia dengan obat dan basis. Agen pelarut harus kira-kira sama volumenya dengan bahan padat. Lumpang dan stamfer digunakan untuk melarutkan. Ini memungkinkan pengurangan ukuran partikel dan dispersi zat dalam pembawa. Setelah melarutkan, dispersi dimasukkan ke dalam basis salep dengan spatulasi atau dengan lumpang dan stamfer, hingga produknya seragam. Padatan yang larut dalam pelarut umum yang tidak akan memengaruhi stabilitas obat maupun khasiat produk dapat dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut tersebut (misalnya, air atau alkohol) dan larutan ditambahkan ke dasar salep dengan cara dispatulasi atau dengan lumpang dan alu. Metode lumpang dan stamfer lebih disukai ketika sejumlah besar cairan ditambahkan, karena cairan lebih terikat daripada pada lempengan salep (Allen & Ansel, 2014).

Pencampuran bahan berlendir, seperti kamper, dapat digunakan metode penghancuran dengan intervensi. Bahan tersebut dilarutkan dalam pelarut dan disebarkan pada lempengan pil. Pelarut dibiarkan menguap, meninggalkan lapisan tipis bahan yang diolesi bahan lain. Bahan tersebut

kemudian diaduk ke dalam bahan dengan cara digerus menggunakan spatula (Allen & Ansel, 2014).

Pencampuran zat cair atau larutan obat, seperti dijelaskan di atas, ditambahkan ke salep hanya setelah mempertimbangkan kapasitas dasar salep untuk menerima volume yang dibutuhkan. Misalnya, hanya sejumlah kecil larutan berair yang dapat dicampur ke dalam salep berminyak, sedangkan dasar salep hidrofilik mudah menerima larutan berair. Jika perlu menambahkan sediaan berair ke dasar hidrofobik, larutan tersebut dapat dicampur terlebih dahulu ke dalam sedikit dasar hidrofilik dan kemudian campuran tersebut ditambahkan ke dasar hidrofobik. Namun, semua dasar, meskipun hidrofilik, memiliki batas untuk menahan cairan, jika melebihi batas tersebut, maka akan menjadi terlalu lunak atau semicair. Larutan alkohol dengan volume kecil dapat ditambahkan dengan mudah ke dalam bahan pembawa yang mengandung minyak atau basis emulsi. Balsam alami, seperti balsam Peru, biasanya dicampur dengan minyak jarak dalam jumlah yang sama sebelum dicampurkan ke dalam basis. Hal ini mengurangi tegangan permukaan balsam dan memungkinkan distribusi balsam yang merata ke seluruh basis. *Roller Mill* dapat digunakan untuk memaksa salep yang dibentuk kasar melalui rol baja tahan karat atau keramik untuk menghasilkan salep yang seragam dalam komposisi dan tekstur yang halus (Gambar 3.12-B). *Roller Mill* kecil juga digunakan di laboratorium pengembangan produk dan dalam pembuatan atau peracikan dalam jumlah kecil (Allen & Ansel, 2014).

2.2.2 Krim

Krim farmasi adalah sediaan setengah padat yang mengandung satu atau lebih zat obat yang dilarutkan atau didispersikan dalam emulsi air dalam minyak (a/m) atau emulsi minyak dalam air (m/a) atau dalam jenis lain dari bahan dasar yang dapat dicuci dengan air. Krim yang disebut dengan vanishing cream adalah emulsi minyak dalam air yang mengandung persentase besar air dan asam stearat atau komponen berminyak lainnya. Setelah krim dioleskan, air menguap, meninggalkan lapisan tipis residu asam stearat atau komponen berminyak lainnya. Krim terutama digunakan dalam produk kulit topikal dan dalam produk yang digunakan pada selaput lendir, seperti rektal dan vagina. Banyak pasien dan dokter lebih menyukai krim daripada salep karena lebih mudah dioleskan dan dibersihkan. Produsen farmasi sering kali memproduksi sediaan obat topikal dalam bentuk krim dan salep untuk memenuhi preferensi pasien dan dokter. Krim memiliki konsistensi yang relatif lembut dan mudah dioleskan; contoh krim a/m adalah '*cold cream*' dan contoh krim m/a adalah salep hidrofilik. Krim umumnya digambarkan sebagai krim yang tidak dapat dicuci atau krim yang dapat dicuci, yang mencerminkan bahwa emulsi dengan fase eksternal kontinu berair (m/a) lebih mudah dihilangkan daripada emulsi dengan fase eksternal non-air (emulsi a/m) (Allen & Ansel, 2014).

Emulsi adalah sistem dua fase cair, yang salah satunya terdispersi sebagai gumpalan halus di dalam yang lain. Gumpalan-gumpalan tersebut dapat bervariasi dalam ukuran, biasanya berdiameter 0,25 hingga 20 μm , dengan emulsi yang sebagian besar mengandung tetesan besar disebut emulsi kasar dan yang memiliki ukuran gumpalan sekitar 5 μm diameter disebut emulsi halus. Gumpalan-gumpalan yang sangat halus dengan diameter hingga 10 nm

(yaitu, sedikit lebih besar dari misel) sistem ini disebut mikroemulsi. Tetesan-tetesan atau gumpalan-gumpalan cair membentuk fase dispersi (atau fase internal), sedangkan cairan tempat gumpalan-gumpalan tersebut terdispersi disebut fase kontinyu (atau fase eksternal). Jika tetesan minyak terdispersi dalam air, maka sistem tersebut digambarkan sebagai emulsi minyak dalam air (m/a), dan sebaliknya, jika fase dispersi adalah air dan fase kontinyu adalah minyak, maka emulsi air dalam minyak (a/m) dihasilkan. Biasanya, emulsi tampak seperti susu, kecuali untuk mikroemulsi, yang umumnya transparan. Beberapa mikroemulsi terbentuk secara spontan, tetapi umumnya emulsi adalah sistem yang tidak stabil yang memerlukan penambahan agen pengemulsi untuk meningkatkan stabilitas. Tanpa pengemulsi, gumpalan yang terdispersi akan bertabrakan, berflokulasi, menyatu untuk membentuk gumpalan yang semakin besar yang akhirnya akan terpisah menjadi fase minyak dan air; fenomena ini disebut "*cracking*" atau pecah. Pengemulsi mengurangi flokulasi dan koalesensi dengan tolakan sterik atau elektrostatik dari gumpalan. Selain itu, emulsi dapat distabilkan sampai batas tertentu dengan meningkatkan viskositas fase kontinyu, sehingga mengurangi mobilitas tetesan dan dengan demikian mengurangi potensi tabrakan gumpalan. Banyak bahan dapat bertindak sebagai agen pengemulsi, termasuk surfaktan (anionik, kationik, atau non-ionik), beberapa protein, hidrokarbon polimer, atau alkohol, dan beberapa bubuk halus seperti bentonit (Brown & Williams, 2019).

Beberapa emulsi juga dapat terbentuk, misalnya, ketika gumpalan air terdispersi dalam gumpalan minyak dalam fase air yang berkesinambungan; sistem seperti itu disebut emulsi air dalam minyak dalam air (a/m/a). Keuntungan dari sistem ini adalah bahwa agen terapeutik yang larut dalam air pada dasarnya dapat terdispersi dalam

tetes minyak (di dalam air dalam tetesan minyak). Krim dermatologis dapat berupa emulsi a/m, disebut "krim berminyak" yang cenderung bertindak sebagai emolien dan digunakan dalam pembersih. Karena fase berkesinambungan berminyak, krim ini lebih oklusif daripada sistem m/a dan dapat meninggalkan lapisan berminyak pelindung pada permukaan kulit saat air menguap. Yang lebih umum adalah krim m/a, atau krim yang dapat dicuci (juga disebut "krim pembersih") dengan fase berair berkesinambungan yang mengandung gumpalan berminyak. Krim berair ini sering dioleskan ke kulit, di mana penguapan fase berair memberikan efek pendinginan. Meskipun jelas tidak mengendapkan lapisan berminyak pada seluruh permukaan kulit, krim m/a dapat menyalurkan bahan lipofilik ke kulit, serta molekul yang larut dalam air dari fase kontinyu (Brown & Williams, 2019).

Penghantaran obat dari krim sulit dijelaskan karena sistemnya dinamis; krim berubah saat fase kontinyu menguap dan saat emulsi pecah. Jika bahan yang larut dalam air diaplikasikan dalam krim m/a, maka saat air menguap dari permukaan jaringan, tingkat saturasi bahan dalam fase air akan meningkat. Hal ini dapat meningkatkan penghantaran obat secara nyata, terutama jika fase minyak menghambat kristalisasi obat, yang memungkinkan pembentukan keadaan super jenuh, dan karenanya permeasi akan meningkat. Sebaliknya, jika bahan berair dimasukkan ke dalam krim a/m berminyak, maka minyak dapat mengendap di permukaan kulit, sehingga memberikan penghalang tambahan terhadap permease untuk bahan hidrofilik. Lebih lanjut, saat emulsi pecah, misel yang terbentuk dari pengemulsi dapat menjebak obat dalam fase kontinyu (Brown & Williams, 2019).

Dua istilah umum yang digunakan dalam pembuatan krim secara spontan dan dalam pembuatan salep, pasta, dan gel secara spontan, yaitu triturasi (pencampuran) dan levigasi (penggilingan) (Marriott dkk., 2010):

1. Triturasi.

Merupakan istilah yang digunakan untuk mencampur serbuk atau cairan yang tidak larut dan terbagi halus ke dalam bahan dasar. Serbuk diletakkan di atas lempengan dan bahan dasar dicampur menggunakan teknik 'penggandaan'. Cairan biasanya dicampur dengan meletakkan sedikit bahan dasar di atas lempengan dan membuat 'sumur' di tengahnya. Sejumlah kecil cairan kemudian ditambahkan dan dicampur. Penting untuk berhati-hati agar tidak terbentuk kantong udara yang berisi cairan, yang jika ditekan saat menggunakan tindakan pencampuran yang tidak tepat, akan menyembrotkan cairan ke peracik dan area di sekitarnya. Triturasi dapat berhasil dilakukan dengan menggunakan mortar tetapi metode ini biasanya digunakan untuk jumlah yang besar.

2. Levigasi.

Merupakan istilah yang digunakan untuk mencampur serbuk kasar yang tidak larut ke dalam bahan dasar. Proses ini sering disebut sebagai 'penggilingan basah'. Proses ini dilakukan dengan menggosok bubuk dengan bahan dasar cair atau bahan dasar semipadat. Gaya geser yang cukup besar diterapkan untuk menghindari produk yang berpasir.

Prinsip umum pembuatan krim dari prinsip dasar (Marriott dkk., 2010):

1. Seperti jenis emulsi lainnya, kebersihan sangat penting dan semua permukaan, spatula, dan peralatan lainnya harus dibersihkan secara

menyeluruh dengan *Industry Methyled Spirits* (IMS). IMS lebih baik daripada air murni yang baru direbus dan didinginkan karena akan cepat menguap, tidak meninggalkan residu.

2. Selalu timbang bahan berlebih karena tidak mungkin untuk memindahkan seluruh krim ke dalam wadah akhir.
3. Tentukan bahan mana yang larut dalam atau dapat bercampur dengan fase air dan yang dengan fase minyak. Larutkan bahan yang larut dalam air dalam fase air.
4. Lelehkan basa lemak dalam cawan penguap di atas penangas air pada suhu serendah mungkin. Mulailah dengan basa yang memiliki titik leleh tertinggi. Ini kemudian harus didinginkan hingga 60 °C (pemanasan yang berlebihan dapat mengubah sifat zat pengemulsi dan stabilitas produk dapat hilang).
5. Zat yang larut atau dapat bercampur dengan fase minyak kemudian harus diaduk ke dalam lelehan.
6. Suhu fase air kemudian harus disesuaikan menjadi 60 °C.
7. Fase dispersi kemudian harus ditambahkan ke fase kontinyu pada suhu yang sama. Oleh karena itu, untuk produk minyak dalam air (m/a) tambahkan minyak ke air dan untuk produk air dalam minyak (a/m) tambahkan air ke minyak.
8. Aduk emulsi yang dihasilkan tanpa memasukkan udara, hingga produk mengeras. Jangan mempercepat pendinginan karena ini menghasilkan produk yang buruk.

Selain pembuatan krim dari prinsip-prinsip dasar, merupakan hal yang umum untuk menggabungkan bahan-bahan cair atau padat ke dalam basis krim.

1. Penggabungan bahan padat ke dalam krim dasar.
Jika basis krim telah disiapkan, bahan padat dapat digabungkan ke dalam krim saat krim dingin. Atau, jika menggunakan basis krim yang telah disiapkan sebelumnya, bahan padat yang larut dan tidak larut dapat digabungkan menggunakan metode yang digunakan untuk bahan padat yang tidak larut.
 - a. Bahan padat yang larut harus ditambahkan ke krim cair pada suhu serendah mungkin dan campuran diaduk hingga dingin.
 - b. Bahan padat yang tidak larut harus digabungkan menggunakan lempeng salep dan spatula. Jika ada lebih dari satu serbuk yang akan ditambahkan, bahan-bahan tersebut harus digerus bersama dalam mortar menggunakan teknik 'penggandaan' sebelum dipindahkan ke ubin salep.
 - 1) Untuk bubuk kasar, krim dalam jumlah minimum harus ditempatkan di tengah lempeng dan digunakan untuk mengangkat serbuk. Gaya geser lateral yang cukup besar harus diterapkan untuk menghindari produk yang 'berpasir'. Campuran serbuk atau basis lemak kemudian dapat dikembalikan ke cawan penguap dengan sisa krim dan diaduk hingga dingin atau sisa krim di cawan penguap dapat dibiarkan dingin dan digerus dengan campuran serbuk atau krim di atas lempeng.
 - 2) Serbuk halus dapat digerus menjadi krim yang sudah jadi di atas lempeng salep. Sejumlah kecil serbuk harus ditambahkan ke dalam krim dalam jumlah yang sama (misalnya menggunakan teknik 'penggandaan'). Serbuk ini harus digerus dengan baik.

2. Pencampuran cairan ke dalam krim dasar
 - a. Cairan yang tidak mudah menguap dan dapat bercampur, dapat dicampur dengan krim cair di cawan penguap. Atau, jika menggunakan basis krim yang telah disiapkan sebelumnya, maka campurkan seperti halnya cairan yang mudah menguap atau tidak dapat bercampur.
 - b. Cairan yang mudah menguap atau tidak dapat bercampur (misalnya larutan tar batubara) harus digerus bersama krim pada lempeng salep. Sejumlah kecil krim harus ditaruh di wadah dan dibuat 'sumur' di tengahnya. Secara tradisional, sejumlah kecil cairan harus 'dilipat' dengan hati-hati untuk menghindari percikan. Metode alternatif adalah dengan mengoleskan sedikit krim pada wadah dan kemudian 'mengoresnya' dengan spatula. Kemudian tambahkan sejumlah kecil cairan dan 'lipat' ke dalam basis krim dengan hati-hati. Jika menggunakan tar batubara atau bahan mudah menguap lainnya, bahan-bahan ini tidak boleh ditimbang hingga sebelum digunakan dan gelas kimia tempat bahan tersebut ditimbang harus ditutup dengan kaca arloji untuk mencegah penguapan.

2.2.3 Gel

Gel (kadang-kadang disebut jeli) adalah sistem semipadat yang terdiri dari dispersi molekul kecil atau besar dalam cairan berair yang dibuat seperti jeli dengan penambahan *gelling agent* (agen pembentuk gel). Di antara *gelling agent* yang digunakan adalah makromolekul sintesis, seperti karbomer 934; turunan selulosa, seperti karboksimetilselulosa atau hidroksiopropil metilselulosa; dan gom alami, seperti tragakan. Karbomer adalah polimer asam akrilik yang larut dalam air dengan berat molekul tinggi yang diikat silang dengan eter alil sukrosa dan/atau

pentaeritritol. Viskositasnya bergantung pada komposisi polimernya. Farmakope Belanda menyatakan monograf untuk enam polimer tersebut, karbomer 910, 934, 934P, 940, 941, dan 1342. Mereka digunakan sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 0,5% hingga 2,0% dalam air. Karbomer 940 menghasilkan viskositas tertinggi, antara 40.000 dan 60.000 sentipoise sebagai dispersi berair 0,5%. Gel fase tunggal adalah gel yang makromolekulnya terdistribusi secara merata di seluruh cairan tanpa batas yang jelas antara makromolekul yang terdispersi dan cairan. Massa gel yang terdiri dari flokula partikel kecil yang berbeda disebut sistem dua fase, yang sering disebut magma. Susu magnesia (atau magma magnesia), yang terdiri dari endapan gelatin magnesium hidroksida, adalah sistem semacam itu. Gel dapat mengental saat didiamkan, membentuk tiksotrop, dan harus dikocok sebelum digunakan untuk mencairkan gel dan memungkinkan penuangan (Allen & Ansel, 2014).

Selain *gelling agent* dan air, gel dapat diformulasikan untuk mengandung zat obat, pelarut, seperti alkohol dan atau propilen glikol; pengawet antimikroba, seperti metilparaben dan propilparaben atau klorheksidin glukonat; dan penstabil, seperti edetat dinatrium. Gel yang mengandung obat dapat disiapkan untuk pemberian melalui berbagai rute, termasuk kulit, mata, hidung, vagina, dan rektum. Androgel 1,62% untuk penggunaan topikal adalah gel bening dan tidak berwarna yang mengandung testosteron; gel ini juga mengandung Carbopol 980, etil alkohol, isopropil miristat, air murni, dan natrium hidroksida. Gel ini merupakan androgen yang diindikasikan untuk terapi penggantian pada pria dewasa untuk kondisi yang terkait dengan kekurangan atau tidak adanya testosteron endogen. Gel ini memberikan sekitar 20 mg testosteron per aktuasi pompa yang dioleskan sekali sehari di pagi hari ke bahu dan lengan atas. Gel dapat diberikan

melalui rute oromukosa topikal. Gel yang mengandung antibiotik dapat diberikan melalui infus puting susu dalam pengobatan hewan untuk mengobati mastitis (Allen & Ansel, 2014).

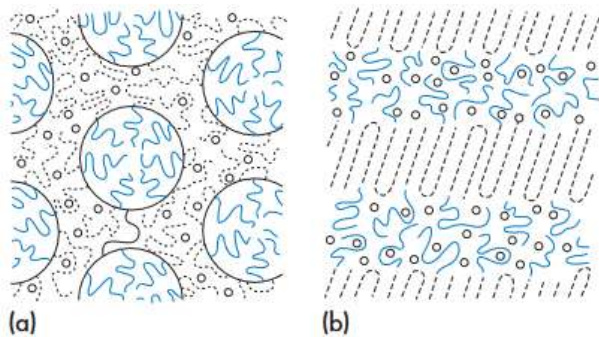
Polimer sering digunakan sebagai *gelling agent*. Larutan polimer pekat sering kali menunjukkan viskositas yang sangat tinggi karena interaksi rantai polimer dalam bentuk tiga dimensi dalam pelarut massal. Sistem ikatan silang kental ini disebut gel. Gel adalah sistem polimer-pelarut yang mengandung jaringan tiga dimensi ikatan yang cukup stabil yang hampir tidak terpengaruh oleh gerakan termal. Jika jaringan polimer tersebut dikelilingi oleh pelarut (sistem dapat diperoleh dengan pembengkakan polimer padat atau dengan pengurangan kelarutan polimer dalam larutan), sistem tersebut adalah gel terlepas dari apakah jaringan tersebut dibentuk oleh ikatan kimia atau fisik. Ketika gel terbentuk dari larutan, setiap sistem dicirikan oleh konsentrasi gelasi kritis yang di bawahnya gel tidak terbentuk. Konsentrasi ini ditentukan oleh keseimbangan hidrofil-lipofil polimer dan tingkat keteraturan struktur, oleh interaksi polimer-pelarut, oleh berat molekul dan oleh fleksibilitas rantai: semakin fleksibel molekul, semakin tinggi konsentrasi pembentukan gel kritis. Ciri khas gel meliputi peningkatan viskositas yang signifikan di atas titik gel, munculnya elastisitas seperti karet, dan, pada konsentrasi polimer yang lebih tinggi, tegangan titik luluh. Pada tegangan rendah, gel harus mempertahankan bentuknya, tetapi pada tegangan yang lebih tinggi, deformasi yang signifikan dapat terjadi (Florence & Attwood, 2006).

Gel dapat dibagi menjadi dua kelompok, tergantung pada sifat ikatan antara rantai jaringan. Gel tipe I adalah sistem ireversibel dengan jaringan tiga dimensi yang dibentuk oleh ikatan kovalen antara makromolekul. Gel

tersebut meliputi jaringan yang membengkak yang telah dibentuk oleh polimerisasi monomer dengan adanya agen pengikat silang. Gel tipe II bersifat reversibel terhadap panas, yang disatukan oleh ikatan antarmolekul seperti ikatan hidrogen. Terkadang penjembutan oleh molekul aditif dapat terjadi dalam sistem tipe II ini. Larutan poli(vinil alkohol) membentuk gel saat didinginkan di bawah suhu yang dikenal sebagai titik gel. Oleh karena itu, titik gel dapat dipengaruhi oleh adanya aditif yang dapat menginduksi pembentukan gel dengan bertindak sebagai molekul jembatan, seperti, misalnya, dengan boraks dan poli(vinil alkohol). Titik gel polimer juga dapat ditingkatkan atau diturunkan dengan penambahan pelarut yang mengubah afinitas polimer terhadap pelarut (Florence & Attwood, 2006).

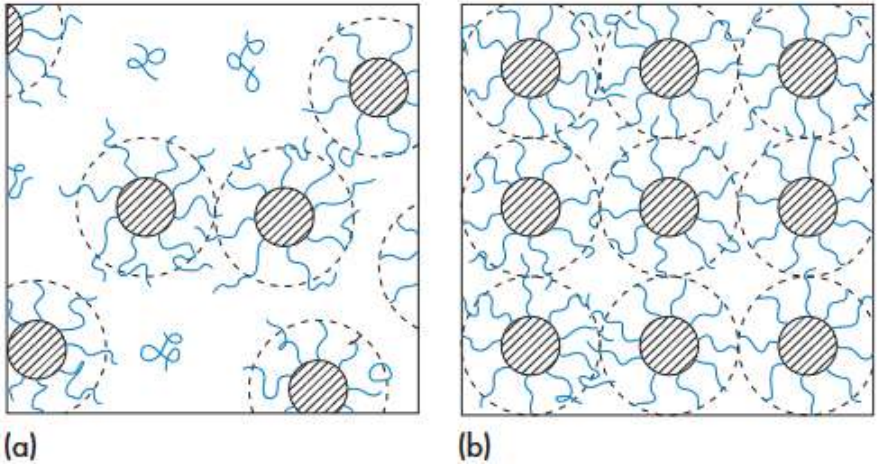
Larutan polimer vinil alkohol dalam air adalah lendir kental yang menyerupai lendir yang terbentuk oleh metilselulosa; viskositas lendir meningkat pesat dengan penambahan natrium perborat atau silikat. Karena sifat pembentuk gelnya, larutan poli(vinil alkohol) digunakan sebagai jeli untuk aplikasi obat pada kulit. Saat diaplikasikan, gel mengering dengan cepat, meninggalkan lapisan plastik dengan obat yang bersentuhan langsung dengan kulit. Lapisan plastik dibuat dari poli(vinil alkohol) dan bahan tambahan lainnya dan dimaksudkan sebagai pembawa untuk akriflavina, benzokain, iktammol, dan obat topikal lainnya. Gelasi dapat terjadi baik dengan penurunan (seperti pada poli(vinil alkohol)) atau kenaikan suhu tergantung pada jenis variasi suhu kelarutan. Sementara gel tipe II paling umum di bidang farmasi, dengan minat pada polimer sebagai bahan pembantu penghantaran obat, beberapa bahan tipe I digunakan (Florence & Attwood, 2006).

Jika rantai polimer yang larut dalam air diikat silang secara kovalen, gel akan terbentuk saat bahan kering berinteraksi dengan air. Polimer membengkak dalam air tetapi tidak dapat larut karena ikatan silangnya stabil. Ekspansi ini saat bersentuhan dengan air telah digunakan untuk banyak kegunaan, seperti dalam pembuatan implan yang mengembang dari polimer hidrofilik yang diikat silang yang menyerap cairan tubuh dan membengkak hingga volume yang telah ditentukan. Bahan-bahan ini, seperti poli(hidroksi etil metakrilat) (poli(HEMA)), tidak larut dan stabil secara kimia karena struktur tiga dimensinya, dan tidak larut. Ditanamkan dalam keadaan dehidrasi, polimer ini membengkak untuk mengisi rongga tubuh atau memberi bentuk pada jaringan di sekitarnya. Gel dapat digunakan sebagai pembawa antibiotik yang memungkinkan pelepasan obat yang berkepanjangan di lingkungan sekitar implan. Gel yang mengandung antibiotik seperti ini telah digunakan untuk infeksi telinga tengah dan tempat lain yang tidak mudah dijangkau oleh metode pemberian lainnya. Bahan jahitan bedah yang dilapisi gel hidrofilik yang mengandung antibiotik memiliki peran kemoterapi karena perkembangan penyebaran infeksi sepanjang serat jahitan dapat dicegah (Florence & Attwood, 2006).



Gambar 2. 13. Struktur kopolimer tipe A-B (Florence & Attwood, 2006)

Karena rantai makromolekul dengan segmen yang memiliki kelarutan berbeda dalam pelarut tertentu (kopolimer) dapat diproduksi, beberapa berharap bahwa larutan pekat dari kopolimer tersebut akan berperilaku dengan cara yang berbeda dari polimer sederhana. Misalnya, jika kopolimer polistirena – poli(oksietilena), yang terdiri dari 41% polistirena dan 59% poli(oksietilena), dilarutkan pada suhu 80°C dalam butil ftalat (pelarut yang baik untuk polistirena), gel dengan struktur lapisan mikroskopis terbentuk pada suhu kamar; dalam nitrometana bentuknya agak berbeda karena nitrometana lebih suka melarutkan rantai poli(oksietilena). Struktur kopolimer tipe A – B yang terbuat dari polistirena dan polioksietilena (Gambar 3.13a) dalam nitrometana (struktur silinder) dan (Gambar 3.13b) dalam butil ftalat (struktur lapisan). Nitrometana melarutkan bagian poli(oksietilena) secara lebih baik, tetapi butil ftalat melarutkan bagian polistirena. (—) Polistirena; (- - -), poli(oksietilena); (o) pelarut. Kopolimer blok poli(oksietilena) – poli(oksipropilena) – poli(oksietilena), yang secara komersial dikenal sebagai surfaktan Pluronic atau poloxamer, digunakan sebagai pengemulsi. Beberapa membentuk agregat misel dan dalam larutan berair di atas konsentrasi misel kritis, di mana blok pusat hidrofobik berasosiasi dengan blok serupa lainnya, meninggalkan rantai poli(oksietilena) hidrofilik di luar dan melindungi inti bagian dalam. Pengemasan misel ini dalam larutan konsentrasi tinggi mengarah pada pembentukan gel yang reversibel seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.14 (Florence & Attwood, 2006).



Gambar 2. 14. Kopolimer tipe ABA: (a) misel dalam larutan encer, (b) pembentukan gel fase kubik, dengan pengemasan misel (Florence & Attwood, 2006).

Sineresis adalah istilah yang digunakan untuk pemisahan cairan dari gel yang membengkak. Sineresis adalah bentuk ketidakstabilan dalam gel berair dan tidak berair. Pemisahan fase pelarut diperkirakan terjadi karena kontraksi elastis molekul polimer; dalam proses pembengkakan selama pembentukan gel, makromolekul yang terlibat menjadi teregang dan gaya elastis meningkat saat pembengkakan berlangsung. Pada kesetimbangan, gaya pemulihan makromolekul diimbangi oleh gaya pembengkakan, yang ditentukan oleh tekanan osmotik. Jika tekanan osmotik menurun, misalnya saat pendinginan, air dapat keluar dari gel. Sineresis gel asam dari gom biji *Plantago albicans* menurun dengan penambahan elektrolit, glukosa dan sukrosa dan dengan meningkatkan konsentrasi gom; pH memiliki efek yang nyata pada pemisahan air. Pada pH rendah, sineresis yang nyata terjadi, mungkin karena penekanan ionisasi gugus asam karboksilat, hilangnya air penghidrasi dan pembentukan ikatan hidrogen

intramolekul. Hal ini akan mengurangi daya tarik pelarut terhadap makromolekul (Florence & Attwood, 2006).

Gel yang terbentuk dengan molekul organik besar dapat dibentuk dengan mendispersikan molekul dalam fase kontinyu (misalnya, dengan memanaskan pati), dengan mengikat silang molekul yang terdispersi dengan mengubah pH (seperti untuk karbomer), atau dengan mengurangi fase kontinyu (seperti untuk jeli yang terbentuk dengan sukrosa). Kehati-hatian harus dilakukan untuk memastikan keseragaman sediaan dengan mendispersikannya dengan pencampuran atau penggilingan yang kuat atau dengan mengocok jika sediaan kurangnya kental (Allen & Ansel, 2014). Metode pembuatan gel secara umum adalah (Marriott dkk., 2010):

1. Panaskan semua komponen gel (kecuali air) hingga sekitar 90 °C.
2. Panaskan air hingga sekitar 90 °C.
3. Tambahkan air ke minyak, aduk terus-menerus. Hindari pengadukan yang kuat karena akan menimbulkan gelembung.

2.2.4 Pasta

Pasta pada dasarnya adalah salep yang telah ditambahkan sejumlah besar padatan tak larut. Pasta berguna sebagai penghalang pelindung pada kulit, seperti untuk mengobati ruam popok atau melindungi wajah dan bibir dari sinar matahari. Pasta biasanya dibuat dengan mencampurkan padatan langsung ke dalam sistem beku dengan cara melarutkan sebagian bahan dasar untuk membentuk massa seperti pasta. Sisa bahan dasar ditambahkan dengan terus melarutkannya hingga padatan terdispersi merata dalam bahan pembawa (Khar dkk., 2016).

Pasta terdiri dari obat-obatan serbuk halus yang dicampur dengan *White Soft Paraffin* atau *Liquid Paraffin* atau dengan bahan dasar tidak berminyak yang terbuat dari gliserol, lendir atau sabun. Pasta mengandung banyak bahan bubuk dan karenanya biasanya sangat kaku. Karena pasta kaku, pasta tidak mudah menyebar dan karenanya melokalisasi pemberian obat. Hal ini khususnya penting jika bahan yang akan dioleskan ke kulit bersifat korosif, seperti dithranol, tar batubara atau asam salisilat. Lebih mudah mengoleskan pasta ke area kulit yang tidak mencolok seperti lesi atau plak tertentu, dan dengan demikian tidak membahayakan integritas kulit yang sehat. Pasta juga berguna untuk menyerap bahan kimia berbahaya, seperti amonia yang dilepaskan oleh bakteri pada urin, dan karenanya sering digunakan dalam produk popok. Selain itu karena kandungan bubuknya yang tinggi, pasta sering digunakan untuk menyerap eksudat luka (Marriott dkk., 2010).

Karena pasta sangat kental, pasta dapat membentuk lapisan yang tidak terputus di atas kulit yang buram dan dapat berfungsi sebagai penyaring sinar matahari. Hal ini membuatnya cocok untuk digunakan oleh pemain ski karena mencegah dehidrasi berlebihan pada kulit (terbakar angin) selain menghalangi sinar matahari. Penggunaan utama pasta secara tradisional adalah sebagai antiseptik, pelindung atau perban yang menenangkan. Sering kali sebelum diaplikasikan, pasta dioleskan ke serat dan dioleskan sebagai perban (Marriott dkk., 2010).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. J., & Ansel, H. C. (2014). *Ansel's: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, Tenth Edition. Wolters Kluwer.
- Brown, M. B., & Williams, A. C. (2019). *The Art and Science of Dermal Formulation Development*. CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Florence, A. T., & Attwood, D. (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Fourth Edition. Pharmaceutical Press.
- Khan, S. A. (2022). *Essentials of Industrial Pharmacy*. American Association of Pharmaceutical Scientists, Springer.
- 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.
- Mahato, R. I., & Narang, A. S. (2018). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*, Third Edition. CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Marriott, J., Wilson, K., Langley, C., & Belcher, D. (2010). *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*, Second Edition. Pharmaceutical Press.

BAB 3

TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL DAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT

Oleh Linda Widyaningsih

3.1 Pendahuluan

Berbagai macam produk sediaan farmasi, salah satunya adalah steril. Sediaan steril tidak terkontaminasi oleh jamur, fungi, bakteri, pirogen, atau semua mikroorganisme hidup lainnya. Sediaan termasuk dalam kategori produk steril termasuk sediaan parenteral, obat mata cairan cuci mata, dan cairan irigasi. Sediaan parenteral disuntikkan ke bagian tubuh melalui kulit, yang membuatnya berbeda dari jenis sediaan obat terbagi-bagi lainnya. Sediaan yang diberikan secara parenteral ini tidak melewati membran mukosa dan membran kulit, yang merupakan garis pertahanan pertama tubuh. Oleh karena itu, sediaan parenteral harus bebas dari mikroorganisme atau kontaminasi mikroba, serta bebas dari bahan-bahan toksis lainnya. Selain itu, sediaan parenteral harus memiliki tingkat kemurnian yang tinggi. Semua bahan yang digunakan, baik zat aktif maupun zat tambahan, dan semua proses produksi yang digunakan untuk membuat sediaan steril ini harus dipilih dan dirancang dengan cara yang dapat menghilangkan semua jenis kontaminasi, seperti kontaminasi fisik, kontaminasi kimia, dan kontaminasi. Untuk mengurangi risiko kontaminasi mikroba, partikulat,

dan pirogen, persyaratan khusus harus dipatuhi saat membuat sediaan steril. Dimana setiap tahapan dalam proses produksi sediaan steril tersebut sangat bergantung pada personalia yang terlibat, termasuk ketrampilan, pelatihan, dan sikap. Salah satu hal penting yang harus diperhatikan adalah memastikan bahwa sediaan steril memiliki kualitas yang baik. Untuk membuat sediaan obat steril, harus benar-benar mengikuti semua metode pembuatan dan prosedur yang telah ditetapkan dan tervalidasi secara menyeluruh. Tidak ada cara lain untuk memastikan sterilitas atau aspek kualitas lainnya melalui proses sterilisasi akhir atau pengujian produk jadi sediaan obat.

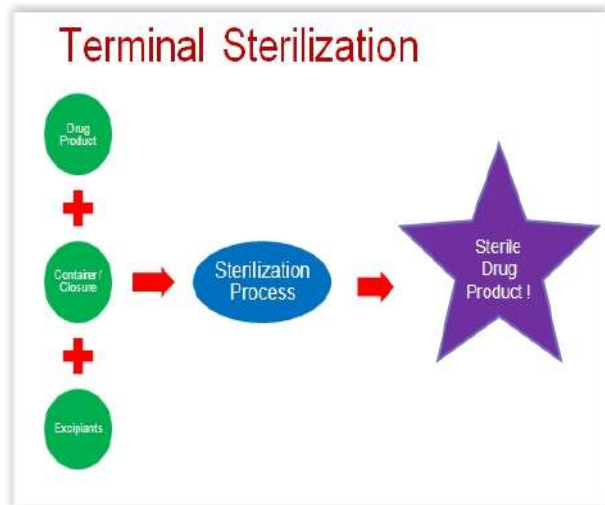
3.2 Pembuatan Sediaan Steril

Untuk alasan berikut, sediaan obat dibuat steril: Sediaan farmasi parenteral seperti injeksi atau infus memiliki hubungan langsung dengan sirkulasi sistemik atau peredaran darah serta jaringan tubuh; Sediaan obat dibuat steril untuk mencegah infeksi sekunder; dalam hal ini, tidak ada istilah "relative steril", hanya "tidak steril" dan "steril"(Sutiswa, 2023).

Secara umum, proses pembuatan obat steril dapat dibagi menjadi dua tahap, yaitu :

1. Sterilisasi Akhir (post sterilization)

Dalam kasus ini, metode sterilisasi dilakukan dengan melakukan sterilisasi setelah semua obat selesai dikemas dalam wadah terakhir. Untuk memastikan seberapa efektif metode ini, uji coba rutin diperlukan. Dengan metode sterilisasi ini, pengendalian pada semua proses sangat penting untuk produksi produk sediaan obat steril.

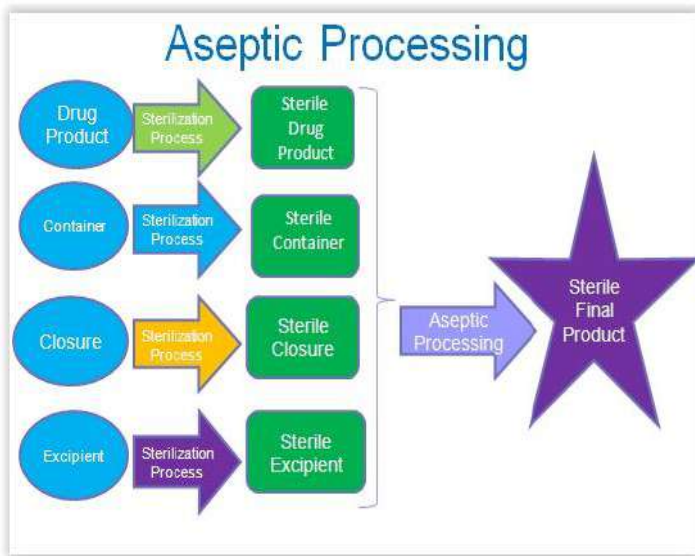


Gambar 3. 1. Proses Sterilisasi Akhir

(Sumber : Priyambodo,2007)

2. Aseptis (*aseptic processing*)

Sediaan farmasi dengan metode aseptis adalah sediaan farmasi yang dibuat menggunakan prinsip aseptis di setiap tahap produksi. Dengan kata lain, produk obat ini tidak akan melalui proses sterilisasi terakhir setelah pengemasan wadah akhir. Prinsip utama sediaan aseptis selama seluruh proses produksi adalah mencegah mikroorganisme patogen masuk. Sterilisasi akhir lebih sering menggunakan obat-obatan yang tidak dapat dipanaskan dalam bentuk aseptis. Obat jenis ini biasanya terdiri dari salah satu atau semua bahan aktif dan bahan tambahan yang tidak dapat dipanaskan atau tidak dapat dipanaskan..



Gambar 3. 2. Proses Aseptis

(Sumber : Priyambodo, 2007)

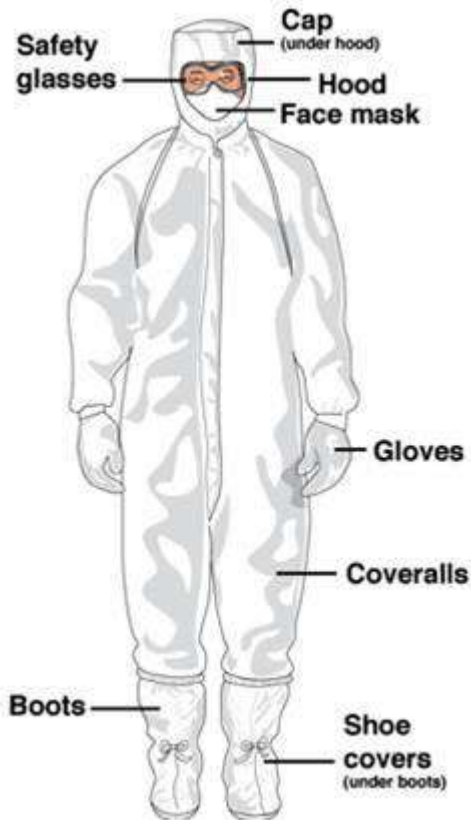
3.2.1 Persyaratan Pembuatan Sediaan Steril

1. Personalia

Personalia sangat penting dalam persyaratan pembuatan sediaan steril. Kesuksesan atau kegagalan proses sangat penting, terutama dalam teknik aseptis. Persyaratan CPOB berikut berlaku untuk karyawan yang bekerja di lingkungan bersih atau steril:

- Tempat kerja harus dipilih dengan hati-hati untuk memastikan bahwa semua karyawan bekerja dengan benar dan tidak memiliki riwayat penyakit atau kondisi kesehatan yang dapat mencemari produk steril.
- Ini sangat penting untuk metode aseptis karena orang-orang yang dibutuhkan hanya dapat berada di tempat yang bersih atau steril. Sejauh yang

- mungkin, di luar wilayah steril, inspeksi dan pengawasan kualitas dilakukan.
- c. Individu dan standar kebersihan adalah sangat penting. Semua orang yang terlibat dalam proses pembuatan sediaan steril diminta untuk melaporkan setiap kondisi medis yang dapat mencemari produk sediaan steril.
 - d. Pakaian kerja steril harus selalu disiapkan untuk setiap sesi kerja di ruang kelas A atau B. Selama proses kerja, sarung tangan dan masker harus dicuci secara teratur. Tidak diperbolehkan untuk membawa pakaian dari rumah atau pakaian kerja biasa ke kamar ganti pakaian di ruang kelas B atau C.
 - e. Semua karyawan harus selalu mengganti pakaian mereka dan menggunakan pakaian khusus, termasuk penutup kepala dan kaki, saat masuk ke area yang bersih atau steril. Pakaian yang digunakan tidak boleh terbuat dari bahan yang dapat melepaskan serat atau partikel atau yang dapat menahan partikel yang dapat keluar dari tubuh.



Gambar 3. 3. Baju Ruang Steril

(Sumber : Priyambodo, 2007)

3.2.2 Water For Injection (WFI)

Air yang digunakan untuk membuat sediaan steril sangat penting dalam proses produksinya, terutama untuk sediaan yang digunakan secara parenteral, yaitu cairan suntik dan infus. Air adalah bahan baku yang sangat penting, dan pencemaran dapat fatal bagi pasien. Oleh karena itu, air yang digunakan untuk membuat produk sediaan steril, termasuk proses selama penyimpanan dan sistem pendistribusiannya, harus selalu dikendalikan untuk

memastikan bahwa spesifikasi yang tepat telah dipenuhi di setiap tahap pengoperasian. Air adalah bahan baku utama, jadi kualitasnya harus selalu dipantau, mulai dari tahap kualifikasi kinerja sistem pengolahan air. Berikut ini beberapa hal yang harus diperhatikan terkait persyaratan air buat sediaan parenteral injeksi atau cairan infus :

- a. Air yang digunakan untuk injeksi (WFI) harus diproduksi dengan cara penyulingan atau destilasi ataupun dengan cara lain yang bisa menghasilkan mutu air yang sama kualitasnya.
- b. Air yang digunakan untuk injeksi (WFI) untuk proses produksi, penyimpanan, dan pendistribusian harus menggunakan cara yang bisa mencegah tumbuhnya mikroba, misalnya proses sirkulasi selalu konstan berada pada suhu diatas 70°C atau Hot Loop System.
- c. Air yang digunakan untuk injeksi (WFI) harus menggunakan wadah yang bersih, steril, non reaktif, non absorbtif, non aditif serta terlindung dari pencemaran untuk penyimpanannya.
- d. Sumber air yang digunakan, peralatan yang digunakan untuk pengolahan air, serta air hasil dari pengolahannya harus selalu dipantau secara teratur dari kemungkinan adanya cemaran kimiawi, biologis, serta bila perlu dari cemaran endotoksin guna menjamin agar air yang digunakan telah memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan sesuai dengan peruntukannya. Hasil dari proses pemantauan serta tindakan penanggulangan yang telah dilakukan harus selalu terdokumentasikan.
- e. Suhu penyimpanan harus selalu dipantau menggunakan alat perekam.

4.2.3 Kelas Ruang Kebersihan Pembuatan Produk Steril

Pada pembuatan produk sediaan steril dibedakan menjadi 4 ruang kelas kebersihan :

- a. Kelas A: Area yang digunakan untuk aktivitas yang menimbulkan risiko tinggi. Ini termasuk zona pengisian, wadah dengan tutup karet, ampul, dan vial yang terbuka, serta penyambungan aseptis. Pada umumnya, kondisi ini dapat dicapai dengan memasang unit aliran udara laminar di ruang kerja. Sebagai nilai acuan pada posisi kerja di ruang bersih terbuka, sistem udara laminar ini harus dapat mengalirkan udara dengan kecepatan rata-rata sekitar 0,36-0,54 m/detik. Keadaan sistem udara laminar harus divalidasi secara konsisten. Aliran udara yang searah dengan kecepatan lebih rendah dapat digunakan pada kotak bersarung tangan dan isolator tertutup.
- b. Kelas B adalah area yang digunakan untuk membuat dan mengisi secara aseptis. Kelas A digunakan sebagai latar belakangnya.
- c. Kelas C dan D adalah ruang area bersih yang digunakan untuk membuat obat-obatan yang memiliki resiko yang lebih rendah selama proses pembuatannya.

3.2.4 Bangunan dan Fasilitas

Semua bangunan dan fasilitas harus dirancang dengan cara yang memungkinkan orang yang bertanggung jawab atas pengawasan atau pengendalian mutu tidak masuk ke dalamnya jika tidak diperlukan. Selama proses produksi, semua permukaan yang terpapar di area bersih harus halus dan tidak retak. Ini dilakukan untuk mengurangi pelepasan dan akumulasi partikel atau mikroba serta memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih atau

desinfektan. Agar lebih mudah untuk membersihkan, tidak ada bagian yang sulit untuk dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari, dan peralatan di dalam ruangan. Pintu harus dirancang dengan tidak ada bagian yang tersembunyi yang sulit dibersihkan. Pipa atau saluran air juga harus dipasang dengan tepat. Tempat ganti pakaian tidak digunakan untuk lalu lintas peralatan, bahan, atau wadah. Pintu penyangga harus dirancang sehingga tidak dapat dibuka bersamaan dengan pintu lain melalui sistem interlock atau sistem peringatan visual dan atau audio. Ketika orang menggunakan pakaian kerja, suhu dan kelembaban ruangan harus selalu dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan mereka berkeringat terlalu banyak.

3.2.5 Sterilisasi

Setiap metode sterilisasi memiliki kelebihan dan kekurangan, tetapi metode yang paling umum adalah sterilisasi dengan panas basah atau panas kering, radiasi pengionan, etilen oksida, atau filtrasi sebelum mengisi secara aseptis ke dalam wadah terakhir yang sudah steril. (Sutiswa, 2023).

3.3 Sistem Penghantaran Obat

Obat dapat diberikan secara oral dengan berbagai cara, seperti injeksi, implan, atau infus. Obat-obatan ini dimaksudkan untuk masuk ke jaringan tubuh secara langsung. Obat steril ini sangat bermanfaat dalam situasi darurat dan dalam kasus bioavailabilitas yang rendah. Sediaan injeksi dapat berupa larutan, dispersi koloid (seperti liposom, misel polimer, atau nanopartikel), atau mikropartikel (seperti mikrokapsul dan mikrosphere). Namun demikian, implan obat steril disimpan baik di tempat maupun di depot padat. Pengembangan obat dimotivasi oleh

pemberian obat yang berkelanjutan, pengurangan dosis, dan penggunaan obat yang lebih efektif. Tujuan LAI adalah untuk menjamin pelepasan zat aktif yang lambat, konsisten, dan berkelanjutan selama periode waktu yang ditetapkan dan diperpanjang. Dalam farmakoterapi jangka panjang, sistem pengiriman obat yang berlangsung lama—yang berlangsung selama beberapa hari, minggu, atau bulan—digunakan sebagai pengganti obat berbahaya dan untuk menghindari efek berbahaya dari penggunaan obat intravena. Beberapa istilah digunakan untuk menggambarkan efek obat yang lebih lama. Sistem penghantaran obat depo menggunakan suspensi air dan minyak yang diberikan secara parenteral melalui rute subkutan (SC) atau rute otot, yang dikenal sebagai intramuskular (IM). Depo adalah gudang di lokasi injeksi di mana obat didistribusikan secara teratur pada tingkat yang telah ditentukan. Pemberian obat secara parenteral adalah salah satu cara terbaik untuk mengirimkan senyawa aktif obat dengan indeks terapi yang sempit dan bioavailabilitas yang rendah. (Gulati dan Gupta, 2011). Evolusi formulasi sediaan obat parenteral dapat dilihat dalam penyediaan koloid melalui rute parenteral seperti liposom, niosom, nanopartikel, dan polimer misel, serta dalam bentuk sistem pemberian obat in situ. (Hitesh, 2010). Sheikh et al (2011) Dalam reviewnya, dia menulis tentang potensi pengembangan sediaan obat secara parenteral dengan sistem pengiriman obat secara mukoadhesif, seperti hidrogel atau nanopartikel, untuk berbagai rute pengiriman. Saat ini, sistem pengiriman obat secara parenteral seperti depot intramuskular, obat koloidal (seperti liposom dan nanopartikel), dan sediaan yang dapat terbiodegradasi adalah pilihan. (Gulati and Gupta, 2011).

3.3.1 Keuntungan dari Pengobatan Parenteral

Jenis obat oral memiliki beberapa keuntungan, seperti :

- a. Obat yang diberikan secara parenteral memiliki efek yang lebih cepat dan konsisten daripada yang diberikan secara peroral.
- b. Obat oral dapat diberikan kepada pasien yang tidak kooperatif dan tidak sadar dalam keadaan darurat.
- c. Sediaan yang diberikan secara parenteral memiliki ketahanan yang lebih besar terhadap proses hidrolisis dan oksidasi.
- d. Efek farmakokinetik sediaan parenteral lebih mudah diprediksi dan interaksi obat-makanan dapat mengganggu absorpsi.

3.3.2 Kerugian yang Disebabkan oleh Sediaan Parenteral

Kekurangan dari obat yang disuntikkan adalah sebagai berikut:

- a. efek toksik mudah terjadi karena dosis tinggi obat cepat masuk ke darah dan jaringan.
- b. Tidak mungkin untuk mengembalikan obat intravena.
- c. Sulit untuk tetap stabil secara fisik.
- d. ketidakseragaman dalam dosis obat secara parenteral, terutama suspensi.

4.3.3 Larutan yang terbuat dari air

a. Produk yang memiliki kekentalan tinggi

Pengeluaran obat yang cepat memiliki koefisien difusi yang lebih rendah daripada kendaraan dengan viskositas yang lebih tinggi. Selulosa, natrium karboksil metil selulosa, dan polivinilpirolidin adalah agen yang meningkatkan viskositas.

b. Pembentukan Kompleks

Untuk membentuk kompleks, bahan kimia seperti metil selulosa dan natrium karboksimetil selulosa dapat digabungkan dengan molekul makro seperti metil selulosa dan polivinil pirolidin.

3.3.4 Suspensi berbahan dasar air

Suspensi yang diberikan secara intramuskular dan subkutan sering memiliki periode kerja yang lebih lama dibandingkan dengan larutan air, meskipun suspensi dapat disolusi secara terus menerus. Dengan menggunakan versi modifikasi persamaan Noyes-Whitney, kecepatan obat larut yang masuk ke dalam tubuh dapat diprediksi.

3.3.5 Larutan Minyak

Hal ini dapat mengontrol pelepasan obat di bagian dalamnya yang terbuat dari air dan di bagian luarnya yang terbuat dari minyak. Kesetimbangan antara fase minyak dan zat air diatur oleh konstanta tertentu. Partisi dapat dihitung dengan menggunakan persamaan koefisien partisi.

3.3.6 Emulsi

Emulsi sering digunakan sebagai pengangkut obat topikal. Emulsi parenteral, misalnya, lebih maju daripada emulsi oral dan mengandung nutrisi yang diberikan intravena..

3.3.7 Liposom

Ketika molekul fosfolipid saling terbentuk di lingkungan berair, terjadi pembentukan liposom. Selanjutnya, sekelompok kepala hidrofilik dari amfifilik mencegah molekul fosfolipid berinteraksi dengan fase air, sementara bola bilayer tertutup melindungi gugus hidrofobik dari lingkungan berair..

3.3.8 Nanopartikel

Nanosuspensi adalah formulasi obat yang mengandung partikel obat berukuran nano yang terdistribusi dengan halus pada media air. Unsur-unsurnya selalu kurang dari 1 mikron, atau rata-rata di antara 200 dan 600 nanometer, dan dibuat dengan teknik yang tepat dan distabilkan dengan surfaktan. Obat dapat diberikan secara parenteral, paru-paru, oral, atau topikal.

DAFTAR PUSTAKA

- Gulati, N., dan Gupta, H. 2011. Parenteral Drug Delivery : A review. Recent Patient on Drug Delivery and Formulation. 5(2), 133-145.
- Hitesh, B. 2010. A Prolonged Release Parenteral Drug Delivery System-an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. **3(1)** : 1-11.
- Priyambodo, Bambang. 2007. *Manajemen Farmasi Industri*. Yogyakarta : Global Pustaka Utama.
- Rahayu, A., dkk. 2022. *Sistem Penghantaran Obat*. Yogyakarta : Gerbang Media Aksara.
- Sheikh, R, Rajsingh T. R, Garland, M. J, Woolfson, A. D, dan Donnelly, R. F. 2011. Mucoadhesive drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*; **3(1)** : 89-100.
- Sutiswa, Shandra Isasi. 2023. *Teknologi Formulasi Sediaan Steril*. Purbalingga : Eureka Media Aksara

BAB 4

INOVASI DAN TREN TERKINI DALAM TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI

Oleh Rina Wahyuni

4.1 Pendahuluan

Perkembangan teknologi yang sangat pesat menghasilkan inovasi dalam teknologi sediaan farmasi. Nanoteknologi merupakan inovasi dalam teknik formulasi yang menghasilkan partikel dalam skala nanometer. Nanoteknologi menghadirkan keuntungan yang sangat banyak, yaitu mampu meningkatkan bioavailabilitas obat, dapat menghantarkan obat langsung ke target sasaran, mengurangi efek samping obat, mampu memperpanjang kerja obat (Le, 2023).

Nanoteknologi bertujuan untuk mengontrol ukuran partikel dan memperluas permukaan partikel sehingga mampu menghantarkan obat ke target sasaran untuk menghasilkan efek terapi pada regimen dosis yang digunakan. Nanopartikel memiliki diameter dengan rentang ukuran 10-1000 nm. Dalam teknik formulasi partikel ini dapat terjerap, ter-enkapsulasi, terlarut atau terikat dengan matriks pembawa. Nanopartikel menghasilkan sistem penghantaran obat melalui (Mohanraj and Chen, 2006; Mazayen *et al.*, 2022).

Nanoteknologi merupakan teknologi dasar yang menjadi pondasi utama dalam menghasilkan nanopartikel. Hingga saat ini teknik dalam proses produksi nanopartikel masih terus dikembangkan. Sifat dan karakteristik nanopartikel yang istimewa menjadikan teknologi ini sangat potensial untuk dimanfaatkan hampir disemua bidang kehidupan, seperti pemanfaatan untuk instrumen instrumen biomedis, bidang pengobatan, pemulihan lingkungan, antimikroba serta bidang biologi. Nanopartikel dapat berupa nanosfer dan nanokapsul. Nanosfer merupakan sistem pembawa dalam ukuran nano, dimana partikel partikel obat terdistribusi merata didalam sistem tersebut, sedangkan nanokapsul merupakan sistem dimana partikel obat berada dalam kapsul yang dibungkus dengan suatu membran polimer khusus (Kumari *et al.*, 2023).

4.2 Klasifikasi Nanopartikel

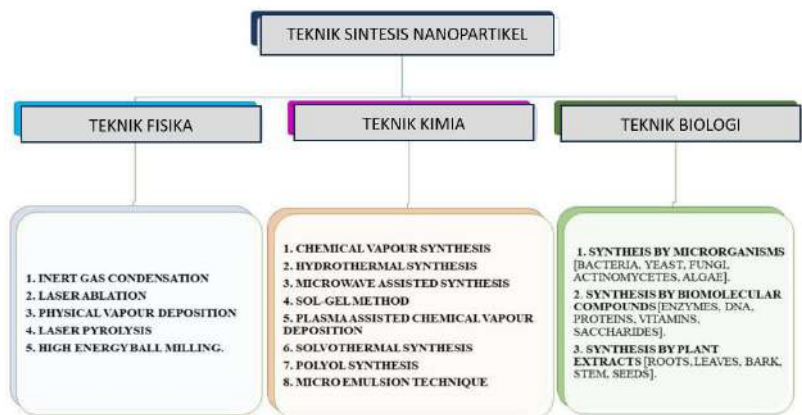
Berdasarkan struktur dimensinya, nanopartikel diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu *zero dimension nanoparticles*, *one dimension nanoparticles*, *two dimension nanoparticles*, *three dimension nanoparticles* (Prakash *et al.*, 2020; Kumari *et al.*, 2023).

4.3 Teknik Pembuatan Nanopartikel

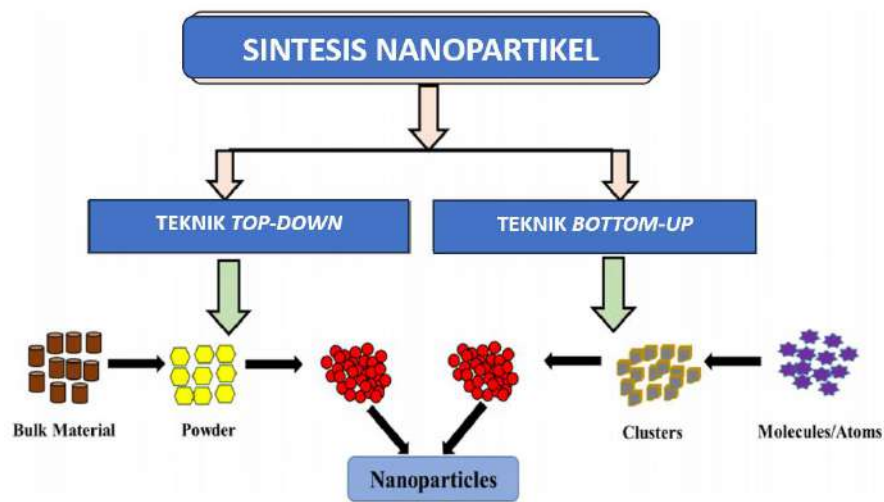
Proses sintesis nanomaterial dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan teknik teknik formulasi yang digunakan. Faktor faktor ini akan mempengaruhi pembentukan inti partikel dan kestabilan nanopartikel. Suhu dan pH merupakan faktor lingkungan yang berpengaruh dalam proses sintesis nanopartikel serta akan mempengaruhi

karakteristik nanopartikel yang dihasilkan. Bentuk dan ukuran nanopartikel yang terbentuk dipengaruhi oleh pH lingkungan pada saat proses sintesis nanopartikel. Proses sintesis yang dilakukan lingkungan basa, akan menghasilkan nanopartikel dengan ukuran yang lebih kecil, dibandingkan ukuran yang dihasilkan jika dilakukan pada lingkungan asam. Suhu lingkungan pada saat sintesis juga akan mempengaruhi distribusi ukuran partikel serta bentuk nanopartikel yang dihasilkan. Durasi waktu dalam proses sintesis nanopartikel, terutama nanopartikel yang disintesis secara kimia juga merupakan faktor yang akan mempengaruhi karakteristik nanopartikel yang dihasilkan. Pada waktu 2 menit setelah reaksi sintesis dimulai, medium reaksi akan tereduksi dan menyebabkan perubahan warna medium, kemudian segera terbentuk nanopartikel. Suhu lingkungan merupakan faktor eksternal yang akan mempengaruhi proses reaksi sintesis nanopartikel (Kumari *et al.*, 2023).

Nanopartikel dapat disintesis secara fisika, kimia dan biologis. Metode metode sintesis nanopartikel ditampilkan pada gambar 4.1 dibawah:



Gambar 4. 1. Teknik teknik sintesis nanopartikel (Kumari *et al.*, 2023).



Gambar 4. 2. Skema sintesis nanopartikel dengan metode *top-down* dan *bottom-up* (Kumari *et al.*, 2023)

4.3.1 *Top-down*

Teknik *top-down* merupakan teknik pembuatan nanopartikel secara fisika dengan menggunakan energi mekanik yang dihasilkan pada waktu proses penggilingan partikel. Prinsip dari metode *top-down* adalah pemecahan partikel yang berukuran besar menjadi partikel dengan ukuran dengan menggunakan energi mekanik seperti yang digambarkan pada gambar 4.2. Teknik ini merupakan teknik yang umum digunakan di industri. Proses penghancuran partikel secara mekanik akan menghasilkan partikel partikel kecil dengan permukaan yang kasar, disamping itu teknik ini juga memungkinkan terjadinya kontaminasi pada partikel yang dihasilkan selama proses penghancuran (Kumari *et al.*, 2023).

Teknik ini menggunakan tenaga yang tinggi untuk mengurangi ukuran partikel. Metoda top down yang paling umum digunakan untuk menghasilkan nanokristal adalah teknologi *milling* (penggilingan). Proses nanosasi dengan teknologi *milling* ini terbentuk dengan metode penggilingan basah (*wet milling*). Pada proses penggilingan basah, terdapat media penggilingan berupa chamber yang berisi air sebagai media pendispersi, dan senyawa penstabil (Junghanns & Müller, 2008). Pada proses *wet milling*, penyiapan nanokristal dilakukan didalam media pendispersi berupa cairan, yang akan menghasilkan suspensi nanokristal (Muller *et al.*, 2011). Pembuatan nanokristal dengan teknik penggilingan basah merupakan teknik pembuatan nanokristal yang menarik. Pada teknik ini, suspensi kasar senyawa obat dan stabilisator berada dalam chamber penggiling yang berisi bola bola kecil dan keras sebagai media penggilingan. Gesekan mekanik antara media penggiling dengan partikel obat akan menghasilkan sediaan nanokristal (Van Eerdenbrugh *et al.*, 2008). Selama proses

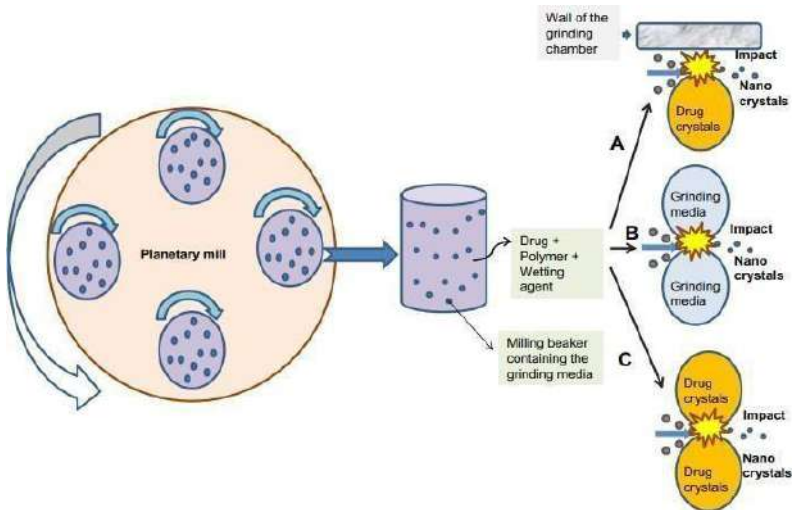
penggilingan kristal obat, medium pendispersi air berfungsi sebagai penghalang terbentuknya material amorf, karena terjadinya penurunan temperatur transisi glass (Sharma *et al.*, 2009).

Metode metode pembuatan nanokristal yang menggunakan teknik *topdown*:

Bead/pearl milling

Proses ini menggunakan energi penggilingan dari pergerakan bola bola kecil untuk mengurangi ukuran partikel. Media yang akan digiling terdiri dari media pendispersi, zat penstabil dan senyawa obat. Bola bola penggiling yang digunakan terbuat dari bahan keramik (serium atau zirkonium dioksida), *stainless steel*, gelas atau senyawa senyawa resin polistiren. Bola bola penggiling mempunyai bermacam macam ukuran, seperti 0,1; 0,2 atau 0,5 mm. Lamanya proses penggilingan terutama dipengaruhi oleh kekerasan bahan obat, kekentalan, suhu, volume media dan konsentrasi surfaktan yang digunakan. Waktu penggilingan dapat berkisar antara 30 menit hingga beberapa jam (Salazar *et al.*, 2014; Shegokar & Müller, 2010).

Ada dua prinsip dasar pada proses penggilingan, yaitu penggilingan dengan menggunakan alat pengaduk (*agitator*), dan penggilingan dengan menggunakan suatu perangkat mesin yang dapat menyebabkan pergerakan media yang akan digiling. Jika volume media yang akan digiling lebih besar dari 76% volume chamber penggiling, maka metode yang digunakan adalah penggilingan dengan menggunakan *agitator* (Junghanns & Mueller, 2008).



Gambar 4. 3. Pembentukan nanokristal menggunakan planetary mill melalui mekanisme yang berbeda (A: terjadinya gesekan antara molekul obat dengan dinding chamber, B: terjadinya benturan antara molekul obat dengan bola bola penggilingan, C: terjadinya benturan antar molekul obat) (Ghosh *et al.*, 2012).

High Pressure Homogenization (HPH)

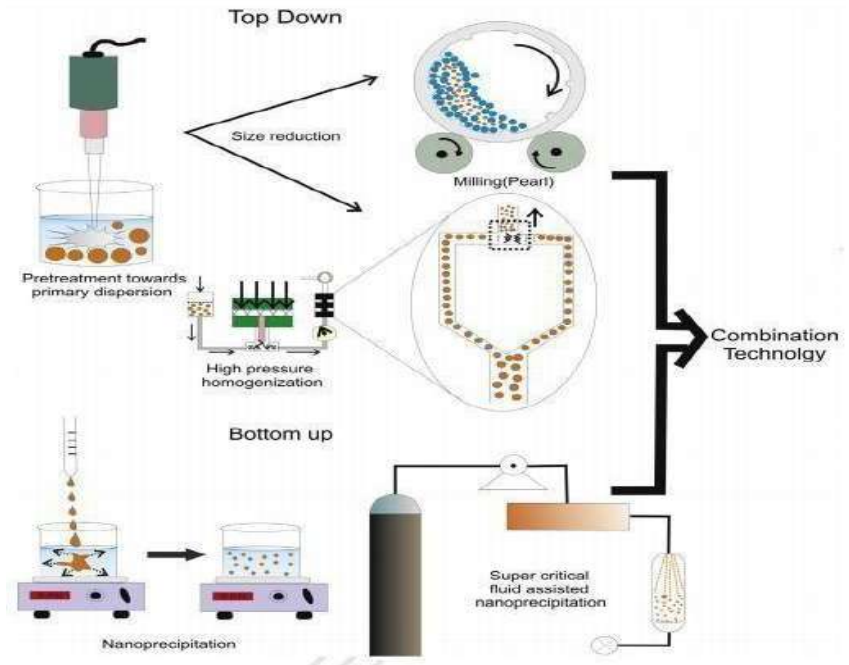
Ada tiga teknik utama yang menggunakan metode homogenasi dalam produksi nanopartikel, yaitu teknologi *microfluidizer*, *piston gap homogenization in water* dan *piston gap homogenization in water mixtures* atau *in nonaqueous media* (Junghanns & Mueller, 2008; Shegokar & Müller, 2010).

4.3.2 Bottom-up

Teknik *bottom-up* merupakan teknik sintesis nanopartikel dengan menggunakan prinsip re-konstruksi partikel dari ukuran paling kecil, seperti molekul atau ion membentuk partikel dengan ukuran nano, seperti yang

dijelaskan pada gambar 4.2. Teknik ini akan menghasilkan partikel dengan bentuk, ukuran dan distribusi yang seragam (Kumari *et al.*, 2023).

Pada metode ini dilakukan proses pengendapan, senyawa obat terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, kemudian diendapkan dengan menggunakan pelarut yang tidak melarutkan senyawa, sehingga dihasilkan kristal obat dalam bentuk nanopartikel. Proses pengendapan klasik ini dikenal dengan "*via humida pratum*" (VHP). Metode ini dikembangkan oleh Sucker sekitar tahun 1980, dengan membuat sediaan "hydrosols" yang diproduksi oleh Sandoz. Metode ini membutuhkan kontrol proses yang ketat untuk mencegah pertumbuhan kristal dengan ukuran mikrometer, membutuhkan pelarut yang harus mampu melarutkan senyawa obat, dan akan menimbulkan masalah residu pelarut. Kelemahan tersebut menyebabkan tidak ada produk farmasi yang diproduksi dengan proses ini (Shegokar & Müller, 2010).



Gambar 4. 4. Teknik formulasi nanokristal: metode top down dengan menurunkan ukuran partikel obat melalui proses penggilingan, benturan, gesekan; metode bottom up berdasarkan prinsip nanopresipitasi molekul obat diikuti dengan pengurangan ukuran molekul; kombinasi kedua metode ini juga dapat digunakan untuk membentuk nanokristal (Pawar *et al.*, 2014).

4.4 Teknik teknik karakterisasi nanopartikel

4.4.1 Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Rata rata ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel (indeks polidispersitas) merupakan parameter penting dari sediaan nanokristal, karena akan mempengaruhi kelarutan jenuh, laju disolusi, stabilitas fisika dan kinerja biologi obat. Untuk mengukur diameter partikel

dan distribusi ukuran partikel digunakan *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS). PCS mempunyai kemampuan pengukuran dalam rentang 3nm – 3 µm (Sutradhar *et al.*, 2013).

4.4.2 Muatan Partikel (zeta potensial)

Pengukuran zeta potensial penting untuk mengetahui stabilitas fisika sediaan nanosuspensi. Nilai zeta potensial dipengaruhi oleh jenis stabilizer yang digunakan dan sifat obat itu sendiri. Nilai zeta potensial untuk nanosuspensi dengan stabilitas yang baik tergantung kepada metoda stabilisasi yang dihasilkan, jika stabilitas nanosuspensi dihasilkan oleh kemampuan elektrostatik maka nilai zeta potensial minimum yang dibutuhkan adalah 30 mV, sedangkan jika stabilisasi terjadi akibat kombinasi kemampuan elektrostatik dan sterik maka nilai zeta potensial minimum yang dibutuhkan adalah 20 Mv (Jacobs & Müller, 2002).

4.4 Stabilisasi nanopartikel

4.4.1 Aglomerasi

Aglomerasi terjadi akibat kelebihan energi bebas Gibbs pada partikel berukuran nano, sehingga partikel cenderung untuk bergabung sesamanya membentuk ukuran yang lebih besar, dan menurunkan energi bebas permukaan (Merisko-Liversidge & Liversidge, 2011). Untuk mencegah terbentuknya aglomerasi ini dibutuhkan senyawa penstabil yang akan membungkus nanopartikel yang bertindak sebagai penghalang sterik dan ionik (Patravale *et al.*, 2004). Senyawa penstabil yang digunakan harus bersifat amfifilik (surfaktan atau polimer), yang mempunyai gugus hidrofilik dan hidrofobik, sehingga dapat membentuk ikatan antara

partikel dan cairan pembasah. Surfaktan ionik dan polimer bermuatan dapat mencegah terbentuknya aglomerasi akibat adanya gaya tolak elektrostatis sedangkan surfaktan non ionik dan polimer tidak bermuatan akan membentuk penghalang sterik yang akan mencegah terbentuknya penggumpalan (Gigliobianco *et al.*, 2018).

4.4.2 Transformasi kristal

Transformasi kristal menjadi senyawa amorf sering terjadi pada saat dilakukan proses pembekuan nanosuspensi menjadi nanokristal, seperti proses *freeze drying* dan *spray drying* (Singare *et al.*, 2010). Untuk mencegah terjadinya transformasi kristal menjadi amorf dapat dilakukan dengan pengontrolan pada saat proses pembentukan kristal. Jika proses kristalisasi terjadi selama proses pembekuan (*freeze*), maka untuk menghindari terbentuknya partikel amorf, proses *freeze* harus dilakukan dengan cepat dan mengurangi kandungan air pada nanosuspensi. Hal ini akan mengakibatkan proses pembentukan inti kristal menjadi lebih cepat, sehingga akan menghasilkan lebih banyak inti kristal dengan ukuran yang lebih kecil. Jika proses kristalisasi terjadi selama proses pengeringan (*drying*), maka harus dilakukan pengontrolan suhu pengeringan, yaitu suhu pengeringan harus berada diatas suhu transisi gelas fraksi beku (T_g) dan dibawah suhu eutetik (T_e). Hal ini akan mengakibatkan pertumbuhan kristal terbatas hanya pada ruang interstisial antar pelarut (Wang *et al.*, 2013).

Polimer dan surfaktan merupakan golongan senyawa yang digunakan sebagai senyawa penstabil dalam formulasi nanokristal (Tuomela *et al.*, 2016). Senyawa golongan polimer yang digunakan sebagai stabilisator dalam formula nanokristal adalah Poli Vinil Piroolidon (PVP) dan *Hydroxy Propyl Methyl Cellulosa* (HPMC) (Van Eerdenbrugh *et al.*,

2008); *Hydroxy Propil Cellulosa* (HPC) (Singh *et al.*, 2011); d- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS 1000) (Ghosh *et al.*, 2011); *polyethylene glycol* (PEG) (Wang *et al.*, 2011); polyvinyl alcohol (PVA) ; kopolimer asam amino amfifilik (Jonghwi *et al.*, 2005); *crystalline cellulose* (Mahmoud *et al.*, 2010). Stabilisator dari golongan surfaktan ionik yang digunakan untuk penstabil nanokristal, seperti *sodium dodecyl sulfate* (SDS), *Sodium lauryl sulfate* (SLS) (Singh *et al.*, 2011); Poly(ethylene imine) (PEI) (Dhapte & Pokharkar, 2011); chitosan (Quan *et al.*, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. and Ansel, H.C. (1995) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, tenth edition*.
- Joseph, A. (1990) 'Pharmaceutical 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/>.
- Kumari, S. *et al.* (2023) 'A comprehensive review on various techniques used for synthesizing nanoparticles', *jmr&t*, 27, pp. 1739–1763. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2023.09.291>.
- Le, J. (2023) 'Exploring the Advancements in Pharmaceutical Research and Development', *Int. Res. J. Pharmacy. Pharmaco*, 11(3), pp. 1–3. Available at: <https://doi.org/10.14303/2251-0176.2023.94>.
- Mazayen, Z.M. *et al.* (2022) 'Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market', *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00400-0>.
- Mohanraj, V.J. and Chen, Y. (2006) 'Nanoparticles', *Trop J Pharm Res*, 5(1), pp. 561–573. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118834015.ch97>.
- Prakash, A. *et al.* (2020) 'A Review on Nanoparticles', *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 64(1), pp. 64–68. Available at: <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2020.v64i01.012>.

INDEKS

A

Antioksidan, 121
Artificial Intelligence dan Machine Learning, 14
Aseptis, 91, 92

D

Dispersi, 37, 38
Distribusi, 38, 111

E

Emulsi, 9, 38, 52, 54, 55, 57, 73, 100

F

Farmakokinetika, 120, 121

K

Koloid, 41, 42, 43

N

Nanomedicine, 13

P

Parenteral, 99, 102

S

Senyawa, 112, 113
Sterilisasi, 90, 91, 97

T

Topikal, 35

V

Viskositas, 45

GLOSARIUM

Absorpsi: Proses di mana obat atau zat masuk ke dalam aliran darah dari tempat pemberian.

Antibiotik: Obat yang digunakan untuk mengobati infeksi dengan membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri.

Antioksidan: Molekul yang mencegah oksidasi zat lain dengan menghambat kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas.

Artificial Intelligence dan Machine Learning: Teknologi yang memungkinkan komputer untuk belajar dari dan membuat keputusan berdasarkan data, meningkatkan kinerja seiring waktu tanpa pemrograman eksplisit.

Asam Nukleat: Molekul yang menyimpan informasi genetik, termasuk DNA (asam deoksiribonukleat) dan RNA (asam ribonukleat).

Aseptis : proses untuk mencegah masuknya mikroorganisme baik patogen maupun non patogen ke dalam tubuh sehingga mengakibatkan infeksi

Autoimun: Kondisi di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang sel dan jaringan tubuh sendiri.

Bakteri: Mikroorganisme bersel satu yang dapat hidup mandiri atau sebagai patogen.

Batch: Jumlah material yang diproduksi dalam satu proses atau sesi produksi, sering digunakan dalam konteks manufaktur atau farmasi.

Bioavailabilitas : laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sistem peredaran darah

Bioavailabilitas: Sejauh mana dan seberapa cepat bahan aktif obat tersedia di tempat kerja di dalam tubuh setelah pemberian.

Biofarmasi: Studi tentang hubungan antara sifat fisik dan kimia obat dan efek biologisnya. Ini mencakup pemahaman bagaimana obat berinteraksi dengan sistem biologis dan bagaimana obat tersebut diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan.

Blister Pack: Jenis kemasan di mana setiap dosis obat terbungkus dalam kantong plastik yang telah dibentuk, biasanya ditutup dengan pelapis foil.

Cairan Pembawa: Cairan yang digunakan untuk membawa atau melarutkan zat, sering digunakan dalam formulasi obat atau uji biokimia.

Dispersi: Proses mendistribusikan zat secara merata dalam zat lain, sering kali dalam bentuk suspensi atau emulsi.

Distribusi: Penyebaran atau penyaluran zat ke seluruh cairan dan jaringan tubuh setelah memasuki aliran darah.

Ekskresi: Proses pengeluaran produk limbah dan zat dari tubuh, biasanya melalui urine, feses, atau keringat.

Emulsi : campuran dua cairan yang sulit menyatu seperti air dan minyak

Farmakokinetik : proses yang dialami obat di dalam tubuh

Farmakokinetika: Cabang dari farmakologi yang mempelajari pergerakan obat dalam tubuh. Ini meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME).

Genetik: Studi tentang gen, variasi genetik, dan pewarisan pada makhluk hidup.

Genomik: Cabang biologi molekuler yang mempelajari struktur, fungsi, evolusi, dan pemetaan genom.

Granul: Partikel kecil atau butiran dari suatu zat, sering digunakan dalam formulasi obat.

Hidrofobik : sifat yang tidak mampu menyerap dan menerima air

Higiene : cara untuk memelihara dan melindungi kesehatan

In Vivo: Penelitian atau eksperimen yang dilakukan dalam organisme hidup.

Interlock : fitur yang membuat keadaan dua mekanisme atau fungsi saling bergantung

Kanker: Sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan dan pembelahan sel yang tidak terkontrol, yang dapat menyebabkan tumor dan penyebaran ke bagian tubuh lainnya.

Koloid : suatu bentuk campuran yang keadaannya antara larutan dan suspensi

Koloid: Campuran di mana partikel halus tersebar di seluruh zat lain, seperti dalam gel, sol, atau emulsi.

Kompatibel: Kemampuan zat atau sistem untuk bekerja bersama tanpa menyebabkan reaksi buruk atau interferensi.

Kultur Sel: Proses menumbuhkan sel di bawah kondisi yang terkendali, biasanya di luar lingkungan alaminya, untuk tujuan penelitian, medis, atau industri.

Laminar : partikel fluida bergerak searah sepanjang lintasan

Metabolisme: Proses kimia yang terjadi dalam organisme hidup untuk mempertahankan kehidupan, termasuk pemecahan zat untuk menghasilkan energi dan sintesis molekul yang diperlukan untuk fungsi seluler.

Nanomedicine: Penerapan nanoteknologi dalam kedokteran, termasuk pengiriman obat, diagnostik, dan terapi.

Obat-obatan Biologis: Obat-obatan yang berasal dari organisme hidup, termasuk protein, asam nukleat, dan sel yang digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit.

Oral: Pemberian obat melalui mulut.

Parenteral : cara pemberian nutrisi, obat, atau cairan melalui pembuluh darah

Parenteral: Pemberian obat melalui injeksi atau infusi, melewati saluran pencernaan.

Pengempaan: Proses memadatkan bubuk atau granul menjadi tablet atau bentuk padat lainnya dalam farmasi.

Pirogen : zat yang dapat menyebabkan demam

Polimer Hidrofilik: Polimer yang memiliki kecenderungan kuat untuk berinteraksi dengan air dan dapat larut atau membengkak dalam larutan berair.

Protein: Molekul besar dan kompleks yang terdiri dari asam amino, yang memainkan banyak peran penting dalam tubuh, termasuk sebagai enzim, komponen struktural, dan molekul sinyal.

Purifikasi Protein: Proses pemisahan protein tertentu dari campuran kompleks untuk mempelajari fungsinya, strukturnya, atau penggunaannya dalam terapi.

Rekayasa Genetika: Manipulasi langsung gen organisme menggunakan teknik bioteknologi untuk mengubah susunan genetiknya.

Resistensi Antimikroba: Kemampuan mikroorganisme untuk menolak efek obat yang sebelumnya membunuh mereka atau menghambat pertumbuhannya.

Senyawa: Zat kimia yang terdiri dari dua atau lebih elemen yang terikat bersama.

Sistem Biologis: Jaringan kompleks komponen biologis yang berinteraksi dalam organisme atau lingkungan.

Sterilisasi : proses penghilangan semua mikroorganisme hidup yang terdapat dalam suatu benda

Terapi Gen dan Sel: Pengobatan yang melibatkan modifikasi gen atau sel untuk mengobati atau

mencegah penyakit, sering kali menargetkan penyebab mendasar kondisi tersebut.

Topikal : pemberian obat yang dilakukan dengan cara mengoleskan obat pada permukaan kulit atau mukosa

Topikal: Pemberian obat langsung ke area kulit atau membran mukosa tertentu.

Viskositas : hasil dari gaya gesekan yang terjadi antara molekul-molekul didalam fluida saat fluida tersebut mengalir

BIODATA PENULIS



Apt. Nurul Fitriani, M.Farm
Dosen Program Studi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman

Penulis lahir di Samarinda tanggal 23 Maret 1991. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Umum dan melanjutkan S2 pada Jurusan Sistem Penghantaran Obat. Penulis menekuni bidang Farmasetika dan Teknologi Farmasi.

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.

Buku-buku yang telah diterbitkan antara lain Bahan Ajar Farmakokinetika (KBM- Indonesia, 2024) dan beberapa buku kolaborasi antara lain:

1. Ilmu Meracik Obat (Teori dan Praktek) (GetPress Indonesia, 2023)
2. Farmasi Digital (Aplikasi Komputer untuk Mahasiswa Farmasi) (GetPress Indonesia, 2024)
3. Farmakognosi (GetPress Indonesia, 2024)
4. Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi (GetPress Indonesia, 2024)
5. Manajemen Pembuatan dan Pengawasan Mutu Obat dalam Industri Farmasi (GetPress Indonesia, 2024)
6. Pengembangan Sediaan Farmasi (GetPress Indonesia, 2024)
7. Teknologi Sediaan Farmasi: Sediaan Steril (GetPress Indonesia, 2024)
8. Farmasetika: Prinsip dan Aplikasi dalam Pengembangan Produk Farmasi (GetPress Indonesia, 2024)
9. Penyampaian Obat Terkendali (Ganesha Kreasi Semesta, 2024)
10. Antioksidan dan Kesehatan (Ganesha Kreasi Semesta, 2024)
11. Memahami Farmasi Klinis, Skrining Evaluasi dan Manajemen Obat (GetPress Indonesia, 2024)

BIODATA PENULIS



Apt.Linda Widyaningsih,S.Farm.,M.Si.

Dosen Program Studi D3 Farmasi
AKAFARMA Sunan Giri Ponorogo

Penulis lahir pada tanggal 25 Desember 1985 di Ponorogo. Penulis adalah dosen tetap di program studi D3 Farmasi di Akademi Analis dan Farmasi Sunan Giri Ponorogo. Penulis menyelesaikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Muhammadiyah Surakarta, sebelum melanjutkan S2 Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta. Selain itu, penulis adalah apoteker penanggungjawab di Apotek Roels dan Klinik Fauziah di Ponorogo. Ini adalah buku kelima yang ditulis oleh penulis. Semoga buku ini membantu Anda.

Email : widyaningsihlinda85@gmail.com

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.