

Penyusunan buku ini dilandasi oleh perkembangan ilmu farmasi yang sangat beragam dan pesat dewasa ini, khususnya dalam pengembangan sistem penghantaran obat atau penemuan bahan aktif baru yang berguna bagi dunia kesehatan. Hasil penelitian terkait pemanfaatan bahan alam sebagai bahan aktif pun telah banyak dipublikasikan dan melalui buku ini, penulis bertujuan untuk menyusun referensi yang ringkas dan komprehensif yang ditujukan untuk para pembaca yang tertarik pada formulasi obat-obatan yang memanfaatkan polimer dari bahan alam khususnya kitosan berikut dengan beberapa metode karakterisasinya.



PENERBIT GRANITI
Anggota IKAPI (181/JTI/2017)
Telp. 081357827429/081357827430
Email: penerbitgraniti@gmail.com
Website: penerbitgraniti.com



Biopolimer Kitosan dan Penggunaannya Dalam Formulasi Obat

Hilya Nur Imtihani, dkk.

BIOPOLIMER KITOSAN DAN PENGGUNAANNYA DALAM FORMULASI OBAT

apt. Hilya Nur Imtihani, S.Farm., M.Farm.

Dr. rer. nat. Ruri Agung Wahyuono

apt. Silfiana Nisa Permatasari, S.Farm, M.M.



BUKU REFERENSI

BIOPOLIMER KITOSAN DAN PENGGUNAANNYA DALAM FORMULASI OBAT

- apt. Hilya Nur Imtihani, S.Farm., M.Farm.
- Dr. rer. nat. Ruri Agung Wahyuono
- apt. Silfiana Nisa Permatasari, S.Farm, M.M.

BIOPOLIMER KITOSAN DAN PENGGUNAANNYA DALAM FORMULASI OBAT

Penulis

apt. Hilya Nur Imtihani, S.Farm., M.Farm.
Dr. rer. nat. Ruri Agung Wahyuono
apt. Silfiana Nisa Permatasari, S.Farm, M.M.

Editor

Nuria Reny H

Desain Sampul & Layout

Alek Subairi

Penerbit

Graniti

Anggota IKAPI (181/JTI/2017)
Perum. Kota Baru Driyorejo, Jln. Granit Kumala 1/12, Gresik 61177
website:www.penerbitgraniti.com
fb: Penerbit Graniti
ig:[@penerbit_graniti](https://www.instagram.com/penerbit_graniti)
email: penerbitgraniti@yahoo.com
telp.081357827429/081357827430

Hak cipta dilindungi undang-undang
All rights reserved

Cetakan pertama, September 2020
ISBN: 987-602-5811-73-9

.....
Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak isi buku ini dengan bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.
.....

Isi buku di luar tanggung jawab penerbit dan percetakan

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat limpahan karunia-Nya hingga penulis dapat menyelesaikan penulisan buku tentang biopolimer kitosan dan penggunaannya dalam formulasi obat. Penyusunan buku ini dilandasi oleh perkembangan ilmu farmasi yang sangat beragam dan pesat dewasa ini, khususnya dalam pengembangan sistem penghantaran obat atau penemuan bahan aktif baru yang berguna bagi dunia kesehatan. Hasil penelitian terkait pemanfaatan bahan alam sebagai bahan aktif pun telah banyak dipublikasikan dan melalui buku ini, penulis bertujuan untuk menyusun referensi yang ringkas dan komprehensif yang ditujukan untuk para pembaca yang tertarik pada formulasi obat-obatan yang memanfaatkan polimer dari bahan alam khususnya kitosan berikut dengan beberapa metode karakterisasinya.

Buku ini terbit atas pendanaan Penelitian Dosen Pemula oleh Ristekdikti tahun 2020. Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada Ristekdikti karena dengan kesempatan ini penulis bisa menerbitkan buku kolaborasi untuk yang pertama kali. Tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih pula kepada Akademi Farmasi Surabaya dan Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya atas dukungannya dan fasilitas penelitian yang diberikan sehingga penulis

dapat menyusun luaran penelitian dalam bentuk buku referensi ini. Penulis berharap agar buku ini dapat digunakan sebagai pustaka dalam pelaksanaan penelitian dan pengembangan ilmu pengetahuan terutama dalam formulasi obat berbasis bahan alam.

Surabaya, 25 Juni 2020

Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	III
DAFTAR ISI	V

BAB 1

RAGAM BIOPOLIMER DALAM DUNIA FARMASI	1
1.1 Definisi Polimer	2
1.2. Macam-Macam Biopolimer Dalam Farmasi	4

BAB 2

BIOPOLIMER KITOSAN	11
2.1 Sumber-Sumber Kitosan dari Bahan Alam	12
2.2 Proses Sintesis Kitosan	14
2.3 Modifikasi Kitosan untuk Aplikasi Dunia Farmasi	18

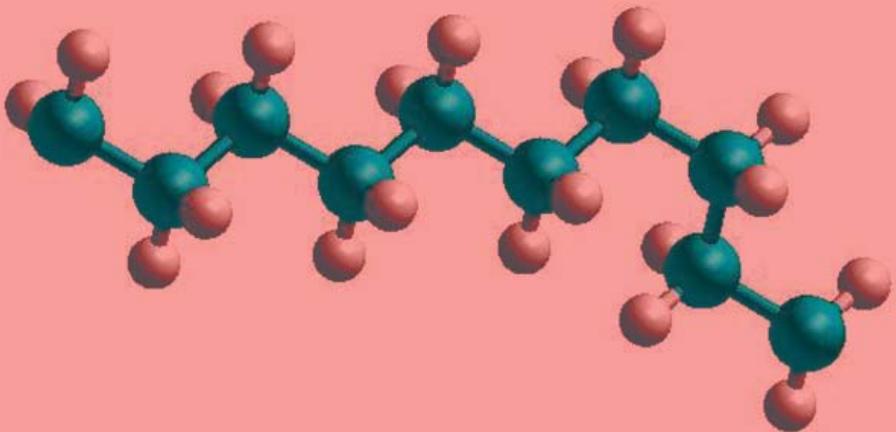
BAB 3

METODE KARAKTERISASI	21
3.1 Pengujian Sifat Fisika Kitosan	22
3.1.1 Uji Organoleptik	22
3.1.2 Uji Rendemen, Kadar Air, & Kadar Abu	22
3.1.3 Uji Mikromorfologi (SEM dan DLS)	24
3.1.4 Uji Termal (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)	27
3.1.5 Uji Sifat Permukaan (BET)	28
3.2 Pengujian Sifat Kimia Kitosan (Uji Ninhidrin & Derajat Deasetilasi) ..	31

BAB 4	
KELARUTAN DAN CARA PENINGKATAN KELARUTAN OBAT	33
4.1. Definisi Kelarutan	34
4.2. Kriteria dan Klasifikasi Kelarutan	35
4.3. Metode Peningkatan Kelarutan	36
BAB 5	
SISTEM DISPERSI PADAT	45
5.1. Definisi Sistem Dispersi Padat	47
5.2. Klasifikasi Sistem Dispersi Padat.....	49
5.3. Keuntungan dan Keterbatasan Dispersi Padat.....	52
5.4. Metode Pembuatan Sistem Dispersi Padat.....	55
5.5. Aplikasi Sistem Dispersi Padat	60
BAB 6	
SEDIAAN TABLET DISPERSI PADAT	61
6.1. Metode Pembuatan Tablet Dispersi Padat	62
6.2. Eksipien Tablet Dispersi Padat	63
6.3. Karakterisasi Tablet Dispersi Padat.....	66
DAFTAR PUSTAKA	74
INDEX.....	85

BAB 1

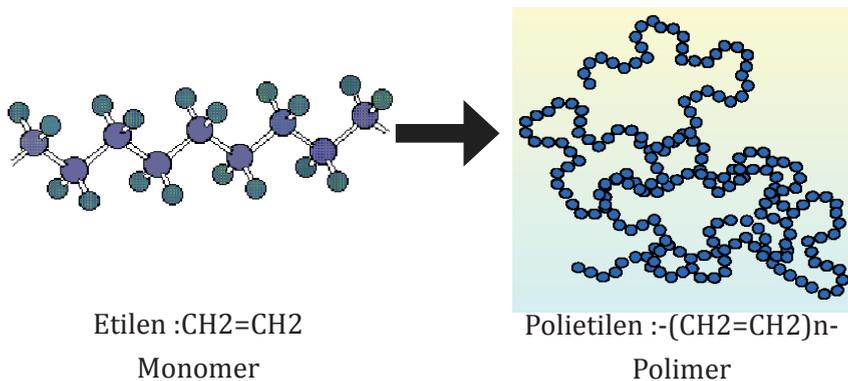
RAGAM BIOPOLIMER DALAM DUNIA FARMASI



1.1 Definisi Polimer

Polimer merupakan kata yang cukup sering dibahas di dunia farmasi. Definisi dari polimer adalah makromolekul yang terdiri dari banyak unit berulang-ulang yang memiliki tipe monomer sama atau disebut dengan homopolimer. Polimer dapat pula terdiri dari gabungan monomer dengan tipe yang berbeda atau kopolimer. Monomer sendiri adalah ikatan bersama dari banyak molekul-molekul kecil yang menyusun polimer sintetik. Proses terbentuknya polimer dari gabungan monomer-monomer disebut dengan polimerisasi.

Kata polimer sendiri berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari kata “poli” dengan arti banyak dan kata “meres” yang artinya bagian-bagian. Karena itulah polimer didefinisikan sebagai sebuah molekul besar yang berasal dari kumpulan unit-unit kimia kecil. Pada buku ini akan lebih dibahas mengenai biopolimer. Jika didefinisikan secara khusus biopolimer adalah polimer yang didapatkan dari sumber biologi bisa dari tanaman atau pun hewani. Contoh monomer dan polimer dapat dilihat pada gambar 1.1 :

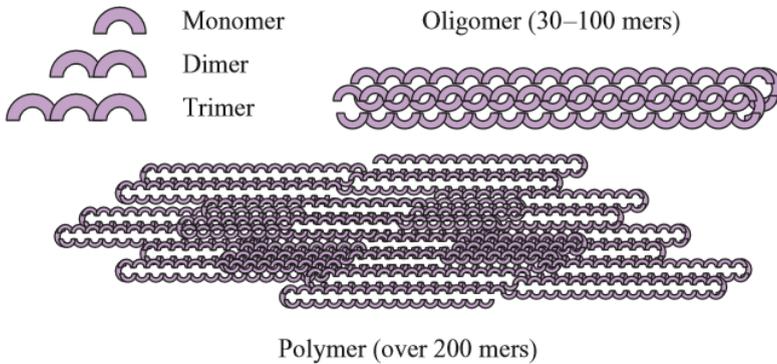


Gambar 1.1. Salah satu jenis monomer dan polimer (Hong, 2006)

Pada proses konversi atau perubahan dari monomer ke polimer dapat terjadi perpindahan elektron yang menyebabkan struktur monomer tidak benar-benar sama dengan unit yang diulang, akan tetapi keduanya memiliki atom identik yang menempati posisi serupa. Tanda 'n' pada struktur kimia polietilen di atas menandakan jumlah pengulangan dari monomer etilen untuk membentuk polimer. Hal ini disebut dengan derajat polimerisasi (DP). Polimerisasi terjadi pada monomer yang awalnya berikatan dengan monomer lain membentuk dimer dan kemudian berikatan lagi dengan monomer lain membentuk trimer dan seterusnya. Polimer yang dihasilkan dari unit/monomer yang berulang disebut juga dengan rantai polimer.

Produk polimerisasi dengan berat molekul yang rendah seperti dimer, trimer, tetramer, dan seterusnya disebut juga dengan oligomer. Oligomer seringkali memiliki sifat termal dan mekanik yang tidak baik sehingga derajat polimerisasi yang tinggi biasanya diperlukan untuk menghasilkan produk yang dapat dimanfaatkan. Contohnya seperti polistiren yang memiliki DP 7 merupakan cairan kental yang tidak banyak digunakan. Sedangkan polistiren *commercial grade* memiliki DP lebih dari 1000. Masih belum jelas batas ukuran antara oligomer dengan polimer.

Terdapat banyak modifikasi secara kimia yang diterapkan pada polimer alam untuk menghasilkan material baru dan diaplikasikan pada berbagai bidang. Contohnya adalah modifikasi polimer selulosa atau polimer alam lainnya yang digunakan pada bidang biomedis dan farmasi. Anatomi polimer dapat dilihat pada gambar 1.2 berikut:



Degree of Polymerization (DP) = Number of monomers in a chain

Gambar 1.2. Anatomi Polimer (Sinko, 2016)

1.2. Macam-Macam Biopolimer Dalam Farmasi

Biopolimer sangat banyak digunakan sebagai bahan tambahan/eksipien dalam formulasi sediaan farmasi baik polimer semi-sintetik ataupun sintetik. Biopolimer digunakan karena kemampuannya untuk mempertahankan sifat asli bahan tersebut sehingga sangat kompatibel dan sifat ini tidak didapatkan dari eksipien yang lain. Beberapa contoh biopolimer yang digunakan dalam dunia farmasi adalah sebagai berikut:

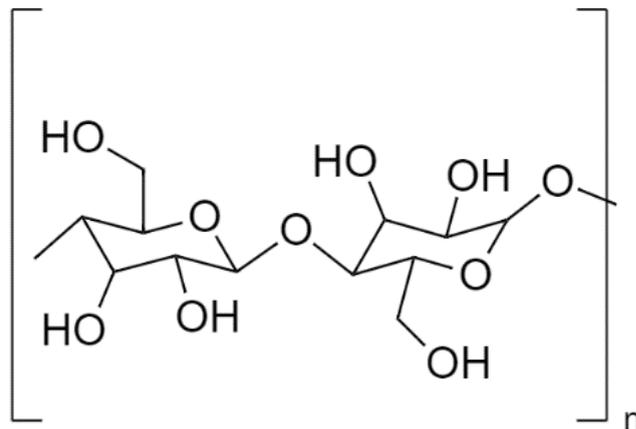
A. Selulosa

Selulosa merupakan polimer alam pertama yang sangat banyak digunakan dan bisa didapatkan dari banyak sumber. Selulosa dalam farmasi biasanya digunakan sebagai pengisi sediaan padat contohnya seperti tablet. Selain itu tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah akan membutuhkan bahan pengikat dan salah satu yang bisa digunakan yaitu turunan selulosa seperti *Carboxymethylcellulose* (CMC) dan *Hydroxymethylpropylcellulose* (HPMC). Selulosa merupakan polimer yang tidak larut dalam air, sedangkan turunannya

seperti CMC dan HPMC larut di dalam air dan dapat diaplikasikan di berbagai bentuk sediaan farmasi.

Metilselulosa dan HPMC memiliki sifat *thermogelling* di dalam air. Artinya pada saat suhu larutan naik, maka gugus hidrofob dari polimer ini akan mengalami agregasi yang menyebabkan larutan polimer akan tampak keruh dan berawan (*cloudy*). Suhu *cloud point* dari metilselulosa adalah sekitar 50°C. HPMC yang memiliki kelarutan lebih baik di dalam air, memiliki suhu *cloud point* yang lebih tinggi dari metilselulosa yaitu antara 60°C-85°C.

Selain sebagai pengisi dan pengikat, HPMC juga biasa digunakan sebagai *sub-coating* dari tablet yang artinya sebagai bahan tambahan bahan penyalut tablet yang berada diantara bahan penyalut utama dan bahan aktifnya. Biasanya bahan untuk *sub-coating* ini adalah polimer yang larut air seperti HPMC ini. *Sub-coating* diperlukan untuk mencegah migrasi dan *mixing* dari bahan aktif atau bahan tambahan menuju bahan penyalut utama sehingga perlu dibatasi dengan diberi *sub-coating*. Fenomena migrasi ini dapat berakibat pada gaya mekanis, gaya adesif, dan pelepasan obat dari lapisan penyalut. Struktur kimia selulosa ditunjukkan pada gambar 1.3 berikut ini:

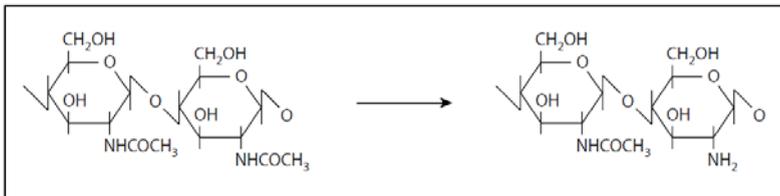


Gambar 1.3. Struktur Kimia Selulosa

B. Kitosan

Kitosan adalah polimer kationik yang dapat berikatan kuat dengan muatan anionik seperti glikoprotein pada lapisan mukosa. Kitosan dapat dimanfaatkan sebagai *gelling agent* pada sediaan hidrogel atau sediaan gel. Selain itu kitosan dapat sebagai *adhesive agent* yang dapat digunakan pada sediaan mukoadesif. Fungsi lain kitosan juga sebagai pembawa pada proses pembuatan nanopartikel yang sangat kompatibel dengan berbagai macam bahan aktif, sebagai eksipien tablet, disintegran dan penyalut tablet. Selain itu kitosan juga memiliki fungsi sebagai antimikroba dan antikolesterol dan sampai sekarang masih terus dikembangkan pada berbagai macam penelitian karena fungsinya yang sangat banyak.

Kitosan dapat disintesis secara alami dari cangkang hewan seperti udang, kepiting, bekicot atau pun dari beberapa jamur. Kitosan adalah turunan dari kitin yang melalui proses deasetilasi. Kitosan juga merupakan polimer alam kedua terbanyak setelah selulosa. *Repeating units* dari kitin dan kitosan ditunjukkan pada gambar 1.4 di bawah ini :

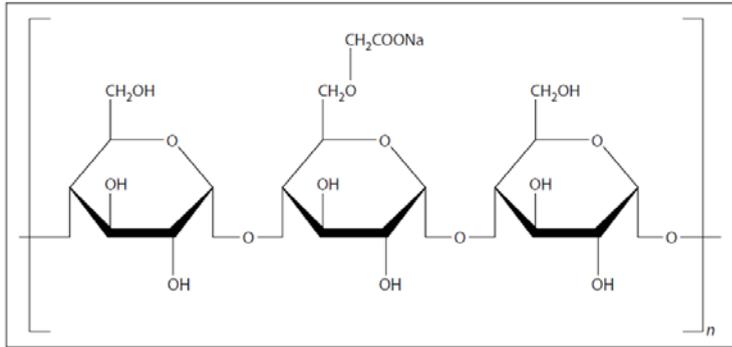


Gambar 1.4. *Repeating units* dari kitin dan kitosan (Labarre, 2011)

C. Starch

Tablet harus terdisintegrasi dalam air dan cairan lambung dengan cepat agar dapat terdisolusi dan terabsorpsi oleh tubuh. Oleh karena itu *disintegrating agent* sangatlah dibutuhkan dalam formulasi tablet. *Pre-gelatinised starch* atau *starch* yang

dimodifikasi secara kimia seperti *sodium starch glycolate* dapat digunakan sebagai *disintegrating agent*. *Sodium starch glycolate* adalah garam sodium dari *carboxymethyl ether* dari *starch*. Berat molekul dari merek dagang ini biasanya pada rentang 500.000 – 11.000.000 g/mol. Bahan ini tidak larut dalam air dan beberapa pelarut lainnya. Struktur kimianya bisa dilihat pada gambar 1.5 di bawah ini :



Gambar 1.5. Struktur kimia umum dari *sodium starch glycolate* (Labarre, 2011)

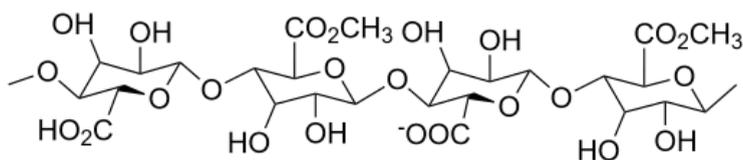
D. Pektin

Pektin merupakan polimer yang digunakan sebagai polimer *drug conjugates* dan penyalut untuk obat yang ditujukan pecah di usus. Hal ini dikarenakan pektin akan terdegradasi ketika berada di usus oleh flora normal yang ada di usus. Hal ini menunjukkan bahwa pelepasan obat di usus dapat dimaksimalkan jika gum yang bersifat hidrofob dimodifikasi secara kimia maupun fisika menggunakan polimer hidrofob yang sederhana seperti pektin.

Pektin juga diketahui berfungsi sebagai *suspending agent* dan *thickening agent* serta pada penelitian tertentu diketahui dapat mengurangi tingkat kolesterol pada darah dan dapat digunakan untuk terapi gangguan saluran cerna.

Pektin didapatkan dari buah-buahan hijau yang sudah mengalami pematangan, seperti kulit lemon dan kulit jeruk. Protopektin adalah prekursor pektin yang tidak larut air dan bisa didapatkan pada beberapa buah-buahan yang dapat berubah menjadi asam pektinat dan lalu menjadi pektin. Komponen utama dari pektin adalah D-asam galaktonat yang merupakan bagian teresterifikasi pada metilasi.

Dilihat dari komponen metoxilnya, pektin dibagi menjadi dua yaitu metoxil tinggi dan metoxil rendah. Metoxil tinggi (*high methoxyl*) mengalami esterifikasi sebanyak 50% atau lebih. Sedangkan metoxil rendah (*low methoxyl*) mengalami proses esterifikasi sebanyak kurang dari 50%. Pektin dapat membentuk gel pada suatu larutan jika berada pada kondisi tertentu. Struktur kimia pektin dapat dilihat pada gambar 1.6 di bawah ini :



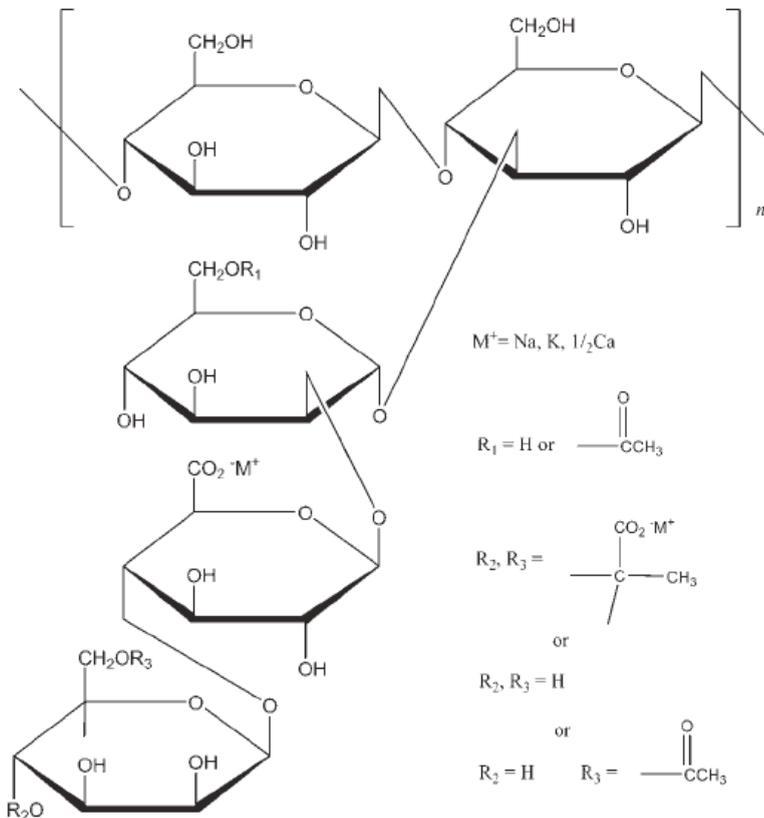
Gambar 1.6. Struktur Kimia Pektin

E. Xanthan Gum

Xanthan gum merupakan bahan tambahan yang bisa ditemukan di formulasi obat seperti suspensi oral Cefnidir dan tablet Nitazoxanide. Xanthan gum juga biasanya digunakan dalam larutan atau suspensi sebagai pengental atau *thickening agent*. Hal ini dikarenakan strukturnya yang rigid/rapat dan larutan yang dihasilkan memiliki stabilitas yang baik pada rentang pH yang luas. Xanthan gum dengan konsentrasi tinggi dapat menahan aliran dalam larutannya karena ikatan hidrogen

yang berlebih pada struktur helix. Xanthan gum termasuk jenis rheology *shear-thinning* atau penipisan viskositas karena pengaruh pergeseran. Hal ini merupakan sifat kritis pada proses produksi makanan, produk farmasi, dan kosmetik.

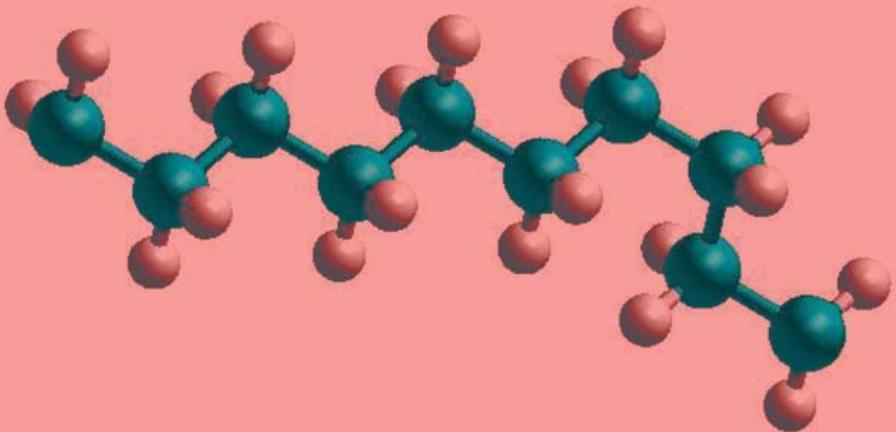
Sistem penghantaran per-rektal dari morfin dapat dikontrol menggunakan siklodekstrin sebagai *penetration enhancer* dan xanthan sebagai *swelling hydrogel*. Kombinasi ini dapat menghasilkan level morfin dalam plasma yang stabil dan dapat meningkatkan bioavailabilitas rektal. Struktur kimia xanthan gum dapat dilihat dalam gambar 1.7 di bawah ini :



Gambar 1.7. Struktur Kimia Xanthan Gum (Rowe, *et.al.*, 2009)

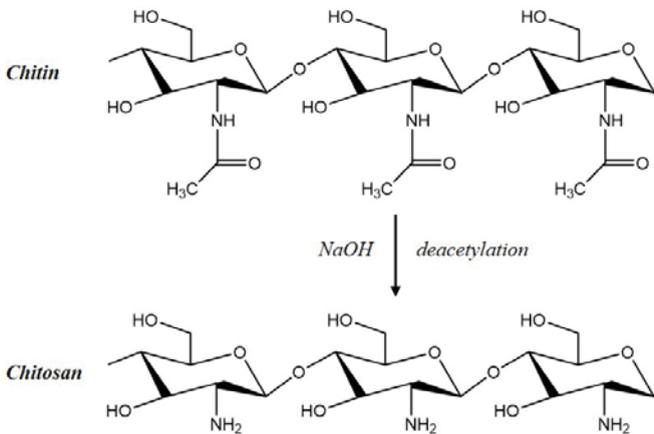
BAB 2

BIOPOLIMER KITOSAN



2.1 Sumber-Sumber Kitosan dari Bahan Alam

Akhir-akhir ini pemanfaatan biopolimer fungsional untuk sistem penghantaran obat berkembang pesat. Di antara berbagai biopolimer, kitosan telah diteliti dan dieksploitasi secara intensif. Kitosan merupakan polisakarida linier yang memiliki gugus amino dan hidroksil reaktif yang mampu mengikat berbagai ion logam transisi. Kitosan sebagian besar berasal dari kitin yaitu, biopolimer polisakarida alami yang terdiri dari unit [$\beta(1-4)$ linked N-aseti-2-amino-2-deoksi-D-glukosa] yang kemudian melalui proses deasetilasi enzimatik atau kimiawi (lihat Gambar 2.1).



Gambar 2.1. Struktur kimia kitin dan hasil deasetilasinya menjadi kitosan.

Kitin merupakan molekul penyusun utama cangkang krustasea, kutikula serangga, dan komponen dinding sel jamur dan alga (Gambar 2.2). Karenanya, terdapat sumber kitosan yang melimpah di alam. Meskipun demikian, proses deasetilasi jarang dilakukan sampai diperoleh 100% derajat deasetilasi, dan oleh karena itu, rantai polimer kitosan umumnya digambarkan sebagai struktur polimerik yang terdiri dari $\beta(1-4)$ -2-acetamido-D-glukosa (unit asetilasi) dan residu $\beta(1-4)$ -2-amino-D-glukosamin (unit deasetilasi). Pada tahap

awal eksploitasi, kitosan yang diturunkan dari kitin menunjukkan setidaknya 60% residu D-glukosamin dalam rantai polimer. Sampai saat ini, derajat deasetilasi kitosan sebagian besar melebihi 80%.

Seperti disebutkan di atas, sintesis kitosan telah dilakukan dengan memanfaatkan biomassa, yaitu cangkang krustasea dan miselia jamur sebagai sumber kitin. Kitin merupakan komponen yang melekat pada cangkang krustasea bersama dengan kalsium karbonat sebagai komponen anorganik utama sementara kitin juga disimpan di dinding sel jamur. Kandungan kitin pada basis kering berbagai krustasea dan jamur dirangkum dalam Tabel 1.



Gambar 2.2. Ilustrasi sumber-sumber biomassa untuk sintesis kitosan dari (a) limbah cangkang kerang, (b) limbah kulit udang atau lobster, dan (c) miselium jamur.

Tabel 2.1. Jumlah kandungan kitin pada basis kering dari berbagai limbah cangkang krustasea dan miselium jamur.

Cangkang Krustasea		Miselium Jamur	
Sumber	% Kitin	Sumber	% Kitin
Crab (<i>Collinectes sapidus</i>)	13.5	<i>Aspergillus niger</i>	42.0
Crab (<i>Chionoecetes opilio</i>)	26.6	<i>Aspergillus phoenicis</i>	23.7

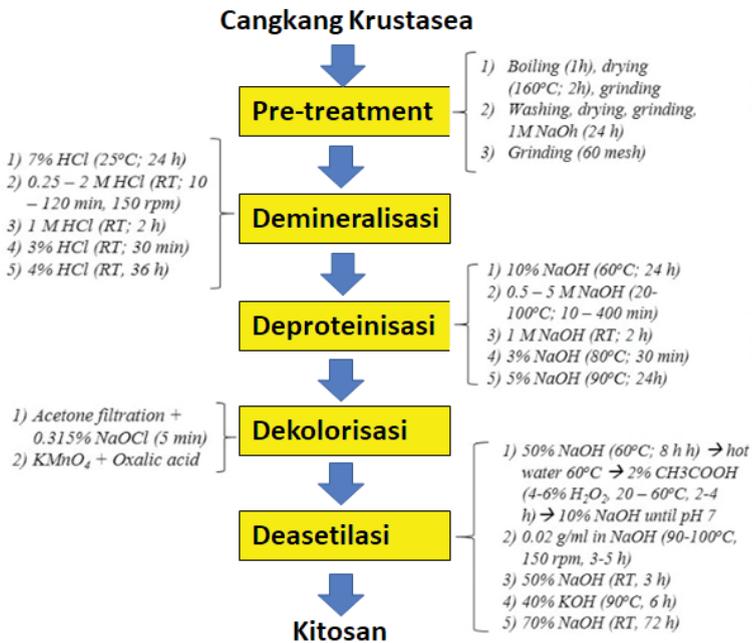
Shrimp (<i>Pandalus borealis</i>)	17.0	<i>Mucor rouxii</i>	9.4
Shrimp (<i>Crangon crangon</i>)	17.8	<i>Neurospora crassa</i>	8.0 – 11.9
Shrimp (<i>Penaeus monodon</i>)	40.4	<i>Penicilium chrysogenum</i>	19.5 – 42.0
Crawfish (<i>Procambarus clarkia</i>)	13.2	<i>Trichoderma viridis</i>	12.0 – 22.0
Krill (<i>Euphausia superba</i>)	24.0	<i>Blastomyces dermatidis</i>	13.0
Prawn	33.0	<i>Histoplasma capsulatum</i>	25.8 – 26.4
		<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	11.0

Pada prinsipnya, kedua biomassa menawarkan beberapa keuntungan sekaligus kerugian. Di satu sisi, rute sintesis kitosan yang dibuat dari cangkang krustasea sudah mapan. Namun, kekurangan dari penggunaan sumber-sumber ini adalah pasokan musiman, penggunaan jumlah besar senyawa alkali dan asam, pemrosesan pada temperatur tinggi dan proses sintesis yang lama menyebabkan biaya sintesis yang tinggi, serta berat molekul hasil polimer yang tinggi serta pengotor protein yang merusak aplikasi biomedisnya. Di sisi lain, jalur sintesis kitosan dari jamur belum ditingkatkan terutama karena rendahnya kandungan kitin dari berbagai jamur. Meskipun demikian, banyak manfaat menggunakan jamur sebagai sumber produksi kitosan karena tingkat deasetilasi yang lebih tinggi, pasokan biomassa jamur yang lebih tinggi, dan berat molekul sedang hingga rendah yang menguntungkan untuk aplikasi biomedis.

2.2 Proses Sintesis Kitosan

Rute sintesis kitosan dari cangkang krustasea yang telah dikembangkan dan digunakan secara ekstensif terdiri dari empat langkah yaitu (i) proses penghilangan mineral (demineralisasi), proses penghilangan protein (deproteinisasi), penghilangan warna, dan proses deasetilasi. Dalam banyak kasus, terdapat proses *pre-treatment* yang dilakukan dengan pencucian, perebusan, pengeringan dan penggilingan untuk menghilangkan zat organik terlarut, protein dan memecah struktur kristal kitin. Demineralisasi dimaksudkan untuk menghilangkan kalsium karbonat, penyusun anorganik utama dari cangkang krustasea. Umumnya, asam klorida encer digunakan untuk demineralisasi serta menghindari hidrolisis kitin. Selanjutnya,

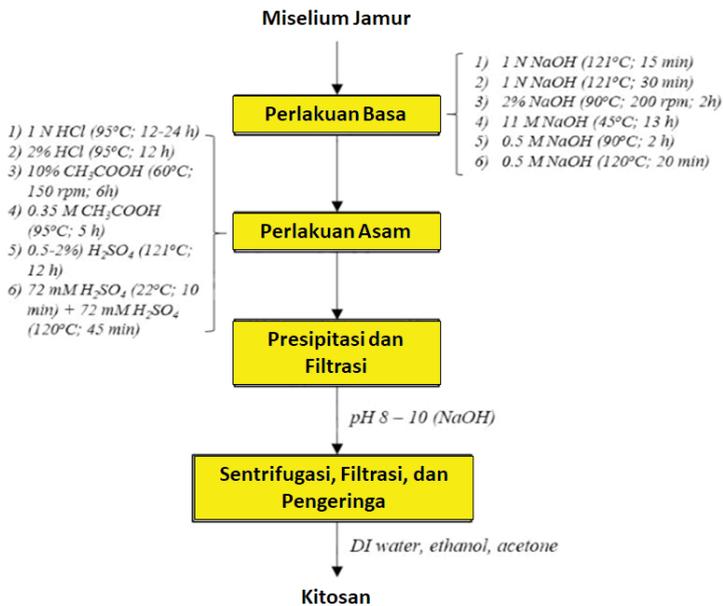
pemberian senyawa alkali misalnya dengan menggunakan natrium hidroksida (NaOH) atau kalium hidroksida (KOH) dilakukan untuk menghilangkan protein (deproteinisasi) dan deasetilasi kitin secara bersamaan (deasetilasi). Selain itu, langkah penghilangan warna ditambahkan, misalnya menggunakan KMnO_4 dan asam oksalat atau menggunakan NaOCl. Adapun langkah demi langkah termasuk pemilihan perlakuan di setiap langkah untuk sintesis kitosan dari krustasea dirangkum pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Skema representasi sintesis kitosan menggunakan cangkang krustasea yang meliputi tahapan pre-treatment, demineralisasi, deproteinisasi, dekolorisasi, dan deasetilasi. (Sumber: Data diolah)

Untuk produksi kitosan dari miselia jamur, rute sintesis menjadi berbeda dari rute yang telah dikembangkan untuk produksi kitosan dari cangkang krustasea. Meskipun proses sintesis kitosan dari miselia jamur belum diindustrialisasi, protokol sintesis asli dan modifikasi yang dikembangkan oleh Synowiecki telah banyak

digunakan. Protokol sintesis ini melibatkan proses ekstraksi dua langkah, yaitu perlakuan basa dan asam seperti yang digambarkan pada Gambar 2.4. Perlakuan basa dilakukan untuk melarutkan protein, lipid, dan karbohidrat lain yang larut dalam alkali menggunakan larutan basa, misalnya NaOH, dan sisa dinding sel yang mengandung kitosan disimpan sebagai bahan yang tidak larut dalam basa. Bahan ini selanjutnya mengalami perlakuan asam, misalnya dengan menggunakan asam asetat, untuk melarutkan bahan yang larut dalam asam asetat dan untuk memisahkan bahan yang tersisa di dinding sel, termasuk bahan yang tidak dapat larut alkali dan bahan yang tidak larut dalam alkali dan asam. Bahan yang larut dalam asam asetat kaya akan kitosan dan pengendapan dengan titrasi dasar hingga pH 9 -10 memungkinkan ekstraksi kitosan jamur. Terakhir, pencucian dengan aseton dan etanol dilakukan untuk menghilangkan sisa-sisa dan kotoran lainnya.



Gambar 2.4. Skema representasi sintesis kitosan menggunakan miselia jamur yang meliputi tahapan perlakuan basa, perlakuan asam, presipitasi dan filtrasi, serta sentrifugasi-pencucian-pengeringan. (Sumber: Data diolah)

Sebagai informasi tambahan bahwa proses/rute sintesis akan mempengaruhi struktur kitosan serta karakteristik fisika dan kimianya sekalipun menggunakan bahan baku yang sama. Gambaran korelasi antara sumber kitosan/kitin, proses/rute sintesis, serta karakteristik kitosan yang dihasilkan terangkum dalam Tabel 2 berikut.

Tabel 2. 2 Ringkasan karakteristik fisikokimia kitosan yang disintesis dari berbagai sumber biomassa dan berbagai rute sintesis.

Sumber	Rute Sintesis	Karakteristik
Cangkang kepiting	Pre—treatment, 1% NaOH (DP), 5% HCl (DM), 50% NaOH (DA)	S: 30 m ² /g Vp: 2.6 – 4.6 10 ⁻⁷ m ³ /g Porositas: 0.35 – 0.49
Cangkang udang	Pre-treatment, 1 M NaOH (24 h), 1 M HCl, 1 M NaOH, KMnO ₄ , Oxalic acid, 50% NaOH	DD ~ 89%
Cangkang udang	Pre-treatment, 0.25 – 2 M HCl (120 min), 0.5 M NaOH (400 min, 100°C), 0.315% NaOCl (10 min), 50% NaOH (90°C, 5 h)	DD ~80%
Cangkang udang	7% HCl (RT, 4 h), 10% NaOH (60°C, 24 h), 50% NaOH (60°C, 8 h),	-
Cangkang udang air payau	Pre-treatment, 1.2 N NaOH (75°C, 2.5 h), 0.7 N HCl (RT, 15 min), acetone (10 min) + 0.32% NaOCl (15 min), 50% NaOH (15 min, 121°C)	MW 4.5 – 5.7 x 10 ⁵ Da DD ~ 67 – 74%
Absidia coerulea	1 N NaOH (121°C, 30 min), 2% HCl (95°C, 12h)	11% Ekstraksi DD ~ 92%
Penicillium chrysogenum	0.1 M NaOH (95°C, 1.5h); 1 M CH ₃ COOH (45°C, 1.5h)	5.7% Ekstraksi

Rhizops oryzae TISTR 3189	1 M NaOH (121°C, 20 min)	14% Ekstraksi DD ~ 90% Viskositas 3.1 – 6.2 cP MW ~ 0.3 – 1.9 x 10 ⁵ Da
Basidiomycetes (Agaricus sp, Pleurotus sp, and Ganoderma sp.)	1 M NaOH (121°C, 25 min)	DD ~ 82%

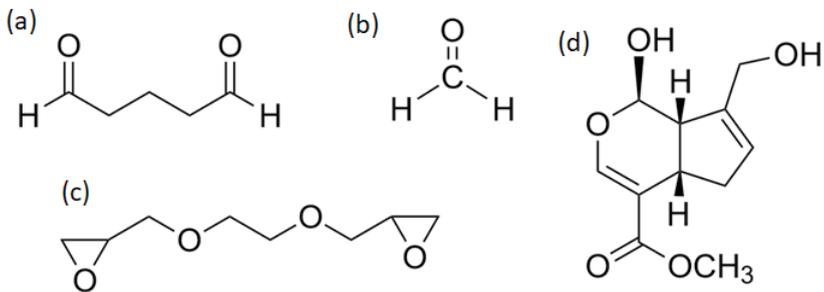
2.3 Modifikasi Kitosan untuk Aplikasi Dunia Farmasi

Perlu dicatat bahwa sifat fisik kitosan berbeda dengan kitin yang merupakan struktur induknya. Kitin sangat hidrofobik, tidak larut dalam air dan sebagian besar pelarut organik, tetapi dapat larut dalam heksafluoroisopropanol, heksafluoroaseton, kloroalkohol dalam konjugasi dengan larutan asam mineral berair dan dimetilasetamida yang mengandung litium klorida 5%. Menariknya, kitosan dapat larut dalam asam encer seperti asam asetat, dan asam format. Sifat biologis kitosan juga menjanjikan karena kitosan bersifat biokompatibel sebagai polimer alami yang dapat terurai secara hayati, aman dan tidak beracun, mampu mengikat sel mamalia dan mikroba secara agresif, antitumor, antikolesteremik, fungistatik, spermisida. Karena sifat kimia, fisik dan biologi yang menguntungkan, kitosan saat ini telah digunakan dalam imobilisasi enzim, dalam pengolahan air limbah, sebagai bahan tambahan makanan dan anti-kolesterolemik, untuk penyembuhan luka, dan dalam sistem pengiriman obat.

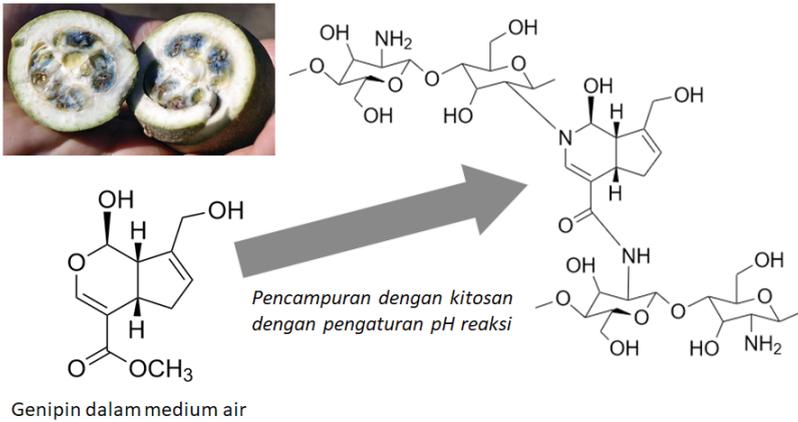
Dalam aplikasinya di dunia farmasi, khususnya untuk sistem penghantaran obat (*drug delivery system*), kitosan dapat digunakan sebagai nanopartikel dan partikel mikrosferis untuk pelepasan obat terkendali (*controlled drug release*), misalnya obat antikanker, anti epilepsi, antihipertensi. Selain itu, sangat jamak ditemui bahwa kitosan dikomposisikan dengan polimer biokompatibel dan *biodegradable* lainnya untuk membentuk hidrogel kitosan

yang menunjukkan pelepasan obat terkendali yang menjanjikan dengan menyesuaikan parameter kimia dan fisik. Salah satu strategi modifikasi kitosan dengan polimer lainnya adalah dengan reaksi *cross-linking* menggunakan senyawa/agen *cross-linker* baik secara kimia, fotoreaksi, maupun secara fisika. Dalam bab ini, pembahasan akan difokuskan pada reaksi *cross-linking secara kimia*.

Senyawa *cross-linker* yang dapat digunakan untuk memodifikasi kitosan setidaknya memiliki dua grup fungsional yang reaktif sedemikian hingga pembentukan ikatan antara dua rantai polimer dapat terjadi. Hingga kini, material *cross-linker* yang banyak digunakan untuk preparasi hidrogel kitosan adalah di-aldehydes, ethylene glycol di-glycidyl ether (EGDE), dan genipin (Gambar 2.5). Dari *cross-linker* beberapa tersebut, reaksi kitosan dengan aldehida banyak diteliti karena aldehida dapat membentuk ikatan kovalen imine dengan grup amino pada rantai polimer kitosan. Reaksi ini pun dapat terjadi dalam media air tanpa penambahan molekul lain sehingga hasil *cross-linking* memiliki biokompatibilitas yang baik. Namun demikian, kelemahan penggunaan di-aldehyde adalah toksisitasnya yang cukup tinggi. Sebagai contoh, glutaraldehyde dengan jumlah yang sangat kecil masih memiliki sitotoksitas yang tinggi apalagi bila reaksi *cross-linking* menyisakan residu reaksi.



Gambar 2.5. Senyawa yang dapat digunakan untuk *cross-linker* meliputi (a) Glutaraldehyde, (b) Formaldehyde, (c) Ethylene Glycol Di-glycidyl Ether, dan (d) Genipin.

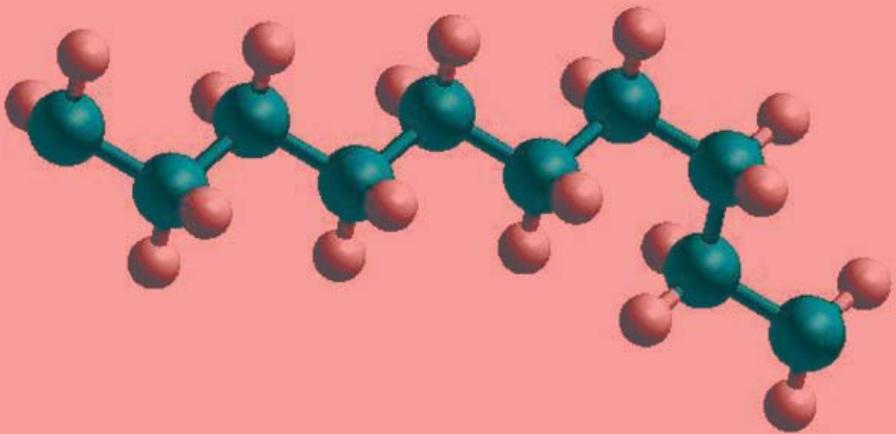


Gambar 2.6. Reaksi *cross-linking* antara genipin dengan kitosan dalam medium air (diadopsi dari Muzarelli dkk, 2015). Inset gambar merupakan kenampakan visual buah Genipa.

Untuk memperoleh kitosan yang tidak mudah larut khususnya untuk kebutuhan pelepasan obat terkendali (*controllable drug release*) dan aplikasi farmasetika, genipin menjadi salah satu agen *cross-linker* alami yang dapat diekstrak dari geniposida yaitu iridoid glukosida yang diekstrak dari buah Genipa (Gambar 2.6). Struktur kimia genipin dapat berikatan dengan jaringan biologis dan biopolimer lainnya utamanya yang memiliki gugus amino, seperti gelatin dan juga termasuk kitosan. Meskipun demikian, laju reaksi *cross-linking* dengan genipin tergolong lambat. Adapun biokompatibilitas dan kemampuan terdekomposisi secara biologis genipin-kitosan hidrogel menunjukkan karakteristik yang sesuai untuk pemakaian secara klinis. Pengaruh *cross-linking* genipin terhadap kitosan hidrogel terhadap adhesi selular dan viabilitasnya telah diteliti dimana kombinasi kitosan/genipin tidak menimbulkan efek sitotoksitas serta meningkatkan adhesi sel dan viabilitasnya terhadap permukaan hidrogel. Genipin-kitosan hidrogel pun menunjukkan sifat anti-inflamasi dan anti-angiogenesis yang sangat signifikan.

BAB 3

METODE KARAKTERISASI



Sebagai material biopolimer, kitosan memiliki karakteristik fisika, kimia dan biologi yang sangat beragam. Hal ini tentu karena metode sintesis dan sumber biomassa yang digunakan berbeda-beda. Dalam konsep pengembangan material, proses yang berbeda akan mempengaruhi struktur dan sifatnya. Oleh karena itu, dalam pengaplikasiannya di dunia Farmasi karakterisasi kitosan secara detil perlu dilakukan untuk mengidentifikasi apakah karakteristik kitosan yang dihasilkan sesuai dengan spesifikasi material yang dibutuhkan.

3.1 Pengujian Sifat Fisika Kitosan

3.1.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik merupakan pengujian yang didasarkan pada proses penginderaan (*sensory*). Oleh karena sifat pengujiannya yang subjektif dan kualitatif, prosedur uji organoleptik material di atur dalam SNI 01-2346-2006. Pun demikian dengan uji organoleptik kitosan, penilaian menggunakan alat indera ini meliputi kenampakan, warna, bau, dan konsistensi/tekstur. Hal-hal yang perlu diperhatikan saat uji organoleptic meliputi temperatur ruangan pengujian, ukuran sediaan (sampel), kode sampel dan jumlah sediaan.

3.1.2 Uji Rendemen, Kadar Air, & Kadar Abu

Karakteristik Fisika berikutnya adalah nilai rendemen, kadar air dan kadar abu. Rendemen (*yield*) dihitung dari nisbah antara massa bersih kitosan terhadap massa biomassa kering yang digunakan untuk sintesis. Rumusan matematis ditunjukkan sebagai berikut:

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{massa bersih kitosan kering (kg)}}{\text{massa biomassa kering (kg)}} \times 100\%$$

Kadar air dalam kitosan juga penting untuk dikarakterisasi. Kitosan merupakan biopolimer yang bersifat hidrofilik sehingga dapat dengan mudah menyerap molekul-molekul air di udara di sekitarnya. Adapun, kadar air yang terkandung dalam sediaan

kitosan merupakan molekul-molekul H₂O yang terikat pada gugus hidroksil melalui ikatan hidrogen, gugus asetil dan gugus amina. Oleh sebab itu, kadar air dalam kitosan dipengaruhi oleh kelembaban relatif udara di sekitar tempat penyimpanan kitosan.

Untuk menentukan kadar air dalam kitosan, prosedur yang jamak dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Timbang sediaan kitosan sebanyak W₁ gram dan letakkan ke dalam cawan petri/porselen yang telah terlebih dahulu diketahui massanya (W₂).
2. Masukkan cawan petri/porselen ke dalam oven dan set temperatur pada rentang 100 - 105°C selama minimum 12 jam hingga sediaan kitosan benar-benar kering.
3. Pindahkan cawan petri/porselen ke dalam desikator hingga dingin. Tujuan diletakkan di dalam desikator adalah agar kitosan tidak menyerap molekul air di udara sehingga menimbulkan bias pengukuran.
4. Timbang cawan petri/porselen dengan kitosan di dalamnya sehingga diperoleh massa W₃. Kadar air pada kitosan dihitung dengan formulasi berikut:

$$\text{Kadar air (\%)} = \frac{W_3 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Karakteristik berikutnya adalah kadar abu yang mengindikasikan adanya material anorganik yang terkandung di dalam sumber biomassa yang digunakan untuk sintesis. Kadar abu juga dapat dikatakan sebagai indikator keberhasilan proses demineralisasi sehingga ikut menentukan juga mutu kitosan. Kadar abu dapat dijadikan parameter mutu kitosan, karena semakin rendah nilai kadar abu, maka tingkat kemurnian kitosan semakin tinggi, dan sebaliknya. Prosedur pengujian kadar abu pada kitosan adalah sebagai berikut:

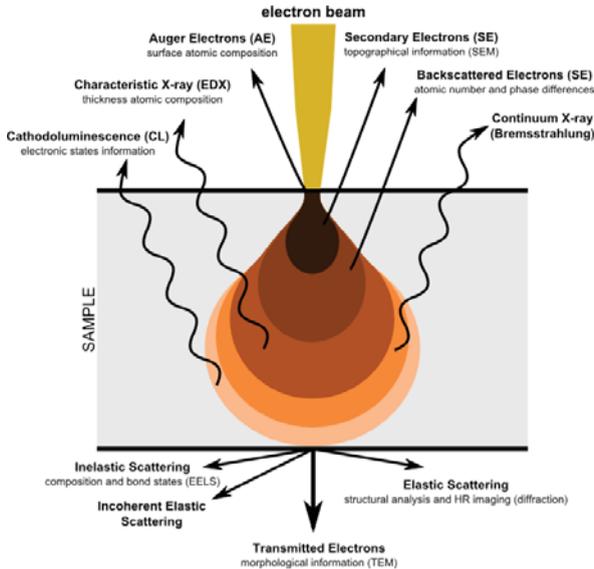
1. Sampel kitosan ditimbang dan diletakkan dalam cawan porselen untuk kemudian dimasukkan ke dalam furnace untuk proses pengabuan.

2. Temperatur furnace untuk pengabuan diatur dalam dua tahap yaitu kenaikan perlahan hingga mencapai 400°C dan selanjutnya temperatur dinaikkan hingga 600°C.
3. Setelah abu terbentuk, temperatur furnace diturunkan perlahan dan cawan porselen disimpan dalam desikator untuk menghindari kontaminasi dan molekul air dalam udara yang dapat terserap oleh abu. Kadar abu dihitung dengan rumusan:

$$\text{Kadar abu (\%)} = \frac{\text{massa abu (g)}}{\text{massa sampel (g)}} \times 100\%$$

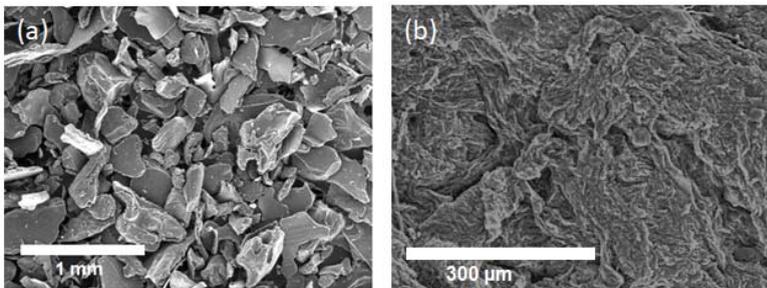
3.1.3 Uji Mikromorfologi (SEM dan DLS)

Mikromorfologi kitosan dapat dievaluasi secara mikroskopi dengan menggunakan *scanning electron microscope* (SEM). Prinsip kerja SEM secara sederhana dijelaskan sebagai berikut: Spesimen dibombardir oleh berkas elektron yang konvergen dan berbagai jenis sinyal yang dipancarkan dari area uji dimana berkas elektron tersebut menimpa dipindai.



Gambar 3.1. Volume kedalaman interaksi berkas-berkas elektron dengan material yang diamati menggunakan SEM serta pantulan elektron dan sinyal emisi foton akibat interaksi elektron/permukaan material

SEM dapat dioperasikan dalam beberapa mode berbeda. Setiap mode didasarkan pada jenis sinyal tertentu seperti diilustrasikan pada Gambar 3.1. Pilihan mode operasi tergantung pada properti sampel dan jenis fitur yang ingin diselidiki. Beberapa mode yang umum adalah elektron sekunder (*secondary electron, SE*), elektron hamburan balik (*back scattered electron, BSE*), difraksi hamburan balik elektron (EBSD), sinar-X, elektron yang ditransmisikan, konduktivitas yang diinduksi berkas elektron, dan luminesens katoda. Elektron sekunder yang dipancarkan dari daerah permukaan dapat dibangkitkan dengan dua cara, baik oleh elektron primer yang datang atau oleh elektron hamburan balik saat meninggalkan permukaan. Resolusi dalam mode operasi SE dapat mencapai 1 - 10 nm. Sementara, mode BSE memiliki resolusi mikroskopi dalam rentang 20-100 nm. Sebagai contoh, berikut adalah contoh hasil SEM dari sampel kitosan yang disintesis dari bahan limbah kulit udang dan miselium jamur (Gambar 3.2)



Gambar 3.2. Hasil visualisasi SEM mode SE dari sampel kitosan yang disintesis dari (a) kulit udang dan (b) miselium jamur.

Dari hasil visualisasi morfologi menggunakan SEM, terdapat beberapa aspek yang dapat dianalisis. Bentuk serta

ukuran partikel dan/atau agregat dapat dievaluasi secara statistik sehingga diperoleh distribusi ukuran partikel/agregat. Seperti pada Gambar 2a, kitosan dari limbah kulit udang berbentuk lempengan/fraktal dengan ukuran yang tidak seragam dan dalam orde makro. Sementara, kitosan dari miselium jamur berbentuk lamelar atau juga serat. Dalam kasus ini, kitosan dari limbah kulit udang dapat dianalisis secara statistik menggunakan teknik pengolahan citra (*image processing*) sehingga diperoleh distribusi ukuran partikel. Ukuran partikel yang semakin kecil dapat berkorelasi dengan luas permukaan aktif sampel kitosan. Hal lain yang dapat dievaluasi adalah struktur permukaan dimana permukaan yang padat/rapat atau berpori dapat diidentifikasi dari gambar SEM dan dapat dikorelasikan dengan mekanisme adsorpsi senyawa lain ke permukaan kitosan.

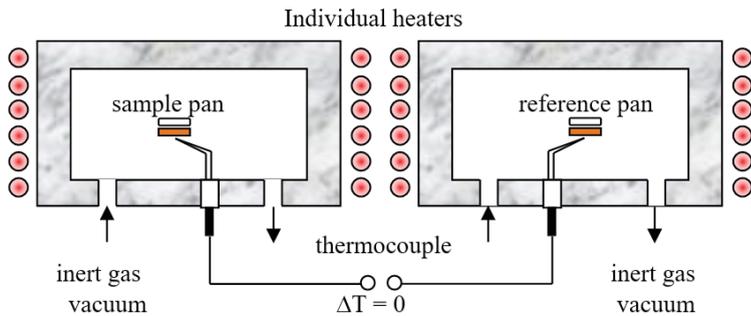
Untuk kitosan dengan ukuran nano atau nanopartikel kitosan, karakterisasi ukuran kitosan dapat menggunakan teknik *dynamic light scattering* (DLS) yang secara komersial kerap kali disebut *particle size analyzer* (PSA). Pengukuran distribusi ukuran partikel didasarkan pada gerak Brown dari partikel yang terlarut dalam medium cair. Tumbukan nanopartikel dengan molekul-molekul zat pelarut menyebabkan adanya transfer energi dan partikel akan terus bergerak. Transfer energi yang kurang lebih konstan ini akan memiliki efek yang besar terhadap partikel berukuran kecil. Dengan demikian, partikel berukuran lebih kecil akan bergerak dengan kecepatan tinggi dibandingkan partikel dengan kecepatan yang besar. Hubungan antara kecepatan partikel terhadap ukuran partikel ditunjukkan dalam persamaan Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_H} \times 100\%$$

dengan D adalah koefisien difusi translasional (m^2/s), k_B adalah konstanta Boltzmann (m^2kg/Ks^2), T adalah temperatur (K), η adalah viskositas, dan R_H adalah radius hidrodinamik.

3.1.4 Uji Termal (*Thermogravimetric Analysis*)

Dalam beberapa aplikasinya, kitosan maupun derivatifnya perlu untuk diuji stabilitas termalnya. Pengujian stabilitas termal kitosan dapat dilakukan menggunakan uji TGA (*thermogravimetric analysis*). TGA adalah teknik dimana perubahan massa suatu zat diukur sebagai fungsi temperatur atau waktu sementara zat tersebut dalam kondisi lingkungan yang terkendali. Sebagian massa zat menghilang jika zat tersebut mengandung fraksi yang mudah menguap. Konsep singkat TGA adalah sebagai berikut: TGA mengukur massa sampel saat dipanaskan atau didinginkan dalam tungku. TGA terdiri dari cawan sampel yang diletakkan di atas timbangan yang presisi (Gambar 3.3). Cawan tersebut berada di dalam tungku dan dipanaskan atau didinginkan selama percobaan. Perubahan massa sampel dipantau selama percobaan dimana sejumlah gas inert mengontrol kondisi lingkungan sampel.



Gambar 3.3. Skema alat pengujian dekomposisi termal sediaan menggunakan *thermogravimetric analysis*.

Kinetika degradasi termal kitosan dapat dievaluasi dari data TG menggunakan metode Ozawa-Flynn-Wall (OFW). Reaksi degradasi termal dari padatan polimer secara umum direpresentasikan sebagai:
 $A_{\text{solid}} \rightarrow B_{\text{solid}} + C_{\text{gas}}$ dimana A_{solid} adalah material mula-mula, serta

B_{solid} dan C_{gas} merupakan berbagai produk hasil dekomposisi. Derajat dekomposisi dapat dihitung sebagai berikut:

$$X = \frac{W_o - W_T}{W_o - W_f}$$

dengan X adalah derajat dekomposisi, W_t , W_o dan W_f berturut-turut adalah massa sampel aktual, massa sampel mula-mula, dan massa sampel akhir. Adapun, model kinetika proses dekomposisi dapat diekspresikan sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = kf(x)$$

dimana dX/dt adalah laju dekomposisi, $f(X)$ adalah fungsi dari derajat dekomposisi yang bergantung pada mekanisme dekomposisinya. Nilai k merupakan konstanta laju dekomposisi yang dapat diekspresikan seperti persamaan Arrhenius:

$$k = A \exp\left(-\frac{E}{RT}\right)$$

dimana A adalah factor frekuensi (s^{-1}), E adalah energi aktivasi (J/mol), R adalah konstanta gas (8.314 J/mol/K), dan T adalah temperature (K). Dengan menyelesaikan kalkulus integral dari persamaan-persamaan di atas, formula OFW diperoleh sebagai berikut:

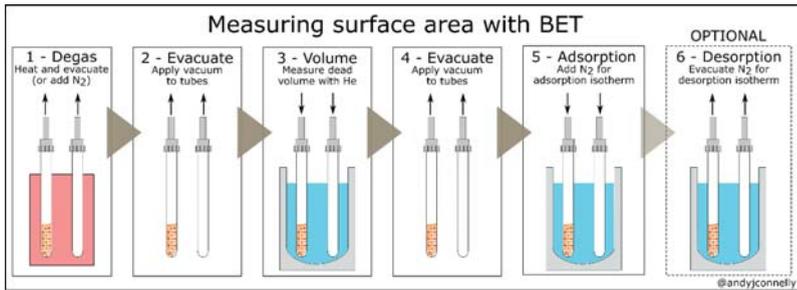
$$\log B = \frac{A E}{f(x) R} - 2.315 \frac{0.4567E}{RT}$$

dengan B adalah laju perubahan temperatur, dT/dt .

3.1.5 Uji Sifat Permukaan (BET)

Analisis BET (Brunauer-Emmett-Teller) memberikan evaluasi luas permukaan kitosan dengan adsorpsi multilayer nitrogen yang diukur sebagai fungsi tekanan relatif. Luas permukaan (m^2g^{-1}) merupakan parameter penting yang berhubungan dengan permukaan katalis. Luas permukaan total merupakan kriteria penting bagi katalis padat untuk

menentukan jumlah luas permukaan aktif yang terkait dengan aktivitas katalis. Secara teknis, pengukuran luas permukaan menggunakan BET diilustrasikan pada Gambar 3.4.



Gambar 3.4. Mekanisme pengukuran luas permukaan aktif menggunakan metode BET yang meliputi 6 tahapan hingga pada mekanisme adsorpsi dan desorpsi N_2 pada permukaan sampel.

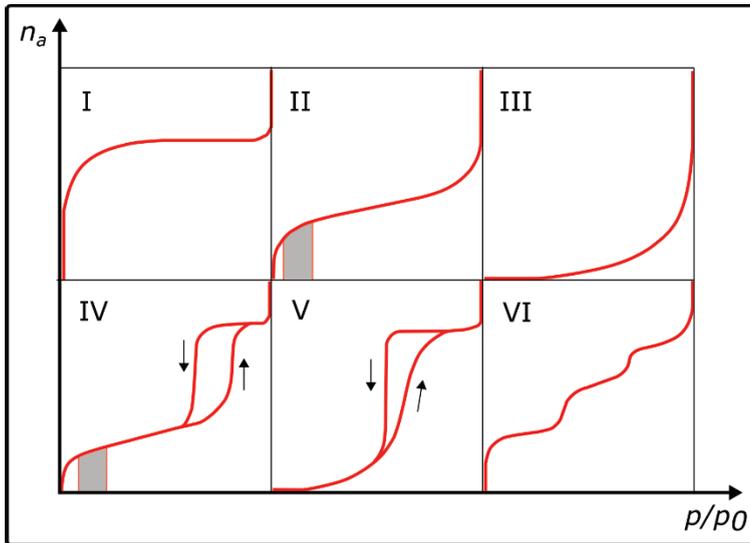
Secara fisika, pengukuran luas permukaan menggunakan teknik adsorpsi fisik melalui prinsip gaya van der Waals. Keseimbangan isoterm dapat diplot sebagai fungsi dari volume yang teradsorpsi ke tekanan raltive p/p_0 , yaitu p adalah tekanan, p_0 adalah tekanan jenuh pada suhu tertentu. Model teoretis untuk keseimbangan isoterm BET diberikan sebagai berikut:

$$\frac{V}{V_M} = \frac{cp}{[p_0 - p] \left[1 + (c - 1) \frac{p}{p_0} \right]}$$

dengan V_M adalah volume lapisan tunggal (*monolayer*), c adalah konstanta panas teradsorpsi dan likuifaksi. Persamaan di atas berlaku untuk $p/p_0 < 0,3$. Pada rentang tekanan relatif yang lebih tinggi, kondensasi terjadi dalam pori-pori mikro dan pori-pori mesopori hingga p/p_0 mendekati 1. Adapun N_2 banyak

digunakan dalam pengukuran sebagai adsorbat. Persamaan di atas dapat dimodifikasi menjadi p/p_0 vs $p/[V \cdot (p - p_0)]$ dimana setidaknya V_M dan luas permukaan (S_g) dapat ditentukan:

$$\frac{p}{V(p_0 - p)} = \frac{1}{V_M c} + \frac{(c - 1) p}{V_M c p_0}$$



Gambar 3.5. Berbagai tipe kurva adsorpsi isothermal menurut klasifikasi IUPAC.

Kurva isoterm yang diperoleh dari adsorpsi fisik dapat menggambarkan jenis porositas suatu sampel. Brunauer mendefinisikan lima jenis kurva isoterm pada Gambar 3.5. Untuk kitosan, banyak dijumpai kurva isotermal tipe I yang mengindikasikan struktur mikropori, dan kurva isotermal tipe IV yang mengindikasikan struktur mesopori.

3.2 Pengujian Sifat Kimia Kitosan (Uji Ninhidrin & Derajat Deasetilasi)

Uji Ninhidrin dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya asam amino pada suatu zat yang diuji. Prinsip dari uji ini adalah interaksi antaraninhidrin dengan asam amino bebas. Asam amino bebas memiliki gugus -NH_2 yang tidak digunakan untuk membentuk ikatan peptid dengan asam amino lain. Adanya asam amino bebas pada uji ninhidrin ditunjukkan dengan pembentukan warna biru sampel.

Derajat deasetilasi (DD) dapat ditentukan dengan menggunakan spektroskopi FTIR dan mengevaluasi spektrum pada rentang frekuensi $1000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Nilai DD dapat diestimasi menggunakan dua pendekatan:

1. Baseline oleh Domzy dan Roberts

$$DD = 100 - \left[\left(\frac{A_{1655}}{A_{3450}} \right) \times \frac{100}{1,33} \right]$$

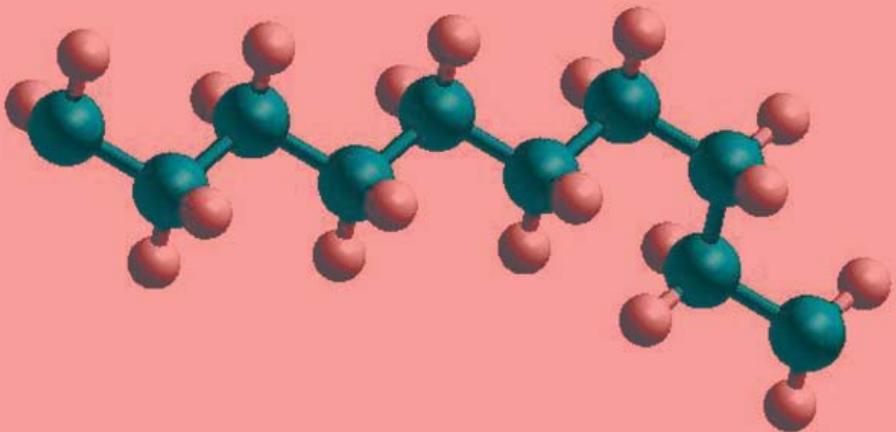
2. Baseline oleh Baxter dkk diperkirakan menurut persamaan Baxter:

$$DD = 100 - \left[\left(\frac{A_{1655}}{A_{3450}} \right) \times 155 \right]$$

dimana A_{1655} adalah absorbansi pada 1655 cm^{-1} yang dikaitkan dengan pita amida-I dan A_{3450} adalah absorbansi pada 3450 cm^{-1} yang ditetapkan pada pita hidroksil.

BAB 4

KELARUTAN DAN CARA PENINGKATAN KELARUTAN OBAT



4.1. Definisi Kelarutan

Istilah kelarutan sangatlah banyak digunakan dalam proses pembuatan sediaan farmasi maupun di bidang penelitian yang lain. Kelarutan adalah sifat dari zat kimia padat, cair atau gas yang terlarut dalam pelarut padat, cair atau gas sehingga membentuk larutan yang homogen (satu fasa) dari zat terlarut (*solute*) di dalam pelarut (*solvent*). Definisi kelarutan juga terbagi menjadi kelarutan secara kuantitatif dan kualitatif. Secara kuantitatif kelarutan adalah sejumlah miligram (mg) tertentu partikel *solute* yang diperlukan untuk menghasilkan suatu larutan yang jenuh. Lalu secara kualitatif, kelarutan adalah dua fase atau lebih zat yang tercampur dan menghasilkan larutan yang homogen.

Kelarutan dari suatu zat sangat bergantung pada pelarutnya serta suhu dan juga tekanan pada saat proses melarutkan. Tingkat kelarutan dari suatu zat dalam pelarut diukur sebagai konsentrasi jenuhnya (*saturation*) yang artinya penambahan suatu *solute* tidak akan membuat konsentrasi dalam larutan meningkat. Secara umum pelarut merupakan suatu cairan/likuid dalam bentuk tunggal maupun campuran.

IUPAC mengartikan kelarutan sebagai komposisi secara analitik atau terukur dari larutan jenuh yang dinyatakan sebagai sejumlah tertentu *solute* di dalam sejumlah tertentu *solvent*. Kelarutan dapat dinyatakan dalam beberapa satuan konsentrasi seperti molalitas, fraksi mol, rasio mol, dan sebagainya. Penerapan kelarutan dalam lingkup yang luas dari berbagai macam sudut pandang juga menyatakan kelarutan dalam satuan massa ($\text{g solute/kg solvent}$ dan g/100 mL).

Kelarutan terjadi pada kesetimbangan yang dinamis, yang artinya bahwa kelarutan dihasilkan dari penggabungan fase secara simultan dan berlawanan yang batasnya ditandai dengan pengendapan. Kesetimbangan kelarutan terjadi ketika proses

disolusi dan penggabungan fase berada pada kecepatan yang konstan. Pada kondisi tertentu kesetimbangan kelarutan dapat melampaui batas yang menghasilkan larutan lewat jenuh (*supersaturated*) yang metastabil.

4.2. Kriteria dan Klasifikasi Kelarutan

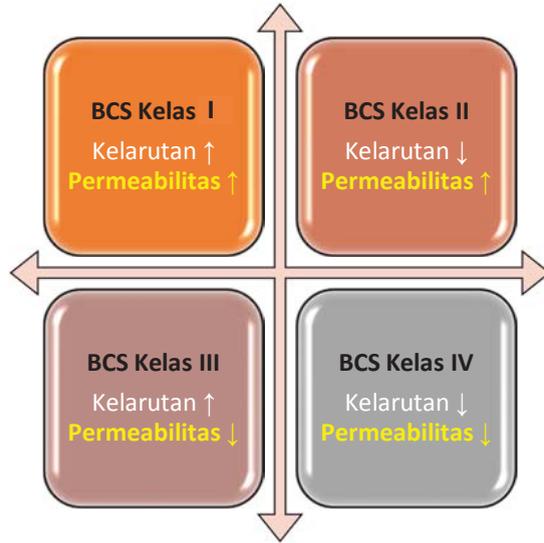
Menurut Farmakope Indonesia, ada beberapa kriteria kelarutan yang disajikan pada tabel 3 di bawah ini :

Tabel 4.1 Kriteria Kelarutan

Istilah Kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

Terdapat panduan untuk memprediksi penyerapan obat dalam usus yaitu menggunakan *Biopharmaceutics Classification Sistem* (BCS) yang digagas oleh U.S. *Food and Drug Administration* pada pertengahan tahun 1990an. Panduan tersebut berpatokan pada kelarutan dan permeabilitas obat di dalam usus. Obat yang diperkirakan sangat larut dalam air adalah jika dapat larut pada media larutan dengan volume 250 ml atau kurang pada pH 1-7,5. Estimasi volume tersebut didapatkan dari penelitian mengenai administrasi obat pada sukarelawan yang menggunakan air dengan volume tersebut untuk meminum obat tersebut. Berdasarkan panduan BCS obat dibagi menjadi empat kelas yaitu : BCS Kelas I- kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, BCS Kelas II- kelarutan

rendah dan permeabilitas tinggi, BCS Kelas III- kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah, dan BCS Kelas IV- kelarutan rendah dan permeabilitas rendah. Penggolongan BCS tersebut dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



Gambar 4.1. Sistem Klasifikasi Biofarmasetika

4.3. Metode Peningkatan Kelarutan

Sebelum mengetahui beberapa cara dalam meningkatkan kelarutan, terlebih dahulu harus diketahui bahwa ada beberapa hal yang menyebabkan bahan obat memiliki kelarutan yang buruk. Yang pertama bahwa bahan aktif tersebut memiliki lima atau lebih atom karbon di dalam senyawanya. Kedua, nilai log P yang menunjukkan angka 2 atau lebih, dan yang ketiga karena berat molekul dari senyawa tersebut lebih dari 500 Daltons.

Selanjutnya, teknik peningkatan kelarutan terbagi menjadi beberapa metode seperti modifikasi fisik, modifikasi kimia, pembentukan misel, dan lain sebagainya. Modifikasi tersebut akan dibahas lebih lanjut pada penjelasan di bawah ini :

A. Modifikasi Fisik

1. Dispersi Padat

Teknik peningkatan kelarutan yang pertama adalah dibuat dalam bentuk dispersi padat. Konsep dispersi padat pertama kali digagas oleh Sekiguchi dan Obi yang meneliti kemampuan disolusi dari campuran eutektik Sulfonamida dan pembawa yang larut air pada awal tahun 1960an. Dispersi padat adalah teknik farmasi untuk meningkatkan disolusi, absorpsi, dan efektifitas terapi dari obat dalam suatu sediaan.

Definisi dari dispersi padat adalah suatu campuran yang terdiri dari minimal dua komponen yaitu satu komponen obat yang sukar larut air (hidrofob) dan satu lagi komponen pembawa yang larut air (hidrofil). Pembawa hidrofil yang umum digunakan pada pembuatan sistem dispersi padat adalah poli vinil pirolidon (PVP), poli etilen glikol (PEG) dan Plasdon. Surfaktan seperti tween dan juga *sodium lauryl sulphate* (SLS) juga biasanya terkandung dalam sistem dispersi padat. Beberapa bahan aktif yang dapat ditingkatkan kelarutannya dengan menjadikannya sistem dispersi padat adalah Celecoxib, Halofantrine dan Ritonavir. Pembawa yang digunakan dalam pembuatan sistem dispersi padat ini juga bervariasi komponen dan perbandingannya. Ada beberapa metode yang digunakan dalam proses pembuatan sistem dispersi padat, antara lain akan dijelaskan di bawah ini :

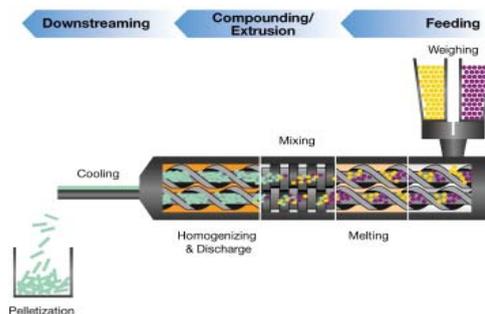
a. *Solvent Evaporation Method* (Metode Penguapan Pelarut)

Konsep dalam metode ini adalah melarutkan bahan aktif dan pembawanya masing-masing ke dalam pelarut yang sesuai lalu dicampur dan campuran larutan tersebut diuapkan pada keadaan vakum sampai menghasilkan padatan. Konsep ini pertama kali digagas oleh Tachibana dan Nakamura. Penelitian membuktikan bahwa β -karoten yang sangat lipofil dapat dijadikan dispersi padat dengan pembawa povidon. Bahan aktif lain yang telah dibuat

menjadi sistem dispersi padat dengan metode penguapan pelarut adalah meloksikam, naproxen, dan nimesulid . Metode penguapan pelarut ini sangat tepat untuk bahan aktif yang tidak stabil pada proses suhu tinggi karena pada pembuatan sistem dispersi padat ini dilakukan dengan suhu rendah untuk menguapkan pelarut organiknya. Akan tetapi metode ini juga memiliki kekurangan antara lain membutuhkan preparasi dengan biaya tinggi, kesulitan dalam penguapan pelarut, kemungkinan efek ketidakstabilan obat pada pelarut, pemilihan pelarut yang mudah menguap dan kesulitan pada proses pembentukan kristalnya.

b. *Hot Melt Extrusion* (HME)

Metode ini pada dasarnya sama dengan *fusion method*. Yang membedakannya adalah proses *mixing* yang intens dilakukan dengan menggunakan *extruder*. Geseran yang besar pada proses HME ini akan menghasilkan panas yang tidak tepat apabila metode ini diterapkan pada bahan aktif yang sensitive terhadap suhu tinggi. Akan tetapi dibandingkan dengan *fusion method*, metode HME ini tepat bila digunakan untuk produksi skala besar karena produksinya berlangsung berkelanjutan (*continuous*). Skema proses pembuatan sistem dispersi padat dengan metode HME terdapat pada gambar 4.2 di bawah ini :



Gambar 4.2. Proses *Hot Melt Extrusion* (thermofisher.com)

2. Pengecilan Ukuran Partikel

Kelarutan obat secara intrinsik berhubungan dengan ukuran partikel karena semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan partikel tersebut akan semakin besar. Luas area yang semakin besar akan memperluas interaksi pelarut dengan partikel zat terlarut yang dapat meningkatkan kelarutannya. Metode pengecilan ukuran partikel yang biasa dilakukan dengan cara *comminution* seperti penggerusan, pemotongan dan dengan cara *spray drying* memerlukan tekanan mekanis untuk disagregasi zat aktif tersebut. Pengecilan ukuran partikel dapat meningkatkan kelarutan dengan cara yang efisien, reproduisibel, dan ekonomis. Akan tetapi gaya mekanik yang terus menerus seperti *comminution* dapat menyebabkan degradasi pada bahan aktifnya. *Thermal stress* pada *comminution* dan *spray drying* juga dapat terjadi dan harus menjadi perhatian pada bahan aktif yang memiliki sensitivitas terhadap panas.

Selain dengan cara *comminution* dan *spray drying* terdapat pula teknik konvensional yang lain untuk memperkecil ukuran partikel yaitu mikronisasi. Mikronisasi dapat meningkatkan kecepatan disolusi bahan aktif dengan meningkatkan luas permukaan namun tidak merubah kesetimbangan kelarutan dari bahan aktif tersebut. Sehingga metode ini tidak tepat untuk bahan aktif dengan dosis tinggi karena tidak merubah kelarutan jenuh dari obat tersebut.

3. Kokristalisasi

Dalam proses peningkatan sifat kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas suatu obat, teknik rekayasa kokristalisasi yang merupakan interaksi obat dengan eksipien koformer telah banyak dikembangkan. Kokristal merupakan komponen molekul netral yang ada dalam senyawa kristalin dengan rasio stoikiometri tertentu. Satu komponen molekul terdiri dari bahan aktif dan senyawa kedua yang disebut sebagai *co-crystal former*

atau koformer. Koformer adalah molekul yang membentuk kompleks padatan dengan API (*Active Pharmaceutical Ingridients*) untuk menghasilkan bentuk kokristal. Koformer dapat berupa cairan atau padatan. Pemilihan koformer yang memperhatikan bentuk, fraksi molar dan momen dipol yang menyerupai API akan meningkatkan keberhasilan dalam pembentukan kokristal. Kriteria pemilihan koformer untuk produksi obat adalah non toksik dan aman digunakan atau memiliki status *Generally Recognized As Safe* (GRAS).

Mayoritas dasar strategi desain kokristal adalah ikatan hidrogen. Salah satu dari tujuan utama penelitian kokristal adalah untuk meningkatkan kelarutan senyawa yang sukar larut yang termasuk dalam BCS kelas II dan IV. Teknik kristalisasi ini dapat memodifikasi sifat fisikokimia dari API sehingga aktivitas intrinsik molekul obat yang baik dapat dipertahankan. Sebuah penelitian mengenai kokristalisasi asiklovir telah dilakukan dengan koformer asam suksinat menggunakan metode penguapan pelarut dengan tiga pelarut yang berbeda yaitu etanol, asam asetat glasial, dan HCl 0,1N. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa asiklovir yang berada pada BCS kelas II dapat meningkat disolusinya dibandingkan dengan asiklovir murni dan campuran fisiknya dengan menggunakan pelarut etanol dan asam asetat glasial. Sedangkan penggunaan pelarut HCl 0,1N menunjukkan disolusi yang menurun dibandingkan dengan asiklovir murni dan campuran fisiknya.

Strategi atau metode dalam pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan cara penguapan dan pendinginan (pada berbagai suhu dan kecepatan), *grinding*/penggilingan (dengan atau tanpa bantuan cairan), sonikasi, *slurry*, dan pelelehan. Terdapat juga beberapa metode non-tradisional seperti *spray drying*, *twin-screw extrusion* dan *supercritical fluids*. Semua metode tersebut telah dibuktikan dengan proses yang berskala.

4. Modifikasi Habit Kristal

Modifikasi habit kristal dibagi menjadi dua yaitu polimorf dan pseudopolimorf. Penjelasan dari masing-masing bentuk modifikasi ini adalah sebagai berikut :

a. Polimorf

Polimorf didefinisikan sebagai bentuk kristal dari suatu senyawa yang memiliki lebih dari satu macam bentuk kristal. Polimorf dalam senyawa farmasi dibagi menjadi dua bentuk yaitu Enantiotrop dan Monotrop. Enantiotrop adalah bentuk habit kristal dari polimer yang bisa berubah ke bentuk yang lain, sedangkan Monotrop adalah bentuk habit kristal yang tidak bisa kembali ke bentuk awalnya.

Senyawa amorf memiliki energi hidrasi yang lebih besar daripada senyawa kristalin. Oleh karena itu senyawa amorf memiliki kelarutan yang lebih baik dibanding dengan senyawa kristalin. Keadaan metastabil adalah keadaan diantara bentuk amorf dan kristalin dari suatu senyawa. Sehingga kelarutan dari senyawa/*solute* dalam dunia farmasi diurutkan sebagai berikut : Amorf > Metastabil > Kristalin.

b. Pseudopolimorf

Sebelum memasuki definisi pseudopolimorf, terlebih dahulu harus diketahui definisi dari solvat dan hidrat. Solvat adalah suatu bahan aktif obat bentuk kristalin yang dilarutkan dalam pelarut selain air, sedangkan hidrat adalah bahan aktif obat bentuk kristalin yang dilarutkan dalam air.

Adanya solvat dan hidrat ini dalam bentuk kristalin yang berbeda-beda disebut dengan pseudopolimorf.

Pada umumnya hidrat telah bereaksi dengan air dan

memiliki energi yang kecil untuk memecah kristal, sehingga menunjukkan kelarutan yang lebih kecil dibandingkan dengan bentuk anhidratnya. Contohnya adalah obat antidiabetes seperti Glibenklamid yang dilarutkan dalam pelarut organik seperti pentana dan toluena (solvat) yang memiliki kelarutan lebih tinggi dibanding dengan polimorf hidrat.

B. Modifikasi Kimia

1. Perubahan pH

Bentuk sediaan obat diserap oleh tubuh dalam bentuk tak terionisasi. Di lain hal beberapa obat tidak larut dalam cairan GIT (lambung, usus besar dan usus kecil), sedangkan kelarutan adalah kriteria utama pada proses penyerapan obat. Usaha untuk meningkatkan kelarutan obat tersebut salah satunya adalah dengan memodifikasi pH dari obat. Obat yang memiliki pH tinggi akan terlarut pada cairan lambung, sedangkan obat dengan pH rendah akan larut pada cairan usus.

2. Penggunaan Buffer

Pengenceran cairan GIT dapat menimbulkan efek pada kelarutan obat. Pengenceran cairan GIT tersebut dapat menyebabkan obat mengalami pengendapan dan kelarutan obat dapat berkurang. Permasalahan ini dapat diatasi dengan penggunaan cairan dapar dimana berfungsi untuk mempertahankan pH GIT meskipun terjadi pengenceran, sehingga kelarutan obat dapat terjaga.

3. Pembentukan senyawa kompleks

Pembentukan senyawa kompleks (*complexation*) adalah gabungan antara dua atau lebih molekul untuk membentuk gabungan yang tidak menghasilkan suatu kesatuan ikatan

(*bonding*). Pada umumnya pembentukan senyawa kompleks ini menggunakan gaya yang lemah seperti gaya London, ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofob. Senyawa kompleks sendiri memiliki dua tipe yaitu :

a. *Stacking complexes*

Proses yang merupakan pembuatan kompleks antara dua bagian dengan bantuan dari interaksi π - π contohnya pada cafein yang membentuk kompleks dengan neurotoksin [1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin] yang menyebabkan kondisi seperti Parkinson.

b. *Inclusion complexes* (Kompleks Inklusi)

Proses yang merupakan pembentukan kompleks dengan penggabungan molekul non-polar dalam rongga dari molekul yang lain. Proses ini tidak menggunakan gaya ataupun ikatan untuk penggabungannya, sehingga pembentukan senyawa kompleks ini disebut juga dengan *no-bond complexes*. Siklodekstrin (siklik oligosakarida diperoleh dari degradasi enzimatis dari *starch*) dapat langsung menghasilkan kompleks inklusi tanpa penggabungan dengan molekul lain.

C. Metode Pembentukan Misel

1. Proses Pembentukan Cairan Super Kritis (*Supercritical Fluid/SCF*)

Metode ini merupakan metode baru dalam pembentukan partikel dengan ukuran nano untuk memperkecil ukuran partikel dan meningkatkan kelarutan dari suatu bahan aktif. *Supercritical fluid* (SCF) adalah cairan yang memiliki suhu dan tekanan lebih besar dari suhu kritis (T_c) dan tekanan kritisnya (T_p) yang menyebabkan memiliki sifat seperti cairan dan sekaligus gas. Pada saat mendekati suhu kritisnya, SCF sangat mudah untuk terkompresi yang menyebabkan sedikit

perubahan pada tekanan sehingga membuat massa jenis dan sifat aliran massa zat cair tersebut ikut berubah yang menghasilkan kekuatan pada pelarut. Ketika partikel bahan obat terlarut dalam SCF maka akan terjadi rekristalisasi yang akan memperkecil ukuran partikel dari bahan obat. Proses SCF ini dapat menghasilkan suspensi nanopartikel dengan rentang diameter yaitu 5-2000 nm.

Beberapa metode yang dapat digunakan untuk menghasilkan SCF ini adalah *precipitation with compressed antisolvent process* (PCA), *solution enhanced dispersion by SCF* (SEDS), *supercritical antisolvent process* (SAS), *rapid expansion of supercritical solutions* (RESS), *gas anti solvent recrystallization* (GAS), dan *aerosol supercritical extraction system* (ASES).

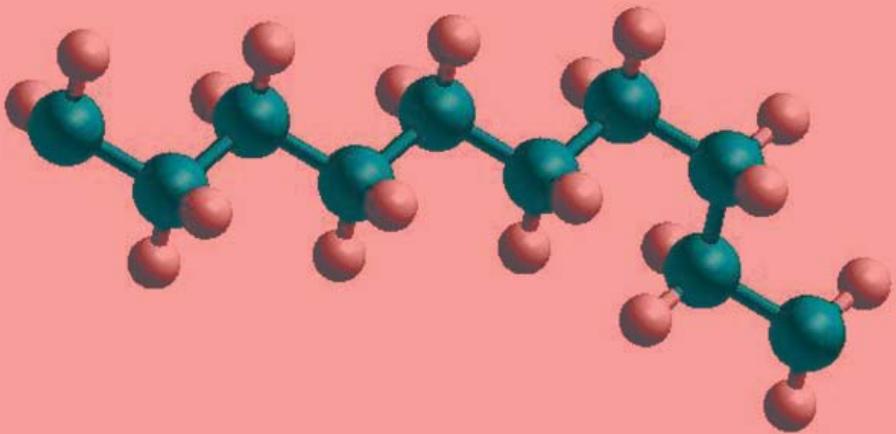
2. Hidrotropi

Hidrotropi adalah proses peningkatan kelarutan dengan penambahan sejumlah besar *solute*/zat terlarut kedua yang menyebabkan peningkatan kelarutan pada *solute* yang pertama. Senyawa agen hidrotropi adalah dari golongan garam organik ionik, yang terdiri dari garam alkali metal dari beberapa asam organik. Zat tambahan atau garam pada pelarut yang dapat meningkatkan kelarutan *solute* disebut dengan proses “*salt in*” sedangkan yang dapat menurunkan kelarutannya disebut dengan proses “*salt out*”.

Hidrotropi dibuat untuk meningkatkan kelarutan zat dalam air karena penambahan zat tambahan. Mekanisme peningkatan kelarutannya dengan pembentukan senyawa kompleks antara agen hidrotropi seperti natrium benzoate, natrium asetat, natrium alginate, urea dan obat-obat tidak larut air.

BAB 5

SISTEM DISPERSI PADAT



Banyaknya penelitian tentang penemuan dan perkembangan obat baru, mengharuskan kita untuk selalu berinovasi dalam menemukan formulasi dengan rute pengobatan yang tepat sehingga dapat memberikan efek terapi yang tepat. Ada berbagai faktor yang perlu diperhatikan untuk menjadikan obat tersebut dalam formulasi sediaan yang tepat. Arah perkembangan formulasi obatnya adalah apakah obat tersebut memiliki sifat hidrofilik atau hidrofobik, karena obat harus memiliki efek yang diharapkan sesuai dengan kandungan obat tersebut. Hal terpenting dalam proses obat mencapai target adalah Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi (ADME).

Fokus tinjauan ini adalah pada formulasi obat oral yang harus melewati saluran gastrointestinal, obat yang terabsorpsi pada saluran gastrointestinal akan masuk dalam pembuluh darah dan didistribusikan ke seluruh tubuh, obat akan dimetabolisme di hati, dimana sejumlah obat akan dihancurkan oleh enzim metabolik (*First Past Effect*), selanjutnya metabolit obat akan dikeluarkan melalui feses, urine dan keringat. Faktanya, sebagian besar obat yang baru ditemukan memiliki kelarutan dalam air yang buruk. Hal ini disebabkan pada membran gastrointestinal memiliki komponen lipofilik, obat yang memiliki sifat hidrofobik dapat dengan mudah terabsorpsi melalui membran gastrointestinal. Namun obat memiliki faktor penting dalam meningkatkan kelarutan yang disebut dengan bioavailabilitas. Kelarutan obat akan mempengaruhi kecepatan absorpsi dari suatu obat dalam cairan gastrointestinal. Daya absorpsi obat yang rendah dapat disebabkan oleh laju disolusi rendah yang dimiliki suatu obat, sehingga akan menghasilkan bioavailabilitas yang rendah pula. Untuk mengatasi masalah tersebut dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu pembentukan prodrug, kompleksasi, mikrokapsulasi, penggunaan surfaktan, lemak, mikronisasi, pembentukan garam, nanopartikel, siklodekstrin dan

dispersi padat. Namun dari semua metode pengembangan formulasi suatu obat yang paling efisien adalah dengan menggunakan metode dispersi padat karena mudah dari segi persiapan optimasi dan reproduksibilitas.

Sistem dispersi padat adalah salah satu strategi yang paling berhasil untuk memperbaiki profil pelepasan obat. Berbagai macam obat baru yang ditemukan diformulasikan menggunakan sistem dispersi padat ini. Beberapa pembawa dapat digunakan dalam pembuatan sistem dispersi padat sehingga dispersi padat menjadi salah satu pengembangan formula obat yang efisien. Buku ini berisi ulasan mengenai dispersi padat termasuk klasifikasi, keuntungan, keterbatasan, metode preparasi, strategi untuk menghindari rekristalisasi obat, dan aplikasi dari dispersi padat dengan tujuan agar penggunaan dispersi padat menjadi tepat dan dapat menjamin mutu produk obat tersebut.

5.1. Definisi Sistem Dispersi Padat

“*Solid dispersion*”, sebagaimana tersirat dalam namanya, mengacu pada kata “*solid*” yang menyatakan di mana satu zat tersebar dalam bahan lain. Zat tersebut dapat tercampur seluruhnya atau sebagian, mengandung beberapa fase. Secara umum, dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau beberapa bahan aktif dalam suatu matriks atau pembawa dalam kondisi padat.

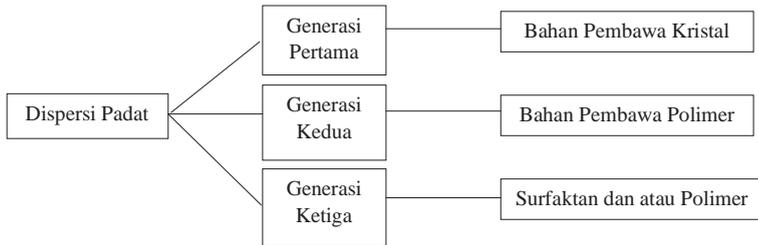
Definisi dispersi padat dengan arti yang lebih rinci dalam bidang farmasi adalah suatu sistem dispersi yang terdiri dari satu atau beberapa bahan aktif yang bersifat hidrofobik yang terdispersi dalam matriks hidrofilik, dimana bahan aktif akan berubah menjadi partikel amorf atau kristalin sehingga modifikasi obat tersebut mampu meningkatkan kelarutan, dengan kata lain lebih cepat

larut dalam air dibandingkan dengan bentuk murninya (bahan aktif asli). Hal ini disebabkan terjadi kontak antara bahan aktif dengan matriks yang mengakibatkan luas permukaan bahan aktif menjadi lebih besar. Untuk dapat menghasilkan sediaan dispersi padat yang stabil, digunakan polimer sebagai pembawa untuk menurunkan tingkat kristalisasi dengan mengurangi mobilitas molekulernya. Formulasi obat dengan sistem dispersi padat pada proses absorpsi, matriks hidrofilik dapat larut terlebih dahulu di dalam cairan gastrointestinal. Obat yang terdispersi dalam matriks kemudian bisa jenuh di dalam cairan gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. Saturasi obat dalam cairan gastrointestinal dapat membantu meningkatkan efisiensi penyerapan obat melalui membran gastrointestinal.

Baru-baru ini terdapat perkembangan tentang sistem dispersi padat, terjadi perubahan bahan pembawa atau matriks yang digunakan. Saat ini bahan pembawa atau matriks yang dipilih adalah bahan yang memiliki aktivitas sebagai surfaktan dan pengemulsi, dimana bahan tersebut memiliki daerah polar dan non-polar (bersifat amphipathic), sehingga dapat mengubah tegangan antarmuka antara bahan aktif dan bahan pembawa yang digunakan. Oleh karena itu, untuk mencegah kristalisasi padatan amorf yang digunakan pada sistem dispersi padat, banyak penelitian tentang formulasi menggunakan kombinasi bahan pembawa surfaktan dengan polimer amorf untuk dispersi obat secara aktif sedang dikejar. Secara garis besar, tahapan yang terjadi antara obat dan bahan pembawa polimer pada dispersi padat yaitu (Margaret, 2008):

- a. Obat dan bahan pembawa polimer berubah bentuk dari padat menjadi cair,
- b. Semua komponen bercampur dalam fase cair,
- c. Larutan campuran berubah menjadi padat melalui proses pembekuan, penghilangan pelarut, dan kondensasi.

5.2. Klasifikasi Sistem Dispersi Padat



Gambar 5.1. Klasifikasi Sistem Dispersi Padat

Dispersi padat dapat diklasifikasikan berdasarkan penggunaan bahan pembawanya atau matriks pada generasinya, yaitu :

1. Generasi pertama

Dispersi padat yang pertama dibuat oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961, Strategi yang mereka gunakan yaitu membentuk campuran eutektik yang bersifat sistem biner yang terdiri dari obat dan bahan pembawa. Pada campuran eutektik terjadi penurunan titik leleh sehingga terdapat interaksi antar obat dan bahan pembawa pada tingkat molekuler dan dalam keadaan meleleh campuran tersebut tidak dapat bercampur dan akan mengkristal saat didinginkan. Dispersi padat generasi pertama dibuat dengan menggunakan bahan pembawa Kristal (urea dan gula), membentuk dispersi padat kristalin yang stabil secara termodinamika, yang melepaskan obat secara perlahan.

2. Generasi kedua

Pada tahun 1960-an, dilaporkan bahwa dispersi padat amorf lebih efektif daripada dispersi padatan kristal, karena stabilitas termodinamika. Dispersi padat amorf dapat diklasifikasikan menjadi larutan padat, suspensi padat atau campuran. Larutan padat amorf, obat dan pembawa larut sempurna

dan membentuk campuran homogen. Penggunaan polimer membuat obat kristal larut dalam satu fase. Suspensi padat amorf, Obat memiliki kelarutan terbatas atau memiliki titik leleh yang tinggi. Dispersi padat mengandung pembawa amorf yang sebagian besar adalah polimer. Pembawa polimer, salah satunya polimer sintetik yang mencakup povidone (PVP), polietilenglikol (PEG) dan *polymethacrylates*, turunan selulosa seperti *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC), etilselulosa atau hidroksipropil selulosa (HPC) atau turunan pati, seperti siklodekstrin.

3. Generasi ketiga

Pada generasi ketiga, profil pelarut dapat ditingkatkan jika bahan pembawa memiliki aktivitas permukaan / pengemulsi. Aktivitas permukaan dapat mencegah nukleasi dan aglomerasi dapat meningkatkan stabilitas fisik dan kimiawi. Bahan pembawa dispersi padat generasi ketiga adalah surfaktan, seperti inulin, inutec SP1, compritol 888 ATO, gelucire 44/14 dan poloxamer 407.

Klasifikasi sistem dispersi padat berdasarkan sifat campuran yang dihasilkan, dapat dijelaskan pada Tabel 4.

Tabel 5.1 Tipe Dispersi Padat

Tipe Dispersi Padat	Matrik*	Obat**	Jumlah Fase	Keterangan
Pencampuran Eutetik <i>Campuran Kristal yang memiliki sifat fisik yang sama</i>	K	K	2	Tipe dispersi padat pertama.

Pengendapan amorf pada matriks kristalin <i>Bahan obat yang berbentuk kristalin, tetapi dalam matriks kristalin mengendap dalam bentuk amorf</i>	K	A	2	Jarang ditemui.
LARUTAN PADAT				Ukuran partikel kecil sehingga kecepatan disolusi lebih tinggi dibandingkan campuran eutetik
Larutan padat kontiniu	K	M	1	Terlarut sempurna
Larutan padat diskontiniu	K	M	2	Sebagian larut, terbentuk dua fase, obat terdispersi secara molecular
Larutan padat subsitusi	K	M	1 atau 2	Diameter molekul obat (Zat terlarut) berkurang sebesar 15% dari diameter matriks (pelarut). Campuran yang tersubsitusi dapat berupa kontiniu/ diskontiniu.
Larutan padat berisi cairan	K	M	2	Zat terlarut obat berkurang 59% dari diameter matriks (pelarut), sehingga kemampuan bercampur secara sempurna terbatas. Contoh : obat dalam cairan heliks PEG

Suspensi media kaca <i>Campuran yang mengendap dan tersuspensi dalam sistem gelas.</i>	A	C	2	Partikel pada fasa terdispersi tergantung pada tingkat pendinginan atau penguapan. Diperoleh setelah kristalisasi obat dalam matriks amorf
Lautan media kaca <i>Keadaan dimana solut terlarut dalam sistem gelas yang homogen.</i>	A	M	1	Membutuhkan pelarutan padat sempurna, pembentukan kompleks (faktor yang mempengaruhi adalah kelarutan, disosiasi konstan, dan tingkat penyerapan intrinsik kompleks) atau pendinginan cepat, penguapan selama persiapan. Contoh : PVP, asam sitrat, dekstrosa, sukrosa, dan galaktosa.

Keterangan :

*A : matrik dalam fase amorf, C : Matrik dalam fase kristal

**A : Obat terdispersi sebagai bagian amorf dalam matrik, C: Obat terdispersi sebagai partikel kristal dalam matrik, M : Obat secara molekular terdispersi di dalam matrik.

5.3. Keuntungan dan Keterbatasan Dispersi Padat

1. Keuntungan Dispersi Padat

- a) Dispersi padat lebih mudah diproduksi secara luas dibandingkan pembuatan secara kimiawi (prodrug,

pembentukan senyawa garam pada obat), karena pembuatan secara kimiawi, sebelum dipasarkan wajib melakukan uji klinis untuk obat yang diproduksi.

- b) Dispersi padat dapat diterima oleh pasien dan meningkatkan kepatuhan pasien karena dalam bentuk dosis oral, dibanding dengan formulasi obat yang menggunakan prinsip kelarutan obat dalam air (cairan).
- c) Dispersi padat lebih efisien daripada teknik reduksi partikel seperti mikronisasi dan milling, karena teknik ini hanya bisa mengecilkan ukuran partikel antara 2-5 mikrometer, dimana ukuran tersebut tidak dapat meningkatkan kelarutan atau pelepasan obat di usus sehingga tidak tercapai bioavailabilitas obat.
- d) Dispersi padat merupakan teknik yang efisien untuk memperkecil ukuran partikel dengan mentransformasi obat dari bentuk cair menjadi padat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, meningkatkan kelarutan obat dalam air, meningkatkan laju disolusi dan luas penyerapan serta penurunan metabolisme pra-sistemik. Adapun mekanisme yang menunjang untuk meningkatkan kelarutan dari dispersi padat, yaitu sebagai berikut :

1. Pengurangan ukuran partikel.

Prinsip dispersi padat adalah obat atau campuran obat yang sukar larut dalam air, namun larut dalam bahan pembawa. Dispersi padat merupakan cara yang digunakan untuk memperkecil ukuran partikel setelah obat terdispersi dalam pelarut pembawa, obat tersebut terdispersi secara molekuler dalam media disolusi. Obat terdispersi molekuler memiliki luas permukaan yang tinggi, sehingga menghasilkan

- meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat.
2. Peningkatan *Wettability*.
Dispersi padat dapat memperbaiki kemampuan keterbasahan obat dengan atau tanpa aktivitas permukaan bahan pembawa (campuran pembawa/surfaktan yang digunakan), sehingga dapat mempengaruhi profil kelarutan obat (disolusi obat).
 3. Peningkatan derajat porositas partikel.
Derajat porositas tergantung pada sifat bahan pembawa, bahan pembawa polimer linier menghasilkan partikel yang lebih besar dan derajat porositas yang lebih tinggi (lebih berpori) daripada dispersi padat yang mengandung bahan pembawa polimer retikuler. Derajat porositas partikel yang tinggi pada dispersi padat dapat mempercepat profil pelepasan obat dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air.
 4. Obat dalam bentuk amorf.
Obat dalam bentuk amorf memiliki kelarutan lebih tinggi dari bentuk kristal yang sukar larut dalam air. Peningkatan pelepasan obat dapat dicapai dengan menggunakan obat dalam bentuk amorf, karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kristal obat selama proses kelarutan.

2. Keterbatasan Dispersi Padat

Keterbatasan utama dari sistem dispersi padat adalah ketidakstabilan obat dalam sistem dispersi padat yang meliputi stabilitas fisik dan kimiawi obat dan bahan pembawa, proses pembuatan, sifat fisikokimia yang dapat direproduksi, formulasi dispersi padat ke dalam bentuk sediaan dan *scale up* proses manufaktur. Beberapa pertimbangan

dalam pemilihan sistem dispersi padat adalah tidak dapat digunakan secara luas pada produk komersial karena pada proses pengolahan secara mekanik (lengket) dan penyimpanan akibat pengaruh suhu dan kelembapan memungkinkan terjadinya kristalisasi. Sifat bahan pembawa polimer, sebagian besar bersifat menyerap kelembapan. Penyimpanan pada suhu kamar ($\pm 25^0$) selama kurang lebih 2 bulan dapat menyebabkan terjadinya proses penuaan fisik (*Physical aging process*) sehingga obat akan mengalami aglomerasi dan meningkatnya ukuran partikel obat, hal ini dapat menjadi penyebab turunya kalarutan dan laju disolusi obat dan menghambat stabilitas penyimpanan obat dalam bentuk amorf.

5.4. Metode Pembuatan Sistem Dispersi Padat

Ada beberapa metode untuk mempersiapkan sistem dispersi padat. Dengan demikian memilih metode yang sesuai adalah penting. Tiga Metode utama meliputi, metode peleburan, metode penguapan pelarut, dan metode pelarut leleh. Adapun penjelasannya sebagai berikut yaitu :

1. Metode peleburan (*Melting method*).

Campuran fisik dari obat dan pembawa larut air dipanaskan secara langsung hingga meleleh. Campuran yang telah meleleh kemudian didinginkan dan dipadatkan secara cepat pada penangas es sambil diaduk. Massa yang terbentuk kemudian dihancurkan, dihaluskan dan diayak, selama proses pemadatan molekul yang terlarut akan ditangkap oleh matriks dari pelarut. Keuntungan metode peleburan langsung ini adalah sederhana dan ekonomis, karena tidak memerlukan pelarut dan dapat dilakukan secara cepat, sedangkan kerugian dari metode ini adalah beberapa bahan seperti obat atau pembawa, dapat mengalami dekomposisi atau menguap selama proses pelelehan pada suhu tinggi.

a. Metode ekstrusi lelehan panas (*Hot Melt Extrusion*)

Dalam metode ini, ekstruder digunakan untuk pencampuran komponen secara intens. Komponen ekstruder adalah *barrel, hopper, kneading screw, heating jacket*, dan dadu. Campuran bahan pembawa dan obat dimasukkan ke dalam hopper secara bersamaan dilebur, dihomogenisasi kemudian dilewatkan melalui sekrup, akhirnya diekstrusi dari cetakan dan dibentuk seperti tablet, butiran, pelet, lembaran, batang atau bubuk. Keuntungan dari metode ini adalah mendapatkan berbagai bentuk dan desain campuran matriks obat yang dipanaskan ke dalam bentuk sediaan obat *ophthalmic*, implant atau sediaan oral. Keuntungan lain adalah produksi skala besar dapat dengan mudah dicapai, produk diproduksi dengan metode ini sangat mudah dilakukan. Kerugian metode ini adalah menghasilkan senyawa termolabil dan dapat terdegradasi, hal ini dikarenakan produksi panas/peningkatan suhu sekitar 1 menit yang dihasilkan oleh ekstruder.

b. Metode *Melt Agglomeration*

Teknik ini telah digunakan untuk mempersiapkan dispersi padat dimana bahan pengikat bertindak sebagai pembawa. Dispersi padat disiapkan dengan memanaskan bahan pengikat, obat, dan eksipien pada suhu di atas titik leleh bahan pengikat (prosedur peleburan) atau dengan menyemprotkan dispersi obat ke dalam pengikat cair pada eksipien yang dipanaskan (prosedur penyemprotan) dengan menggunakan *high shear mixer*. Prosesor putar terbukti menjadi peralatan alternatif untuk lelehan aglomerasi dan lebih mudah untuk mengontrol suhu. Pengaruh bahan pengikat, metode pembuatan dan ukuran partikel adalah parameter penting dalam mempersiapkan dispersi

padat dengan lelehan aglomerasi. Karena parameter ini menghasilkan variasi laju disolusi, mekanisme pembentukan dan pertumbuhan aglomerat, ukuran aglomerat, distribusi ukuran aglomerat dan densifikasi aglomerat (densifikasi adalah proses peadatan dari residu menjadi produk yang memiliki *density* yang lebih tinggi dibandingkan *raw materialnya*). Metode *Melt Agglomeration* juga menghasilkan distribusi obat aglomerat yang homogen.

2. Metode penguapan pelarutan (*Solvent Evaporation Methods*)

Pembuatan dispersi padat dengan metode *solvent evaporation* adalah melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut organik, diikuti dengan penguapan pelarut. Metode penguapan pelarut dapat menggunakan menggunakan aliran nitrogen (gas N₂), pengeringan dengan vakum, *spray drying*, *freeze drying (lyophilization)*, dan *supercritical fluids (SCF)*. Gas nitrogen merupakan gas inert dan memiliki tekanan uap tinggi sehingga umum digunakan. Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut biasanya terletak pada kisaran 23-65°C. Massa padat digerus, diayak dan dikeringkan.

- a. Modifikasi Metode Penguapan Pelarut: Obat dilarutkan dalam pelarut organik dalam larutan jenuh, dengan terus menerus diaduk selama beberapa waktu. Bahan polimer tersuspensi dalam sejumlah air (hingga massa basah). Obat larutan dituangkan ke dalam suspensi polimer. Seluruh campuran pelarut diuapkan. Massa yang diperoleh dikeringkan. [8]

- b. *Spray Drying Method* : Metode penyemprotan dengan atomisasi suspensi atau larutan menjadi butiran halus diikuti dengan proses pengeringan, menghasilkan padatan partikel. *Spray Drying Method* digunakan untuk menguapkan pelarut organik yang mudah menguap. Keuntungan dari *Spray Drying Method* adalah kecepatan penguapan pelarut dan pembentukan dispersi padat. Oleh karena itu, pemisahan fase dapat dihindari selama penguapan.
- c. *Freeze Drying Method (Lyophilization)* : Proses ini terdiri obat dan pembawa dilarutkan secara bersama dengan pelarut, yang direndam dalam nitrogen cair sampai benar-benar beku. Kemudian, larutan beku selanjutnya diliofilisasi (disublimasikan untuk mencapai molekul dispersi terliofilisasi). Keuntungan utama dari teknik ini adalah tekanan termal mengenai obat seminimal mungkin dan resiko pemisahan fase rendah. Teknik *Freeze Drying Method (Lyophilization)* kurang dieksplorasi dalam pembuatan sistem dispersi padat.
- d. *Supercritical Fluids Method (SCF)* : Teknik SCF dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa yang sukar larut dan diterapkan pada sediaan dispersi padat bebas pelarut. Metode ini umumnya diterapkan dengan karbon dioksida (CO_2), yaitu digunakan sebagai pelarut untuk obat dan bahan pembawa (matriks) atau sebagai anti pelarut. Superkritis CO_2 digunakan sebagai pelarut, bahan pembawa (matriks) dan obat dilarutkan dan disemprotkan melalui nozel, ke dalam bejana ekspansi dengan menurunkan tekanan, dan partikel akan terbentuk. Campuran tersebut menyebabkan pendinginan cepat. Dalam teknik ini tidak melibatkan penggunaan pelarut organik dan karena CO_2 dianggap ramah lingkungan, teknik ini disebut sebagai “*solvent free*”. Penggunaan superkritis CO_2 memiliki banyak keuntungan karena suhu dan tekanannya

rendah sehingga dapat digunakan untuk bahan/obat yang tidak tahan dengan pemanasan. Keuntungan menarik lainnya untuk penggunaan superkritis CO₂ adalah cairan tidak beracun, tidak mudah terbakar, tidak mahal, menghilangkan CO₂ dari bahan pembawa polimer juga lebih mudah, bahkan sejumlah kecil CO₂ yang terperangkap di dalam polimer tidak menimbulkan bahaya bagi konsumen.

- e. Metode Co-Precipitation: Dalam metode ini non-pelarut ditambahkan tetes demi tetes ke larutan obat dan pembawa dengan pengadukan konstan. Obat dan pembawa diendapkan bersama untuk membentuk mikropartikel.
3. Metode pelarutan peleburan (campuran).
Merupakan kombinasi metode antara kedua metode di atas, pembuatannya dilakukan dengan cara melarutkan zat aktif dalam pelarut organik yang sesuai, lalu ditambah zat pembawa yang telah dilelehkan lebih dahulu, kemudian pelarut diuapkan. Padatan yang diperoleh digerus dan diayak (Fudholi 2013). Digunakan untuk obat yang secara termal tidak stabil dan tidak bercampur dalam bahan pembawa. Obat dilarutkan dalam pelarut dan polimer dilebur secara terpisah. Larutan obat kemudian ditambahkan ke pembawa leleh, pelarut diuapkan, massa digiling untuk mendapatkan kisaran ukuran partikel yang diinginkan.
 4. Pengisian Kapsul Langsung: Pengisian langsung kapsul keras gelatin dengan lelehan liquid dispersi padat. Hal ini untuk menghindari perubahan yang diinduksi oleh penggilingan dalam kristalinitas obat. Lelehan liquid dispersi memadat di dalam kapsul pada pendinginan hingga suhu kamar. Metode ini dapat mengurangi kontaminasi silang dan eksposur operator dalam lingkungan bebas debu. Bahan pembawa PEG tidak cocok untuk metode pengisian kapsul langsung.

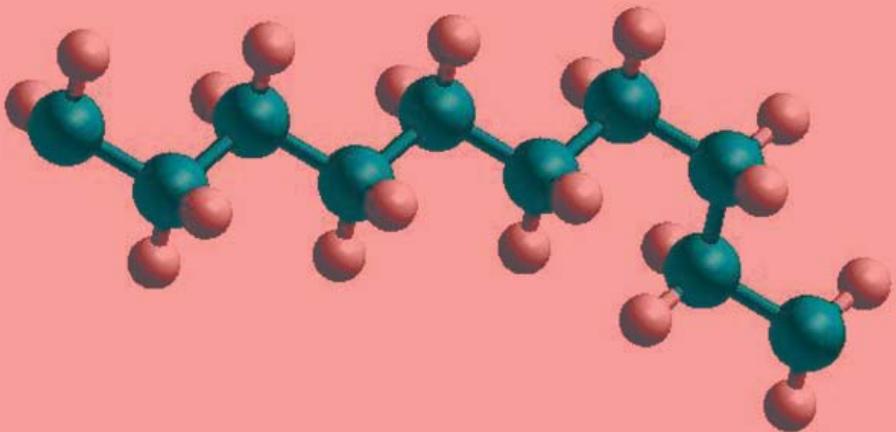
5.5. Aplikasi Sistem Dispersi Padat

Sistem dispersi padat, memberikan banyak tambahan manfaat pada dunia farmasi. Beberapa diantaranya adalah sebagai berikut:

- a. Pada pasien transplantasi dengan meningkatkan terapi immunosupresif di paru-paru. Sistem dispersi padat di formulasikan dalam bentuk bubuk kering yang digunakan untuk obat hirup pada pasien tersebut, hal ini dapat mengurangi masalah seperti penggunaan anestesi lokal dan iritasi pelarut.
- b. Obat anti inflamasi nonsteroid (NSAIDS), Formulasi dispersi padat dapat mempercepat *onset of action* pada golongan obat NSAIDS, sehingga cocok digunakan untuk menghilangkan nyeri akut dan peradangan.
- c. Sistem dispersi padat terbukti memberikan bioavailabilitas sediaan oral untuk obat anti kanker, yaitu dapat menggantikan pengobatan injeksi, hal ini untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien.
- d. Sistem dispersi padat juga digunakan untuk mengurangi pengaruh makanan pada penyerapan obat, sehingga meningkatkan kenyamanan terapi obat sebagai kebutuhan akan beberapa kandungan obat yang hilang jika diminum bersama dengan makanan.
- e. Dispersi padat, bentuk sediaan yang mengandung dosis obat dalam jumlah besar dapat dimasukkan dalam kapsul lunak, hal ini dapat meningkatkan kenyamanan terapi obat dengan tidak mengurangi dosis regimen dan dapat disimpan di suhu ruang.
- f. Sistem dispersi padat dapat meningkatkan efisiensi penyerapan obat ke dalam tubuh, hal ini berpengaruh pada pengurangan jumlah zat aktif per dosis, sehingga menurunkan biaya yang terkait dengan terapi obat ini.

BAB 6

SEDIAAN TABLET DISPERSI PADAT



Rute oral adalah salah satunya rute yang paling sering digunakan karena kemudahan dalam mengkonsumsi obat, sederhana, aman, nyaman, non-invasif, dan yang terpenting kepatuhan pasien. Rute oral diproduksi dengan harga murah karena dalam pembuatannya tidak membutuhkan kondisi steril. Bidang penelitian yang dikembangkan dalam sediaan tablet terfokus pada pelepasan terkontrol dan sistem pengiriman obat yang dimaksudkan yaitu proses hancur, dan melepaskan obat dengan cepat di saluran gastrointestinal.

Tablet dispersi padat adalah tablet mengandung bahan aktif dengan sistem dispersi padat yang menunjukkan profil disolusi yang lebih baik daripada bentuk tablet biasa.

6.1. Metode Pembuatan Tablet Dispersi Padat

Pembagian metode pembuatan tablet dispersi padat akan diterangkan lebih lanjut pada penjelasan di bawah ini :

1. Cetak Langsung/ Kompresi Langsung : pencetakan tablet yang dilakukan dengan cara di kompresi langsung dari campuran serbuk eksipien dan bahan baku obat. Campuran yang akan dikompres harus memiliki sifat aliran dan kompakibilitas yang baik. Faktor utama yang mempengaruhi metode ini adalah jenis disintegran yang digunakan. Faktor lain yang harus dipertimbangkan adalah distribusi ukuran partikel, sudut kontak, ukuran pori distribusi, kekerasan tablet dan kapasitas penyerapan air. Keuntungan dari metode ini, produksi yang cepat, menggunakan sedikit mesin sehingga dapat mengurangi jumlah personel.
2. Granulasi basah
Teknik Granulasi adalah proses ukuran pembesaran di mana partikel kecil diubah menjadi menggumpal lebih besar dan membuatnya secara fisik lebih kuat. Hal ini bermanfaat untuk menghindari pemisahan produk, memperbaiki aliran serbuk yang kurang baik dan meminimalkan debu.

Metode Granulasi Basah: Granulasi basah adalah proses menggunakan cairan pengikat secukupnya untuk menggumpalkan campuran serbuk. Jumlah cairan harus dikontrol dengan benar, karena jika membasahi berlebihan menyebabkan butiran menjadi terlalu keras dan kurang basah menyebabkan serbuk menjadi terlalu lembut dan rapuh (terlalu basah). Prosedur pembuatan tablet dengan metode granulasi basah adalah sebagai berikut :

- a. Bahan aktif dan eksipien ditimbang dan campurkan.
- b. Butiran basah disiapkan dengan menambahkan cairan pengikat-perekat pada seluruh campuran serbuk. Contoh pengikat / perekat termasuk aqua-gliserin.
- c. Menyaring massa lembab melalui kasa agar terbentuk pelet atau butiran.
- d. Mengeringkan granulasi dalam oven.
- e. Setelah dikeringkan, butiran dilewatkan melalui kasa dengan ukuran lebih kecil dari yang digunakan untuk massa basah untuk membuat butiran dengan ukuran seragam. Proses granulasi basah dapat menggunakan peralatan sederhana dan dapat memakan waktu cukup lama untuk mencapai butiran dengan ukuran yang seragam.

6.2. Eksipien Tablet Dispersi Padat

Eksipien atau bahan tambahan menyeimbangkan bahan aktif dalam bentuk sediaan tablet. Menuntut ketelitian pemahaman tentang sifat kimia eksipien, hal ini untuk mencegah interaksi dengan bahan aktif. Peran eksipien penting dalam formulasi tablet. Pemilihan eksipien dipilih bahan food grade, karena jika dimasukkan ke dalam formula tidak bereaksi dengan bahan aktif, memberikan sifat organoleptik yang diinginkan dan memiliki fungsi yang sesuai (kemanjuran produk). Eksipien bersifat umum dan dapat digunakan

untuk berbagai bahan aktif. Formulator bertugas mengevaluasi bahan aktif dan eksipien yang digunakan dan harus sesuai dengan standard dan peraturan yang ada. Beberapa eksipien yang digunakan dalam tablet :

- a. *Binder* : Pengikat digunakan sebagai bahan pengikat pada tablet, dapat memberikan kekuatan kohesif pada bahan serbuk. Pengikat ditambahkan dalam bentuk kering dan basah untuk membentuk butiran. Contoh : Gelatin, Glukosa, Laktosa, Turunan selulosa-Metil selulosa, Etil selulosa, HPMC, PVP, Na. Alginat, CMC, dll.
- b. *Lubricant* : Digunakan untuk mengurangi gesekan antara dinding cetakan dan tablet, mencegah perekatan antar tablet dan punch, membantu mengeluarkan tablet dengan mudah dari rongga cetakan, membantu mekanisme pengangkutan obat dari mulut turun ke perut dan membuat tekstur yang lebih enak untuk jenis tablet yang hancur di mulut. Contoh : Mg-Stearat, Ca-Stearat, Talk, Parafin, *Sodium lauryl Sulphate* (SLS), Na. Benzoat, PEG 400, dll.
- c. *Glidants* : Membantu memperbaiki sifat alir serbuk dari hopper ke *die cavity*, dan meminimalkan gesekan antar partikel. Contoh : Aerosil, Talk, *Corn-Starch*, dll.
- d. *Anti-Adherents* : Eksipien yang ditambahkan untuk mencegah adhesi bahan tablet pada *punch* dan *die*. Contoh : Talk, *Metallic stearate*, *Corn-starch*, Cab-O-sil, *Sodium lauryl Sulphate* (SLS), dll.
- e. Perasa dan Pemanis : Perasa dan bahan penyamaran rasa membuat produk lebih enak dan menyenangkan bagi pasien. Penambahan kedua bahan tersebut, membantu dalam mengatasi kepahitan dan rasa yang tidak diinginkan dari beberapa bahan aktif. Bahan alami dan sintesis dapat digunakan untuk meningkatkan karakteristik organoleptik tablet yang cepat meleleh. Formulator dapat memilih dari berbagai macam pemanis termasuk gula, dekstrosa dan fruktosa, serta pemanis nonnutritif seperti aspartam, natrium sakarin, gula alkohol dan sukralosa. Penambahan pemanis memberikan rasa yang enak serta massal pada komposisi.

- f. *Super Disintegrants*: Disintegran adalah eksipien, yang ditambahkan ke tablet atau campuran kapsul, untuk membantu dispersi/pemecahan tablet menjadi fragmen kecil untuk melarut dalam tubuh. Alasan menggunakan superdisintegran yaitu memberikan disintegrasi dan pemecahan tingkat tercepat untuk mencapai ketersediaan hayati yang optimal. Beberapa pasien memerlukan tindakan segera dalam kondisi terapeutik tertentu agar obat tersebut dapat segera rillis dalam tubuh. Tujuan ditambahkan disintegran adalah untuk memperbesar area permukaan tablet.

Proses pemecahan tablet dengan superdisintegran, kontak superdisintegran dengan cairan dalam tubuh, kemudian tablet akan berkembang-membesar-menghidrasi-melarutkan-mengubah bentuk dan menghasilkan transformasi pada tablet, sehingga pecah dipencernaan dan melepaskan bahan aktif untuk penyerapan.

Penggunaan, superdisintegrants memberikan peningkatan kompresibilitas, kompatibilitas, lebih efektif secara intragranular dan tidak ada yang dampak negatif kekuatan mekanik pada formulasi mengandung obat dosis tinggi. Kerugiannya superdisintegran adalah sifat higroskopis, jadi tidak digunakan dengan obat yang sensitif terhadap kelembaban. Superdisintegrants bekerja melalui pembengkakan, dan akibat pembengkakan tekanan yang diberikan ke arah luar tablet menyebabkan tablet meledak atau mempercepat penyerapan cairan tubuh. Beberapa contoh super disintegran adalah:

1. *Sodium Starch Glycolate* (Explotab, primogel) digunakan dalam konsentrasi 2-8% & optimum adalah 4%. Mekanisme Aksi: mengembang dengan cepat dan ekstensif dengan pembentuk gel yang minimal. Selulosa mikrokristalin (Sinonim: Avicel, celex) digunakan dalam konsentrasi 2-15% dari berat tablet.

2. *Cross-linked Povidone* atau *crospovidone* (Kollidone) digunakan pada konsentrasi 2-5% dari berat tablet, praktis tidak larut dalam air. Mekanisme Aksi: cepat menyebar dan mengembang di air, tapi tidak membentuk gel setelah berinteraksi dengan cairan dalam waktu lama. Tingkat mengembang terbesar, luas permukaan dan rasio volume yang lebih besar dibandingkan disintegan lainnya
3. Hidroksil propil selulosa tersubstitusi rendah, yang tidak larut dalam air. Membengkak dengan cepat di air. Konsentrasi yang direkomendasikan 1-5%
4. *Cross linked carboxy methyl cellulose sodium* (Ac-Di-sol) *Croscarmellose sodium* : Konsentrasi efektif: 1-3% untuk kompresi langsung, 2-4% untuk granulasi basah

6.3. Karakterisasi Tablet Dispersi Padat

Karakterisasi atau evaluasi tablet perlu dilakukan untuk mengetahui sifat fisika, kimia, dan biologi sediaan tersebut. Sifat-sifat ini dapat menggambarkan kualitas total dari tablet atau formulasi tablet serta kondisi penyimpanan kemungkinan tekanan atau keadaan lingkungan luar. Evaluasi dibagi menjadi dua yaitu evaluasi campuran serbuk dan tablet. Adapun penjelasannya sebagai berikut:

1. Evaluasi Campuran Serbuk

- a. Sudut istirahat: Sudut istirahat ditentukan dengan menggunakan metode corong. Metode corong tetap menggunakan corong yang ujungnya diamankan dan diletakkan pada ketinggian tertentu (2cm), di atas kertas grafik yang diletakkan pada permukaan datar. Butiran atau campuran tablet dituangkan dengan hati-hati melalui corong sampai puncak, tumpukan kerucut menyentuh ujungnya dari corong. Jadi, dengan r adalah jari-jari

alas dari tumpukan kerucut. Sudut istirahat dihitung menggunakan persamaan berikut :

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right)$$

Keterangan : h = Tinggi (cm),

r = jari jari alas (cm),

dan θ =Sudut istirahat

- b. Kepadatan massa (*Bulk density*) : Massa jenis ditentukan dengan menuangkan sejumlah campuran tablet yang telah ditimbang ke dalam silinder ukur dan mengukur ketinggian. Massa jenis adalah rasio massa campuran tablet ke volume massa.

$$\text{Bulk Density} = \frac{m}{v} = \frac{m}{\pi r^2 h}$$

Keterangan : m = massa (mg),

v = volume (cm³), $\pi=22/7 = 3,14$,

r = jari jari alas dalam silinder serbuk (cm),

h = Tinggi yang dicapai ole serbuk dalam silinder serbuk (cm).

- c. Kerapatan yang disadap (*Tapped density*) adalah rasio massa campuran tablet dengan volume campuran tablet dengan kerapatan yang disadap. Jumlah campuran tablet yang ditimbang secara akurat dituangkan dalam silinder ukur dan tinggi diukur, kemudian melakukan 100 ketukan pada silinder ukur. *Tapped density* terus berlanjut sampai ketinggian campuran tablet tidak ada perubahan.

$$Tapped\ Density = \frac{m}{v} = \frac{m}{\pi r^2 h}$$

Keterangan :

m = massa (mg),

v = volume (cm³),

$\pi=22/7 = 3,14$, r = jari jari alas dalam silinder serbuk (cm),

h = Tinggi yang dicapai oleh serbuk dalam silinder serbuk setelah *tapping* (cm).

- d. Rasio Hausner: Rasio Hausner menunjukkan sifat aliran serbuk dan diukur dengan rasio *Tapped density* terhadap (*Bulk density*). Rasio Hausner dihitung menggunakan rumus berikut:

$$Hausner's\ ratio = \frac{Tapped\ Density}{Bulk\ Density}$$

- e. *Carr's Index* (Index Kompresibilitas): Kompresibilitas adalah kemampuan serbuk untuk berkurang volume di bawah tekanan menggunakan *Bulk density* dan *Tapped density* persentase kompresibilitas serbuk itu ditentukan. Ini secara tidak langsung terkait dengan laju aliran relatif. Carr's indeks dihitung menggunakan rumus berikut:

$$Carr's\ Index = \left(1 - \frac{Bulk\ Density}{Tapped\ Density}\right) \times 100$$

2. Evaluasi Tablet

- a. Organoleptis : Tampilan umum tablet adalah identitas visualnya dan semua keanggunan, bentuk, warna, tekstur permukaan. Semua parameter ini penting bagi konsumen.

- b. Ukuran dan bentuk (Uji keseragaman ukuran tablet): Ketebalan dan diameter tablet merupakan karakteristik penting dalam memproduksi tablet dan menghitung berat tablet sesuai penggunaan *die*. Ketebalan dan diameter tablet ditentukan dengan menggunakan jangka sorong. Secara acak dipilih 20 tablet digunakan untuk penentuan ketebalan dan diameter yang dinyatakan diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari tebal tablet dan satuan adalah mm.
- c. Kekerasan: Kekerasan tablet merupakan indikasi kekuatan terhadap ketahanan tablet terhadap *capping*, abrasi atau kerusakan dalam kondisi penyimpanan, transportasi dan penanganan sebelum digunakan. Mengukur gaya diperlukan untuk memecahkan tablet, alat yang digunakan dalam pengujian ini adalah *Hardness Tester*. Dipilih 10 tablet secara acak dari satu batch. Kekerasan tablet diukur dalam kg, standar kekerasan tablet yang baik antara 4-8 kg. Kekerasan kurang dari 4 kg, tablet masih dapat diterima namun hasil kerapuhan tidak boleh melebihi batas yang ditentukan. Hal tersebut akan mempengaruhi proses pengemasan dan transportasi, tablet yang tidak keras akan mudah mengalami kerapuhan. Kekerasan tablet melebihi dari 10 kg masih dapat diterima jika persyaratan uji desintegrasi dan disolusi memenuhi syarat.
- d. Variasi berat (Uji Keseragaman bobot teblet): Uji variasi bobot dilakukan agar memastikan keseragaman bobot tablet dalam satu batch dan untuk melihat keseragaman dosis dari tablet yang dihasilkan. Ditentukan 20 tablet secara acak dari batch, kemudian ditimbang berat masing-masing tablet dan ditimbang secara keseluruhan pada timbangan digital dan dihitung rata-ratanya. Perhitungan tersebut dibandingkan dengan ketentuan Farmakope Indonesia III yaitu tidak boleh ada 2 tablet yang masing masing menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan

tidak boleh ada satupun tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga pada kolom B.

- e. Uji kerapuhan: Kerapuhan adalah hilangnya berat tablet dalam wadah selama transportasi atau *handling*, berupa hilangnya partikel halus dari permukaan tablet. *Roche Friabilator* digunakan untuk menentukan kerapuhan tablet. Untuk tablet dengan ekstensi berat rata-rata 0,65 g atau kurang, ambil sampel dalam 1 batch yang sesuai dengan berat sekitar 6,5 g dan untuk tablet dengan berat rata-rata lebih dari 0,65 g ambil sampel 10 tablet dalam 1 batch. *Roche Friabilator* diputar pada 25 rpm selama 4 menit untuk 100 putaran. Tablet dibersihkan dari debu atau *fine* (partikel halus) dan ditimbang lagi. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam %, dikatakan baik jika hasil tidak lebih dari 0,8%. Persentase penurunan berat tablet dihitung menggunakan rumus :

$$\%f = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100$$

Keterangan : % f = % Kerapuhan,

W_0 = Bobot awal (sebelum tes),

W_1 = Bobot akhir (setelah tes).

- f. Uji disintegrasi: Perangkat USP untuk menahan disintegrasi adalah enam gelas tabung yang panjang, terbuka di bagian atas, dan ditahan. Satu tablet ditempatkan di setiap rak keranjang (cakram) dalam tabung yang berisi aquadest 1 liter pada suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$, sehingga tablet tetap di bawah permukaan cairan pada gerakan ke atas dan turun tidak lebih dekat dari 2.5 cm dari dasar gelas kimia. Waktu maksimal yang dipersyaratkan Farmakope Indonesia adalah 15 menit untuk tablet tanpa salut terdisintegrasi.

- g. Keseragaman dispersi: Dua tablet diletakkan dalam 100 ml air / 50 ml buffer fosfat (*Sorenson's Buffer*) pH 6,8 dan dengan hati-hati diaduk selama 2 menit. Dispersi telah melalui 22 *meshes*. Tablet itu dianggap lulus tes jika tidak ada residu yang tertinggal di wadah.
- h. Waktu Membasahi (*Wetting Time*): Waktu pembasahan tablet diukur dengan menggunakan prosedur sederhana. Lima kertas tisu bundar dengan diameter 10 cm ditempatkan dalam cawan berisi 0,2% w/v larutan *amaranth* (*Amaranth* adalah serbuk berwarna *dark red* / *dark purple*) (10ml) / 6 ml buffer fosfat (*Sorenson's Buffer*) pH 6,8 (dalam pengamatan tidak menimbulkan warna). Satu tablet dulu ditempatkan dengan hati-hati di permukaan kertas tisu, hal ini untuk memberikan waktu yang dibutuhkan larutan *amaranth* / buffer fosfat untuk menyebar pada 1 tablet, karena pewarna yang larut dalam air di permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan.
- i. Rasio Penyerapan Air: Sepotong kecil kertas tisu dilipat dua kali ditempatkan dalam cawan kecil berisi 6ml air. Sebuah tablet diletakkan di atas kertas. Tablet yang terbasahi kemudian ditimbang. Rasio penyerapan air, R ditentukan dengan menggunakan rumus berikut :

$$R = \frac{W_a - W_b}{W_b} \times 100$$

Keterangan : R = Rasio Penyerapan Air,

W_a = Berat tablet sebelum terabsorpsi air,

W_b = Berat tablet sesudah terabsorpsi air.

- j. Kandungan obat: 10 tablet dibuat serbuk dan timbang obat sebanyak 100 mg serbuk dilarutkan dalam media buffer yang sesuai atau 0.1N HCl. Volume larutan dibuat hingga 100 ml media buffer. Larutan disaring dan diencerkan 100 kali dan dianalisis dengan spektrofotometri dan selanjutnya perhitungan dilakukan untuk menentukan kandungan obat di satu tablet.
- k. Studi pelepasan (Uji Disolusi) obat *in vitro*: Pelepasan tablet obat dalam buffer fosfat (*Sorenson's Buffer*) pH 6,8 atau 0,1N HCl (buffer HCL pH 1,2) selama 30 menit untuk melihat kemampuan formulasi dalam proses pelepasan obat (*drug delivery*). Uji disolusi menggunakan *Apparatus II*.
- Studi pelepasan obat dilakukan dalam alat uji disolusi, menggunakan volume pelarut media sebanyak 900ml dipertahankan pada $37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$. Tablet disimpan di keranjang berbentuk silinder atau langsung ditempatkan di media dengan dayung kemudian diputar dengan kecepatan 100 rpm. 5ml sampel dari media disolusi diambil pada setiap interval waktu (5, 10, 15, 20, 25, 30 menit) dan diganti setiap kali pengambilan dengan 5ml larutan media baru. Sampel disaring dan dari filtrat 1ml diambil dan diencerkan menjadi 10ml. Sampel ini dianalisis secara spektrofotometri dan selanjutnya perhitungan dilakukan untuk mengetahui pelepasan obat. Data obat yang dirilis diplot dan diuji dengan urutan nol (% kumulatif pelepasan Vs waktu), Urutan pertama (Log% sisa Vs waktu). Parameter kinetika disolusi *in vitro* yaitu menghitung konstanta laju disolusi, koefisien korelasi dan efisiensi disolusi.

- i. Studi stabilitas: Stabilitas diartikan sebagai kemampuan suatu obat atau bentuk sediaan dalam wadah tertentu untuk tetap berada di dalam spesifikasi fisik, kimiawi, terapeutik, dan toksikologi. Terjadi dekomposisi atau degradasi obat selama penyimpanan, karena perubahan kimiawi dari bahan aktif atau karena ketidakstabilan produk sehingga menurunkan konsentrasi obat dalam bentuk sediaan.

Studi stabilitas bentuk sediaan harus mencakup satu bagian untuk karakterisasi produk dan bagian lain untuk mempelajari stabilitas produk selama penyimpanan. Evaluasi stabilitas tablet sama seperti evaluasi tablet yaitu organoletis tablet, ketebalan, kandungan obat, kerataan, dsb. Evaluasi stabilitas tablet dengan menjaga bentuk sediaan dalam berbagai kondisi suhu dan kelembaban pada waktu tertentu. Studi stabilitas menunjukkan bahwa formulasi tablet cukup stabil di berbagai kondisi penyimpanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifi, S. 2015. Solid dispersion approach improving dissolution rate of stiripentol: a novel antiepileptic drug. *Irian Journal of Pharmaceutical Research*. 14(4), 1001-1014.
- Aiba, S. 1992. Studies on chitosan: 4. Lysozimidic hydrolysis of partially N-acetylated chitosans. *Int. J. Biol. Macromol.* 14: 225-228.
- Allam, A.N., Naggar, V.F., El Gamal, S.S. 2013. Formulation and Physicochemical Characterization of Chitosan/Acyclovir Co-crystals. *Pharmaceutical Development and Technology*. 18(4), 856-65
- Amidon, G.L., Lennern "as, H., Shah, V.P., and Crison, J.R. 1995. Atheoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: thecorrelation of in vitro drug product dissolution and in vivobioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413–420.
- Amorim, R.V., Melo ES, Carneiro-da-Cunha MG, Ledingham WM, and Campos-Takaki GM. 2003. Chitosan from *Syncephalastrum racemosum* used as a film support for lipase immobilization. *Bioresour. Technol.* 89: 35–39.
- Aranaz, I., Mengibar M, Harris R, Panos I, Miralles B, and Acosta N. 2009. Functional characterization of chitin and chitosan. *Curr Chem Biol.* 3: 203–230.
- Badwan, A.A., El Khordagui, L.K., Saleh, A.M., and Khalil, S.A. 1983. The solubility of benzodiazepines in sodium salicylate solution and a proposed mechanism for hydrotropic solubi-lization. *International Journal of Pharmaceutics*. 13(1), 67–74.

- Baxter, A., Dillon, M., Taylor, K.D.A., and Roberts, G.A.F. 1992. Improved method for i.r. determination of the degree of N-acetylation of chitosan, *Int. J. Biol. Macromol.* 14: 166-169.
- Benhabiles, M.S., Salah R, Lounici H, Drouiche N, Goosen M.F.A, and Mameri N. 2012. Antibacterial activity of chitin, chitosan and its oligomers prepared from shrimp shell waste. *Food Hydrocolloids.* 29: 48-56.
- Bhowmik, D., Chiranjib, Yadav, J., Chandira, R.M., and Sampath, K.K.P. 2010. Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form. *Scholars Research Library*, 2(1), 495-504.
- Bhugra, C., Rambhatla, S., Bakri, A., Duddu, S.P., Miller, D.P., Pikal, M.J., and Lechuga-Ballesteros, D. 2007. Prediction of the onset of crystallization of amorphous sucrose the calorimetric glass transition temperature from correlations with mobility. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 96(5), 1258-1269.
- Blagden, N. de Matas, M., Gavan, P.T., and York, P. 2007. Crystalengineering of active pharmaceutical ingredients to improvesolubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 59(7), 617-630.
- Bond, A.D. 2012. Fundamentals Aspects of Salts and Co-crystals. *In:Wouters, J., Quere, L (Eds). Pharmaceutical Salts and Co-crystals.* Cambridge : The Royal Society of Chemistry, 9-28
- Börjesson, J. 2006. SEM: Scanning Electron Microscopy, *Dept. Applied Physics.* 1-13.
- Chatterjee, S., Adhya M, Guha A.K, and Chaterjee B.P. 2005. Chitosan from *Mucor rouxii*: Production and physic-chemical characterization. *Proc Biochem.* 40: 395-400.

- Chavda, H.V., Patel, C.N., and Anand, I.S. 2010. Biopharmaceutics classification system. *System Reviews in Pharmacy*. 1(1), 62-69.
- Chiou, W.L. 1977. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems: X-ray diffraction and aqueous solubility studies on griseofulvin-polyethylene glycol 6000 systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 66, 989-991.
- Chiou, W.L., Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60, 1281-1302.
- Chowdary, K.P.R., Enturi, V., and Pallavi, V.T. 2011. Formulation development of etoricoxib tablets by wet granulation and direct compression methods employing starch phosphate a new modified starch. *Der Pharmacia Lettre*. 3(6),163-172.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta.
- Dhillon, G.S., Kaur S, Brar S.K, and Verma M. 2012. Green synthesis approach: extraction of chitosan from fungus mycelia. *Critical Review in Biotechnology*. 1 - 25.
- Domszy, J.G., and Roberts, G.A.F. 1985. Evaluation of infrared spectroscopic techniques for analyzing chitosan, *Makromol. Chem*. 186:1671-1677.
- Du, Y, Zhao Y, Dai S, and Yang B. 2009. Preparation of water-soluble chitosan from shrimp shell and its antibacterial activity. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 10: 103-107.
- Dutta, P.K., Dutta J, and Tripathi V.S. 2004. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *J. Scientific & Industrial Research*. 63: 20-31.

- Ebewele, Robert O. 2000. *Polymer Science and Technology*. New York, CRC Press.
- Evans, J.R, Davids W.G, MacRae J.D, and Amirbahman A. 2002. Kinetics of cadmium uptake by chitosan-based crab shells. *Water Res.* 36: 3219-3226.
- Fabian, L., Friscic, T. 2012. Shape and Polarity in Co-crystal Formation : Database Analysis and Experimental Validation. *In:Wouters, J., Quere, L (Eds). Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp : 89-109
- FDA. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for ImmediateRelease Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000. Available at :<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf> [Accessed on:October 30, 2020].
- Fujimoto, Y, Hirai, N., Takatani-Nakase, T, and Takahashi, K. 2016. Preparation and evaluation of solid dispersion tablets by a simple and manufacturable wet granulation method using porous calcium silicate. *Chem. Pharm. Bull.* 64(4), 311–318.
- Govedarica, B., Injac, R., Dreu, R., and Srcic, S. 2011. Formulation and evaluation of immediate release tablets with different types of paracetamol powders prepared by direct compression. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 5(1), 31-41. DOI: 10.5897/AJPP10.274.
- Gupta, P, Vermani K, and Garg S. 2002. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today.* 7(10): 569-579.

- Hilya, N.I, Agnes Nuniek W, Setyawan D, and Hendradi E. 2017. Improvement of dissolution properties through acyclovir - Succinic acid cocrystal using solvent evaporation technique. *Int J Drug Deliv Technology*. 7(4), 304–9.
- Hirai, N., Takatani-Nakase, T., and Takahashi, K. 2018. Preparation and evaluation of ibuprofen solid dispersion tablets with improved dissolution and less sticking using porous calcium silicate. *Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*. 6(1), 1-8.
- Hong, K.S. 2006. Polymer Chemistry, Course Syllabus, Chapter 1. <https://www.thermofisher.com/id/en/home/industrial/pharma-biopharma/drug-formulation-manufacturing/hot-melt-extrusion.html>. [Accessed on:October 30, 2020]
- Hong, P.Z. Li, S.D., Ou, C.Y., Li, C.P., Yang, L., and Zhang, C.H. 2007. Thermogravimetric Analysis of Chitosan. *J. Appl. Polymer Sci*. 105, 547-551.
- Ishihara, M., Obara K., Nakamura, S., Fujita, M., Masuoka, K., Kanatani Y., Takase B., Hattori, H., Morimoto, Y., Ishihara, M., Maehara, T., and Kikuchi, M. 2006. Chitosan hydrogel as drug delivery carrier to control angiogenesis. *J Artif Organs*. 9: 8 - 16
- Iqbal, B., Ali, A., Ali, J., Baboota, S., Gupta, S., Dang, S., Muhammad, S., and Sahni, J., K. 2011. Recent advances and patents in solid dispersion technology. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 5(3), 244-264.
- Jindal, K. 2017. Review on Solubility: a Mandatory Tool for Pharmaceuticals. *Int Res J Pharm*. 8(11):11–5.
- Jolles, P, and Muzzarelli RAA. 1999. Chitin and chitinases. Basel, Switzerland: Birkhauser.

- Kannan, M., Nesakumari M, Rajarathinam K, and Ranjit Singh AJA. 2010. Production and characterization of mushroom chitosan under solid-state fermentation. *Adv Biol Res.* 4: 10–13.
- Karimban, J.A.K., Senthil, A., Masurkar, S., Kharat, J., and Narayanaswamy, V.B. 2012. Formulation and evaluation of immediate release venlafaxine hcl tablets: comparative study of super disintegrant and diluents. *International Research Journal of Pharmacy.* 3 (4), 324-329.
- Kim, K.T., Lee, J.Y., Lee, M.Y., Song, C.K., Choi, J. and Kim, D. 2011. Solid dispersions as a drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 41(3), 125-142. DOI : 10.4333/KPS.2011.41.3.125.
- Kommareddy, S., Shenoy, D.B., Amiji, M.M. Gelatin Nanoparticles and Their Biofunctionalization. In: *Nanotechnologies for the Life Sciences.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2007. p. 330.
- Koteswari, P., Sunium, S., Srinivasababu, P., Babu, G., K., and Nithya, P., D. 2014. Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablets of lamotrigine using liquid-solid technique. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 4(4), 207-214. DOI : 10.4103/2230-973X.143125.
- Kumar, P., and Singh, C. 2013. A study on solubility enhancement methods for poorly water soluble drugs. *American Journal of Pharmacological Sciences,* 1(4), 67-73.
- Kushwaha, A. 2011. Solid dispersion – a promising novel approach for improving the solubility of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2(8), 2021-2030.

- Labarre, D., Gilles P., and Christine V. 2011. Biomedical and Pharmaceutical Polymers. Pharmaceutical Press, USA.
- Latupeirissa, J., Fransina, E.G., Tanasale, M.F.J.D.P. 2019 Ekstraksi Dan Karakterisasi Pektin Kulit Jeruk Manis Kisar (*Citrus sp.*). *Indo J Chem Res.* 7(1), 61–8.
- Manna, L. Banchemo, M. D., Sola, A., Ferri, S., Ronchetti, and Sicardi, S. 2007. Impregnation of PVP microparticles with ketoprofen in the presence of supercritical CO₂. *Journal of Supercritical Fluids*, 42(3), 378–384.
- Masuda, T., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Fujii, K., Uekusa, H., Terada, K. 2012. Cocrystallization and Amorphization Induced by Drug-Excipient Interaction Improves the Physical Properties of Acyclovir. *International Journal of Pharmaceutics*. 422, 160-9.
- Nanosuspension drug delivery technology and application—nanotech—express pharma pulse.htm, <http://www.express-pharmapulse.com> [Accessed on: October 30, 2020]
- Paradkar, A., Ambike, A.A., Jadhav, B.K., and Mahadik, K.R. 2004. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int. J. Pharm.* 271, 281-286
- Pochanavanich, P., and Suntornsuk W. 2002. Fungal chitosan production and its characterization. *Lett Appl Microbiol.* 35: 17–21.
- Pore, Y.V., Shinde, V.R., and Rao, J.V. 2016. Physical stabilization of amorphous itraconazole in solid dispersions for improved dissolution profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 6 (10), 037-044. DOI: 10.7324/JAPS.2016.601005
- Prajapati, B.G., and Ratnakar, N. 2009. A review on recent patents on rapid dissolving drug delivery system. *International Journal of Pharma.Tech Research*. 1(3), 790-798.

- Rai, V.K., Pathak, N., Bhaskar, R., Nandi, B.C., Dey, S., and Tyagi, L.K. 2009. Optimization of immediate release tablet of raloxifene hydrochloride by wet granulation method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 1(1), 51-54.
- Rajesh, B., Aditya, S., Prevesh, K., Sukirti, U., and Prashant, U. 2019. Formulation and evaluation of immediate release tablet of zopiclone using wet granulation method. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 9(2-s), 132-137.
- Rangole, U.S., Kawtikwar, P.S., and Sakarkar, D.M. 2008. Formulation and in-vitro evaluation of rapidly disintegrating tablets using hydrochlorothiazide as a model drug. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 1(4): 349-352.
- Rasool, A.A., Hussain, A.A., and Dittert, L.W. 1991. Solubility enhancement of some water-insoluble drugs in the presence of nicotinamide and related compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 80(4), 387-393.
- Rawlinson, C. 2006. Differential Scanning Calorimetry: Cooking with Chemicals, *Lecture note of School of Pharmacy, Univeristy of Bradford*.
- Raza, K., Kumar P, Ratan S, Malik R, and Arora S. 2014. Polymorphism: The phenomenon affecting the performance of drugs. *SOJ Pharm Sci*. 1(2):10.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J, Quinn M.E. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Pharmaceutical Press.
- Sareen, S., Mathew, G., and Joseph, L. 2012. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2(1), 12-17. DOI : 10.4103/2230-973X.96921

- Savjani, K.T, Gajjar, A.K, and Savjani, J.K. 2012. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques.
- Schultheiss, N., and Henck, J.A. 2012. Role of Co-crystals in the Pharmaceutical Development Continuum. *In:Wouters, J., Quere, L (Eds). Pharmaceutical Salts and Co-crystals.* Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp :110-27.
- Sekiguchi, K. and Obi, N. 1961. Studies on absorption of eutectic mixtures. I.A. comparison of the behaviour of eutectic mix-tures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 9, 866–872.
- Sinko, P.J. 2016. Martin's Physical Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. New Jersey, Wolters Kluwer.
- Storck, S., Bretinger, H., and Maier, W.F. 1998. Characterization of micro- and mesoporous solids by physisorption methods and pore-size analysis, *Applied Catalysis A: General*, 174: 137–146.
- Streit, F., Koch F, Laranjeira MCM, and Ninow JL. 2009. Production of fungal chitosan in liquid cultivation using apple pomace as substrate. *Braz J Microbiol.* 40: 20–25.
- Sunkara, G. and Kompella, U.B. 2002. Drug delivery applications of supercritical fluid technology. *Drug Delivery Teckeshavhnology.* 2, 44–50.
- Synowiecki, J. 1986. Use of krill chitin as an enzyme support. In R. A. A. Muzzarelli, C. Jeuniaux, G. Gooday Eds., *Chitin in Nature and Technology*, New York: Plenum Press. 417-420.
- Synowiecki, J, and Al-Khateeb NA. 2003. Production, Properties, and some New Applications of Chitin and Its Derivatives. *Critical Review in Food Science and Nutrition.* 43(2): 145-171.

- Tachibana, T., and Nakamura, A. 1965. A methode for prepar-ing an aqueous colloidal dispersion of organic materialsby using water-soluble polymers: dispersion of β -carotene bypolyvinylpyrrolidone. *Colloid and Polymer Science*. 203(2), 130-133.
- Tajik, H, Moradi M, Rohani SMR, Erfani AM, and Jalali FSS. 2008. Preparation of Chitosan from Brine Shrimp (*Artemia urmiana*) Cyst Shells and Effects of Different Chemical Processing Sequences on the Physicochemical and Functional Properties of the Product. *Molecules*. 13: 1263-1274.
- Tan, T.W, Wang, B.W, and Shi, XY. 2002. Separation of chitosan from *Penicillium chrysogenum* mycelium and its applications. *J Bioact Compat Polym*. 17: 173-182.
- Tekade, A.R., and Yadav, J.N. 2020. A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 10(3), 359-369. DOI: 10.34172/apb.2020.044<https://apb.tbzmed.ac.ir>
- Teli, M.D, and Sheikh J. 2012 Extraction of chitosan from shrimp shells waste and application in antibacterial finishing of bamboo rayon. *Int. J. Biol. Macromol*. 50: 1195-1200.
- Uddin, R., Saffoon N., Huda N.H., and Jhanker Y.M. 2010. Effect of Water Soluble Polymers on Dissolution Enhancement of Ibuprofen Solid Dispersion Prepared by Fusion Method. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(1): 63-67
- Vanachan, P, Sajomsana W, Kasinrerker W, Subyen D, Kongtawelert P. 2003. Anticoagulant Activities of the Chitosan Polysulfate Synthesized from Crab shell by semi-heterogeneous conditions. *Science Asia*. 29: 115-120.

- Vijay, J., Sahadevan, J.T., and Gilhotra, R.M. 2012. A basic insight into the stability and manufacturing aspects of solid dispersions. *Chronicles of Young Scientists*. 3(2), 95-105. DOI : 10.4103/2229-5186.98668
- Wang, X, Strand SP, Du Y, and Varum KM. 2010. Chitosan-DNA-rectorite nanocomposites: Effect of chitosan chain length and glycosylation. *Carbohydr. Polym.* 79: 590–596.

INDEX

A

Alam v, 12
Amorf 41
antikolesterol 6
API 40
Aplikasi v, vi, 18, 60

B

BCS 35, 36, 40
BET v, 28, 29
Binder 64
Biopolimer i, ii, v, 4

C

Cangkang 13, 17
Cangkang kepiting 17
Cangkang udang 17

D

Deasetilasi v, 31
Deminalisasi 14
Derajat Deasetilasi v, 31
Disintegran 65
Disolusi 72
Dispersi padat 37, 49, 50, 52,
53, 54, 56, 60
DLS v, 24, 26

E

Eksipien vi, 63, 64
Evaluasi 66, 68, 73

F

Farmasi iii, v, 4, 18, 22
Formulasi i, ii, 48, 60

G

Gelatin 10, 64, 79
Granulasi basah 62, 63
GRAS 40

H

Habit Kristal 40
HME 38
HPMC 4, 5, 50, 64

J

Jamur 13

K

Kadar Abu v, 22
Kadar Air v, 22
Karakteristik 17, 23
Kekerasan 69
Kelarutan vi, 34, 35, 36, 39, 46
Kerapuhan 70
Keseragaman bobot 69
Kitin 12, 13, 18
Kitosan i, ii, v, 6, 12, 14, 18, 22,
31
Kokristalisasi 39
Kristal 40, 49, 50
Krustasea 13

L

Lubricant 64

M

Melt Agglomeration 56, 57

Mikromorfologi v, 24

Monomer 2

N

Ninhidrin v, 31

O

Oligomer 3

Organoleptik v, 22

P

Pektin 7, 8, 80

Polimer v, 2, 3, 4

Pre-treatment 17

PSA 26

Pseudopolimorf 41

R

Rasio Hausner 68

Rendemen v, 22

S

Selulosa 4, 5, 65

SEM v, 24, 25, 26, 75

Sintesis v, 14, 17

Solvent 37, 57

Solvent Evaporation Method 37

Stabilitas 73

Starch 6, 64, 65

T

Tablet vi, 6, 62, 63, 66, 68, 70,
71, 72

TGA 27

U

Uji disintegrasi 70

X

Xanthan Gum 8, 9