

**Review Perbandingan Pengaruh Metode Ekstruksi – Sferonisasi dan Metode  
*Fluid bed Layering* terhadap Karakteristik Mikropartikel Sediaan Pelet**

**Laporan Tugas Akhir**

**Riska Feranovita Ruchyat  
12171017**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2021**

**ABSTRAK**

**Review Perbandingan Pengaruh Metode Ekstruksi – Sferonisasi dan Metode *Fluid bed* terhadap Karakterisasi Mikropartikel Sediaan Pelet**

**Oleh:**

**Riska Feranovita Ruchyat**

**12171017**

Review jurnal ini membahas variabel dan faktor yang mempengaruhi karakteristik akhir pelet dengan Metode Ekstruksi-Sferonisasi dan Metode *Fluid bed Layering*. Karakteristik akhir dari pelet yang dipreparasi dengan metode *Fluid bed Layering* dan metode ekstrusi-sferonisasi dipengaruhi oleh berbagai faktor dan variabel proses. Maka dari itu pengetahuan terkait variabel dan faktor yang mempengaruhi karakteristik akhir pelet menjadi hal yang krusial dalam pemenuhan karakteristik akhir tablet yang sesuai dengan persyaratan. Salah satu faktor formulasi yang mempengaruhi karakteristik akhir pelet yang dipreparasi dengan metode *Fluid bed Layering* dan metode ekstrusi-sferonisasi adalah eksipien, sedangkan parameter lainnya pada metode *Fluid bed Layering* terletak pada faktor proses (kecepatan rotor, suhu). Review jurnal ini mendiskusikan kelebihan dan keterbatasan dari kedua metode yang dapat mempengaruhi karakteristik akhir pelet.

Kata Kunci: Pelet, Teknik peletisasi, Ekstrusi-sferonisasi, *Fluid bed Layering*, Karakterisasi Pelet

**ABSTRACT**

**Review Perbandingan Pengaruh Metode Ekstruksi – Sferonisasi dan Metode *Fluid bed Layering* terhadap Karakteristik Mikropartikel Sediaan Pelet**

**By:**

**Riska Feranovita Ruchyat**

**12171017**

*This article review discusses the variables and factors that affect the final characteristics of pellets using the Extrusion-Sferonization Method and the Fluid bed Layering Method. The final characteristics of pellets prepared by the Fluidbed Layering method and the extrusion-sferonization method are influenced by various factors and process variables. Therefore, knowledge related to the variables and factors that affect the final characteristics of the pellets is crucial in fulfilling the final characteristics of tablets that are in accordance with the requirements. One of the formulation factors that affects the final characteristics of pellets prepared by the Fluid bed Layering method and the extrusion-sferonization method is the excipient, while the other parameters in the Fluid bed Layering method are process factors (rotor speed, temperature). This article review discusses the advantages and limitations of both methods that can affect the final pellet characteristics.*

*Key word: Pellet, Pelletization techniques, Extrusion–sferonization, Fluid bed Layering, Pellet’s characterization*

**LEMBAR PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**Review Perbandingan Pengaruh Metode Ekstruksi – Sferonisasi dan Metode  
*Fluid bed Layering* terhadap Karakteristik Mikropartikel Sediaan Pelet**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Akhir**

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Riska Feranovita Ruchyat  
12171017**

Bandung, 19 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH.Kes.,Apt)  
NIDN. 0403046401

(Ira Adiyati Rum, M.Si)  
NIDN. 0403048105

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmatNya penulis dapat menyelesaikan buku Tugas Akhir yang berjudul “Review Perbandingan Metode Ekstruksi-Sferonisasi dan Metode *Fluidbed Layering* terhadap Karakteristik Mikropartikel Sediaan Pelet” sebagai syarat menyelesaikan studi tingkat sarjana (S1) di Program Studi Sains dan Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Selama penyusunan Tugas Akhir penulis tidak terlepas dari bimbingan, saran dan bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Ibu Dr. apt. Patonah ,M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana
2. Bapak Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH.Kes.,Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Ira Adiyati Rum, M.Si selaku Dosen Pembimbing Serta yang dengan penuh kesabaran senantiasa memberikan bimbingan, dukungan, dorongan, perhatian, dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Rahma Ziska, M.Si selaku Dosen Wali yang telah memberikan dukungan pengarahan selama perkuliahan.
4. Kedua orang tua dan keluarga besar yang senantiasa memberikan dukungan, perhatian, do'a, kasih sayang juga semangat kepada penulis.
5. Teman-teman Farmasi kelas Non-Reg angkatan 2017 dan semua yang terlibat baik secara langsung ataupun tidak langsung yang sudah membantu dan memberikan semangat serta dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menerima berbagai saran dan kritik yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca. Aamiin.

Bandung, Juni 2021

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	i
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	ii
<b>BAB 1</b> .....	1
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1. Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2. Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3. Tujuan Dan Manfaat Review Jurnal</b> .....	3
<b>1.4. Hipotesis Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2</b> .....	5
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1. Sistem Multipartikulat</b> .....	5
<b>2.2. Pelet</b> .....	5
<b>2.3. Metode <i>Fluid Bed</i></b> .....	5
<b>2.4. Metode Ekstrusi-Sferonisasi</b> .....	9
<b>2.5. Karakterisasi Pelet</b> .....	10
<b>2.5.1. Rendemen Pelet</b> .....	11
<b>2.5.2. Ukuran Pelet (Diameter Rata-Rata)</b> .....	11
<b>2.5.3. Bentuk Pelet</b> .....	11
<b>2.5.4. Kelembaban</b> .....	12
<b>2.5.5. Kompresibilitas</b> .....	12
<b>2.5.6. Sifat Alir</b> .....	12
<b>2.5.7. Kerapuhan</b> .....	13
<b>2.5.9. <i>Scanning Electron Microscopy (SEM)</i></b> .....	13
<b>2.5.10. Profil Disolusi</b> .....	14
<b>2.5.11. Teknik Peletisasi</b> .....	14
<b>2.6. <i>Drug Modified Release</i></b> .....	16
<b>2.7. Eksipien</b> .....	16
<b>2.7.1. Selulosa Mikrokrystalin (MCC)</b> .....	17
<b>2.7.2. PVP (Polivinilpirolidon)</b> .....	18
<b>2.7.3. PVAc</b> .....	18

2.7.4.	Pati .....	18
2.7.5	Amylum .....	18
2.7.6	Karagenan .....	19
2.7.8	Opadry AMB II .....	19
<b>BAB 3.</b>	.....	<b>21</b>
<b>METODOLOGI PENELITIAN</b>	.....	<b>21</b>
3.1.	Waktu Penelitian .....	21
3.2.	Subyek Penelitian .....	21
3.3.	Metode Pengumpulan Data .....	21
3.4.	Bahan .....	22
3.5.	Analisis Data .....	22
<b>BAB 4.</b>	.....	<b>23</b>
<b>PROSEDUR PENELITIAN</b>	.....	<b>23</b>
4.1.	Prosedur Penelitian .....	23
4.1.1.	Pemilihan Tema Review .....	23
4.1.2.	Mencari Literatur Yang Berkaitan Dengan Tema .....	23
4.1.3.	Membaca Literatur .....	23
4.1.4.	Mengevaluasi Literatur .....	23
4.1.5.	Mengkaji Dan Menganalisis Literatur .....	23
4.1.6.	Mengutip Literatur Dengan Benar .....	24
4.1.7.	Membuat Tabel Ringkasan .....	24
4.1.8.	Menginterpretasikan Tabel Ringkasan .....	24
4.1.9.	Pengecekan Plagiarisme .....	24
4.2.	Analisis Data .....	24
<b>BAB 5.</b>	.....	<b>23</b>
<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	.....	<b>23</b>
<b>BAB 6.</b>	.....	<b>31</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	.....	<b>31</b>
6.1	Kesimpulan .....	31
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>32</b>

**DAFTAR GAMBAR**

**Gambar 1.** Prinsip aglomerasi pada unggun terfluidisasi (kiri) dan granulator geser tinggi (basah) (kanan). .....5

**Gambar 2.** Rancangan alat mekanisme fluid bed: (a) top spray, (b) bottom spray, dan (c) tangential spray .....6

**Gambar 3.** Multipartikulat lapisan Fluid-bed .....8

**Gambar 4.** *Drug layering on stater cores* .....8

**Gambar 5.** Fluid bed drug layering .....8

**Gambar 6.** Prinsip dasar sferonisasi dengan dua aplikasi .....9

**Gambar 7.** Proses ekstrusi-sferonisasi .....10

**Gambar 8.** (A) Pelet, (B, C) Pelet sempurna, (D) Pelet berlapis .....10

**Gambar 9.** MCC + Laktos + MA      **Gambar 10.** Avicel 101 + DCPC .....25

**Gambar 11.** HPC suhu 34-35°C (FBD)      **Gambar 12.** HPC suhu 35-38°C (FBD) .....25

**Gambar 13.** Uncoated pellets Nifedipin dengan perbesaran 150x (kiri), 1500x (kanan). Coated pellets Nifedipin dengan perbesaran 150x (a) Opadry II, (b) Opadry .....26

**Gambar 14.** Plot permukaan diameter rata-rata geometrik, kecepatan semprotan (sumbu x), kecepatan rotor (sumbu y) pada tingkat beban obat tetap hingga 16% .....26

**Gambar 15.** Profil disolusi pelet yang diperoleh menggunakan eksperimen rancangan. ....28

**DAFTAR TABEL**

**Tabel 1.** Ringkasan Evaluasi Pelet .....15  
**Tabel 2.** Eksipien yang digunakan dalam pembuatan pelet.....17  
**Tabel 3.** Formulasi Pelet Lansoprazol .....28

**DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG**

<b>SINGKATAN</b>	<b>NAMA</b>
µm	Mikrometer
nm	Nanometer
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredients</i>
rpm	<i>Rotary Per Minute</i>
XCT	<i>X-ray Computed Tomography</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
USP	<i>United States Pharmacope</i>
HPC	<i>Hydroxypropyl cellulose</i>
HPMC	<i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>
MC	<i>Microcrystalline cellulose</i>
PVP	<i>Polyvinylpyrrolidone</i>
Na-CMC	Karboksimetil selulosa
PVAc	<i>Polyvinyl acetate</i>
FBLG	<i>Fluizedbed Layering Granulation</i>
DCPD	Dikalsium posfat dihidrat
MA	<i>Mefenamic acid</i>
FBD	<i>Fluidbed</i>
Mg Karbonat	Magnesium Karbonat
Na Lauril Sulfat	Natrium Lauril Sulfat

## **BAB 1.**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Sistem multipartikulat oral merupakan bentuk sediaan yang terdiri dari banyak unit pengiriman obat kecil seperti pelet, granul, butiran mikro, spheroid atau mini tablet (Nguyen, T.T.L., Anton, N., & Vandamme, 2017). Sistem multipartikulat adalah suatu persiapan yang terdiri dari banyak unit. Formula multipartikulat dapat berisi satu obat atau berbagai campuran obat dari partikel yang larut secara oral, dengan pelepasan segera atau beberapa pelepasan yang dimodifikasi. Produk multipartikulat yang dipasarkan secara luas terdiri dari bola yang dilapisi dengan pelepasan segera. Salah satu tujuan pelapisan yaitu untuk melindungi atau menutupi rasa (Santoso, Jafar and Hayati, 2020).

Sediaan konvensional dengan dosis yang besar dapat menimbulkan efek toksik yang merugikan, hal tersebut terjadi karena timbulnya efek fluktuatif dari obat yang tidak dapat dikontrol pelepasannya. Salah satu cara mengatasi hal tersebut adalah melalui modifikasi profil pelepasannya. Teknik umum yang digunakan untuk formulasi pelepasan terkontrol adalah pelapisan film. Teknik pelapisan film dicirikan oleh pengendapan film seragam ke permukaan substrat, proses ini telah banyak digunakan untuk membuat sediaan lepas-modifikasi mulai dari formulasi yang berbeda, seperti tablet, butiran, pelet, dan kapsul. Lapisan enterik merupakan lapisan penghalang yang mencegah pelepasan obat sebelum mencapai usus kecil (Akbar *et al.*, 2012). Tujuan fungsional lapisan film adalah untuk membentuk penghalang yang melindungi pelet dari kondisi dan atau untuk mengubah profil pelepasan obat (De Souza, Nitz and Taranto, 2014).

Pelet untuk aplikasi farmasi didefinisikan sebagai unit padatan yang berbentuk bulat atau semi bulat, yang dapat mengalir bebas dengan distribusi ukuran yang sempit, dengan diameter yang bervariasi antara 500-1500  $\mu\text{m}$  (Punia Supriya, Bala Rajni, 2012).

Pelet merupakan sediaan multipartikulat yang memiliki banyak keuntungan. Beberapa keuntungan formulasi sediaan pelet, antara lain stabilnya kadar obat dalam plasma, rendahnya efek samping merugikan yang timbul, dapat meminimalkan terjadinya iritasi, memiliki sifat alir yang baik dan juga kemudahan saat proses pelapisan (Santoso and Risyanto, 2020). Pelet merupakan sediaan yang ideal untuk aplikasi pelapisan karena bentuknya yang bulat (De Souza, Nitz and Taranto, 2014).

Untuk menghasilkan pelet berlapis ada beberapa prinsip teknik peletisasi umum diantaranya “*balling, spray drying/congealing, ekstrusi-sferonisasi dan fluidbed granulasi*” (Enßlin *et al.*, 2009). *Fluidbed* merupakan sistem multifungsi yang digunakan untuk memproses berbagai bentuk sediaan seperti tablet, kapsul, pelet, dan mikrogranul, menggunakan wadah yang sama (pencampuran, granulasi, dan pengeringan), dan menghasilkan produk yang diaglomerasi dengan kompresibilitas yang unggul (Nastruzzi *et al.*, 2000). Teknologi *Fluidbed* merupakan teknik yang digunakan untuk granulasi/aglomerasi, pelapisan/*layering, coating* berbagai ukuran partikel dan pengeringan. Tiga proses tahapan *fluidbed* dapat dilihat dengan penempatan semprotan *nozzle* pada bagian atas, bawah, dan tangensial. Mesin semprot atas, bawah, dan tangensial telah digunakan oleh industri farmasi selama beberapa dekade. Kemajuan terbaru dalam model semikontinyu dan kontinyu telah membuat metodologi granulasi ini lebih hemat biaya pada skala komersial. Keseimbangan massa kelembapan selama tahap granulasi dan pengeringan dapat diprediksi secara matematis menggunakan keseimbangan kelembapan udara masuk dan keluar. Kadar air butiran yang diinginkan juga dapat dikontrol melalui penyesuaian parameter proses terutama melalui laju aliran semprot dan udara (Yamamoto and Shao, 2009). *Fluidbed layering* merupakan tahapan lanjutan untuk melapisi inti starter (tidak mengandung zat aktif) dengan lapisan zat aktif sampai kandungan obat yang diinginkan tercapai (pelet berlapis obat) (Enßlin *et al.*, 2009).

Ekstrusi-sferonisasi merupakan teknik sederhana yang dilaporkan pertama kali oleh Conine Hadley dan Reynolds (1970), teknik ini melibatkan empat langkah yaitu: (1) persiapan massa basah; (2) perubahan massa basah menjadi silinder yang mudah untuk diekstrusi sehingga menghasilkan ekstrudat; (3) pemecahan ekstrudat dan mengubah partikel bulat menjadi partikel bola (tahap sferonisasi); dan (4) pengeringan pelet. Keuntungan pembuatan pelet dengan menggunakan metode ekstrusi-sferonisasi dibandingkan teknik lain termasuk modifikasi karakteristik fisik bahan aktif dan eksipien, yaitu menghasilkan partikel yang tidak terlalu besar, bersifat higroskopis yang rendah, distribusi ukuran partikel sempit, bebas debu, memiliki permukaan yang lebih halus dan bentuk pelet yang sferis (Muley, Nandgude, and Poddar 2016).

Metode ekstrusi-sferonisasi dipilih karena selain murah dan alat yang digunakan sederhana, metode ini tidak perlu menggunakan pelarut organik yang umumnya cenderung toksik. Selain itu, metode ekstrusi-sferonisasi dapat menghasilkan bentuk pelet yang sferis dan membentuk ukuran yang diharapkan (Santoso and Risyanto, 2020).

Karakteristik akhir dari pelet yang dipreparasi dengan metode *fluidbed layering* dan metode ekstrusi-sferonisasi dipengaruhi oleh berbagai faktor dan variabel proses. Maka dari itu pengetahuan terkait faktor dan variabel proses yang mempengaruhi karakteristik akhir pelet menjadi hal yang krusial dalam pemenuhan karakteristik akhir sediaan yang sesuai dengan persyaratan. Salah satu faktor yang mempengaruhi karakteristik akhir pelet adalah eksipien (Pašić *et al.*, 2010). Tidak semua eksipien dapat digunakan untuk proses ekstrusi-sferonisasi (Londoño and Rojas, 2017). Beberapa faktor dari karakterisasi pelet yang diketahui mempengaruhi kualitas pelet dengan metode ekstruksi - sferonisasi adalah distribusi ukuran partikel, luas permukaan, bentuk dan kebulatan, porositas, kepadatan, kekerasan, kerapuhan, sifat aliran, disintegrasi, dan disolusi (Sarita and Hitendra, 2019). Selain faktor formulasi, faktor lain yang berasal dari mesin juga dapat mempengaruhi karakteristik akhir, salah satunya kecepatan rotor (Pašić *et al.*, 2010)

Berdasarkan uraian diatas, akan dilakukan perbandingan metode pembuatan pelet yang dipreparasi menggunakan teknik *fluidbed layering* dan metode ekstrusi-sferonisasi menggunakan eksipien yang berbeda-beda dengan membandingkan pengaruh kedua metode terhadap karakteristik akhir pelet yang lebih baik.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut maka dapat diperoleh rumusan masalah yaitu bagaimana pengaruh teknologi proses Metode Ekstruksi-Sferonisasi dan Metode *Fluidbed Layering* dalam pembuatan sediaan mikropartikel yaitu pelet dilihat dari parameter karakterisasi pelet ?

## **1.3. Tujuan Dan Manfaat Review Jurnal**

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai pengaruh teknologi proses Metode Ekstruksi-Sferonisasi dan Metode *Fluidbed Layering* dalam pembuatan sediaan mikropartikel yaitu pelet dilihat dari parameter karakterisasi pelet.

## **1.4. Hipotesis Penelitian**

Karakterisasi pelet menggunakan metode ekstrusi-sferonisasi dan metode *fluidbed layering* berdasarkan evaluasi karakteristik pelet.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Sistem Multipartikulat

Sistem multipartikulat oral adalah bentuk sediaan yang terdiri dari banyak unit pengiriman obat kecil seperti pelet, butiran, butiran mikro, sferoid, atau mini tablet (Nguyen, T.T.L., Anton, N., & Vandamme, 2017). Formula multipartikulat dapat berisi satu obat atau berbagai kombinasi obat mulai dari partikel yang larut secara oral, dengan pelepasan segera atau pelepasan yang dimodifikasi. Sistem multipartikulat dapat dijadikan kapsul, sachet atau dalam bentuk tablet (Rajabi-Siahboomi, 2017).

### 2.2. Pelet

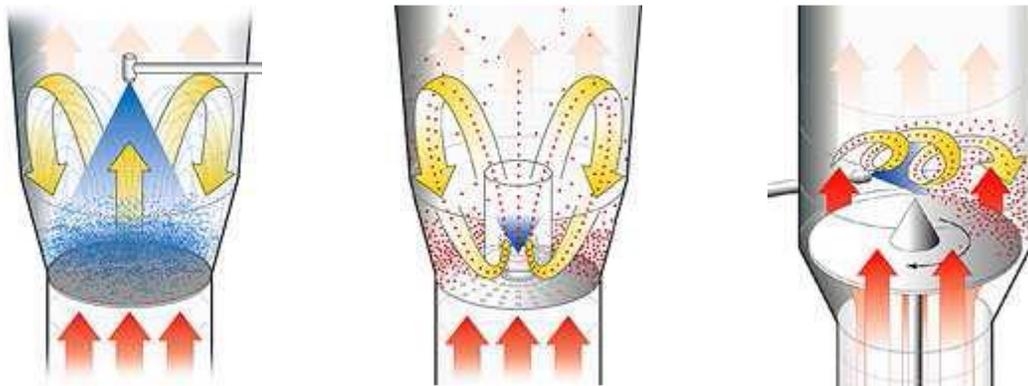
Pelet merupakan sediaan berbentuk bulat dimana distribusi ukuran partikel yang sempit dan biasanya memiliki diameter 0,5-1,5 $\mu$ m (500-1500 nm). Beberapa keuntungan formulasi sediaan pelet antara lain kadar obat dalam plasma yang stabil, dapat meminimalkan timbulnya efek samping yang merugikan, meminimalkan terjadinya iritasi, selain itu juga memiliki sifat alir yang baik dan kemudahan saat proses pelapisan (Santoso and Risyanto, 2020). Peletisasi adalah proses untuk menghasilkan partikel berbentuk bola dengan distribusi ukuran yang sempit dan sifat mekanik yang dapat diterima untuk pola pelepasan yang diinginkan (Santoso, Jafar and Hayati, 2020).

### 2.3. Metode *Fluid Bed*



**Gambar 1.** Prinsip aglomerasi pada unggun terfluidisasi (kiri) dan granulator geser tinggi (basah) (kanan).

Berbagai macam prinsip teknis tersedia untuk melakukan proses seperti spheronisasi, granulasi, pelletization, dan aglomerasi. Eksekusi yang berbeda dari perlengkapan unggun terfluidisasi, highshear prosesor, atau pelet dapat digunakan. Selain itu, peralatan khusus dikembangkan untuk kebutuhan dan spesialisasi yang disesuaikan produk. *Fluidized Bed Drying* adalah proses pengeringan dengan memanfaatkan aliran udara panas (konveksi) dengan kecepatan tertentu yang dilewatkan menembus bahan sehingga bahan tersebut memiliki sifat seperti fluida (ter-fluidisasi) (Rahmawati dkk, 2010). Fluidisasi merupakan suatu proses dimana tumpukan partikel padat yang diletakkan diatas *grid* atau plat berluang mulai terangkat ke atas karena adanya aliran gas atau fluida yang dihembuskan dari bawahnya (Arifianto dan Indarto, 2006).



**Gambar 2.** Rancangan alat mekanisme *fluid bed*: (a) *top spray*, (b) *bottom spray*, dan (c) *tangential spray*

a. *Top spray*

Komponen utama untuk prosesor *top spray* adalah:

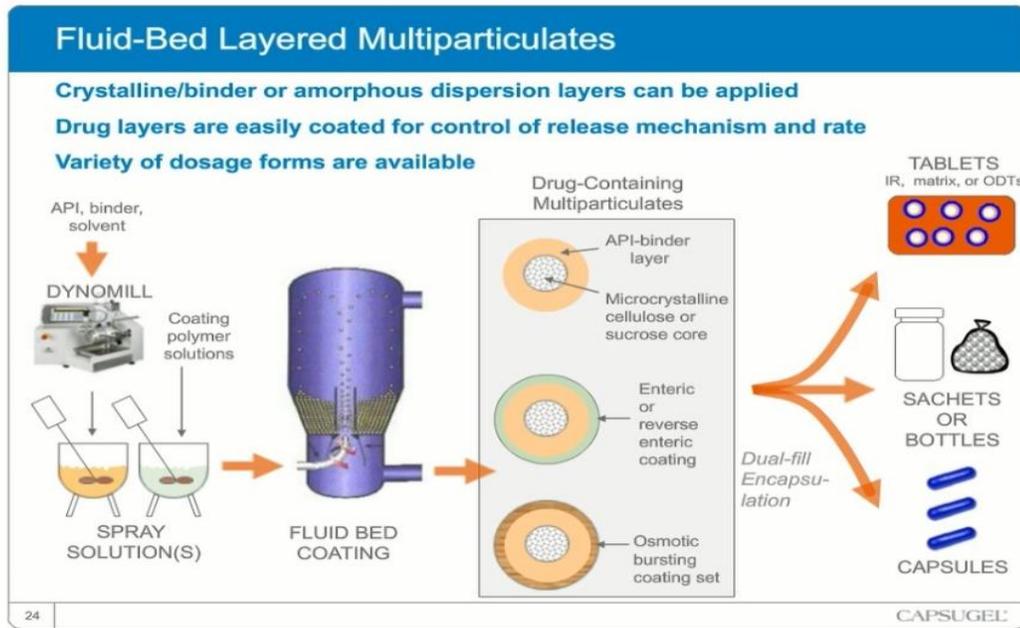
1. Unit penanganan udara yang dilengkapi dengan humidifikasi dan dehumidifikasi untuk kontrol titik embun;
2. Sebuah wadah produk;
3. Ruang ekspansi;
4. Sistem penyemprotan yang mengandung nozzel tunggal atau ganda;
5. Sistem pembuangan dengan filter, dan secara opsional, sebuah sistem penekan ledakan.

b. *Bottom spray*

Semprotan bawah, awalnya dikembangkan oleh Dale Wurster pada akhir 1950-an, paling sering digunakan sebagai pelapis partikulat dan tablet. Ada beberapa fitur unik dengan desain kolom tipe Wurster. Pertama, file nozzel dipasang di bagian bawah wadah saluran pro, dan di atas pelat distribusi udara. Kedua, pelat distribusi udara memiliki lubang yang lebih besar di tengahnya daripada di tepi luar. Ini memungkinkan lebih banyak aliran udara melalui bagian tengah piring. Terakhir, sebuah sisipan (partisi) ditempatkan di atas pelat. Konfigurasi ini memastikan partikel terfluidisasi ke atas sisipan, jatuh di luar sisipan, lewati di bawah sisipan, dan diangkat lagi di dalam sisipan. Wilayah bagian dalam sisipan biasanya disebut sebagai alas wilayah, sedangkan yang di luar sisipan dikenal sebagai daerah tempat tidur bawah. Partikel disemprotkan ke atas, dan dikeringkan di down bed berkali-kali, sampai ketebalan film yang diinginkan tercapai. Karena larutan pelapisan disemprotkan dari bawah, efisiensi pelapisan biasanya jauh lebih baik dari pada *top spray*.

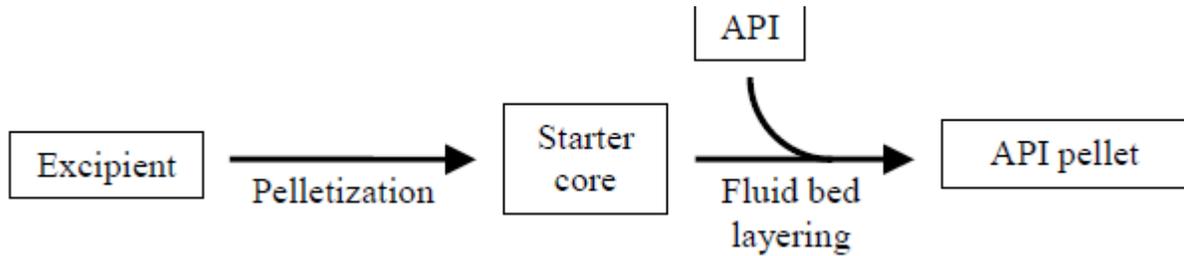
c. *Tangential spray*

Proses penyemprotan tangensial melibatkan variabel kecepatan putaran disk di dalam wadah (mangkuk) produk. Nosel semprot dipasang di sisi (dekat bagian bawah) mangkuk, dan terkubur dalam batch selama pemrosesan. Jarak antara disk dan dinding mangkuk bias disesuaikan, untuk memungkinkan berbagai jumlah udara masuk. Selama granulasi, disk yang berputar memberikan gaya sentrifugal ke material, memaksa partikel pindah ke bagian luar disk. Aliran udara kemudian memberikan gaya angkat. Kedua kekuatan ini, bersama dengan gravitasi alam, membuat material bergerak secara spiral membentuk heliks. Gerakan ini menghasilkan pemadatan bahan, untuk menghasilkan butiran yang seragam dan padat, sehingga memungkinkan pembuatan produk dengan dosis tinggi. Keuntungan tambahan adalah pelapisan pelet yang terbentuk bisa dilakukan dengan cara dan prosesor yang sama, tanpa harus membuang pelet. Kecepatan disk dan volume udara perlu diatur lebih rendah dibandingkan tahap granulasi, untuk menghindari potensi kerusakan film yang disebabkan oleh abrasi (Yamamoto and Shao, 2009).



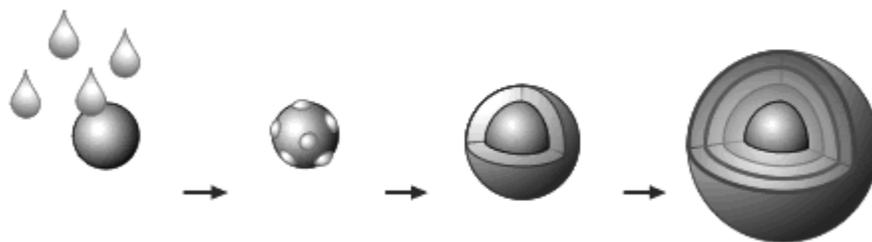
Gambar 3. Multipartikelat lapisan Fluid-bed

2.3.1 Fluid bed Layering



Gambar 4. Drug layering on stater cores

Selain pembuatan inti starter, proses pelapisan pelet hanya terdiri dari satu langkah. Core starter difluidisasi oleh aliran udara panas dalam fluid bed coater. Larutan API atau Dispersi API disemprotkan ke inti starter terfluidisasi. Pelarut diuapkan dalam panas aliran udara dan API non-volatil diterapkan berlapis-lapis ke inti starter. Lapisan berlanjut hingga konten API yang diinginkan tercapai.

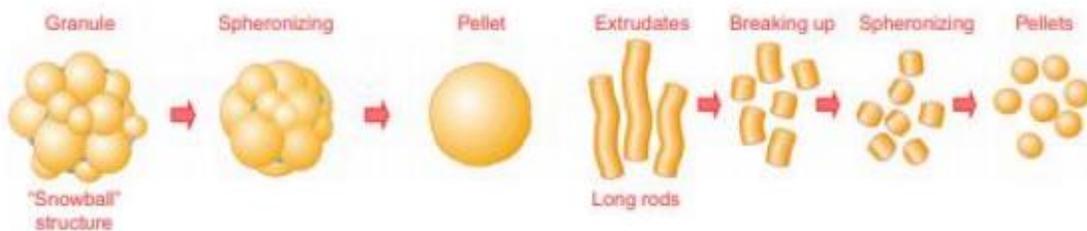


Gambar 5. Fluid bed drug layering

## 2.4. Metode Ekstrusi-Sferonisasi

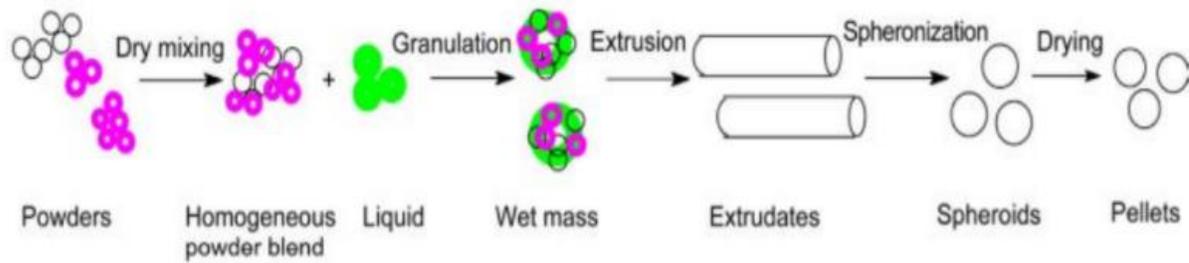
Ekstrusi-sferonisasi adalah salah satu metode yang paling umum dan diterima secara luas untuk pembuatan pelet dalam teknologi farmasi. Ekstrusi-sferonisasi merupakan suatu teknik yang menggunakan pencampuran kering, granulasi basah, ekstruksi, sferonisasi, pengeringan dan penyaringan. Pada saat granulasi basah, campuran zat aktif dan eksipien diubah menjadi massa yang dapat dengan mudah diekstruksi. Kemudian setelah diekstruksi dipindahkan pada alat spheronizer, pada proses ini akan dipecah menjadi batang silindri yang pendek akibat gesekan dengan plat yang berputar kemudian akan didorong keluar dan naik ke dinding stasioner dengan gaya sentrifugal, dan kemudian akan jatuh kembali, proses tersebut diulangi terus hingga diperoleh bentuk yang diinginkan (Santoso and Risyanto, 2020). Teknik ekstruksi-sferonisasi merupakan salah satu metode agar menghasilkan pelet dengan distribusi ukuran partikel yang sempit dan mencapai pelepasan yang terkontrol, sesuai yang diinginkan, sehingga dibuatnya sediaan pelet ini dapat memaksimalkan penyerapan obat, mengurangi fluktuasi plasma, meminimalkan terjadinya efek samping, dan sediaan pelet ini terdispersi bebas di saluran pencernaan (Londoño and Rojas, 2017).

Teknik ekstrusi-sferonisasi dalam proses pembuatan pelet melibatkan 2 proses yaitu: ekstrusi dan sferonisasi. Ekstrusi adalah proses pembuatan suatu massa basah yang terdiri dari zat aktif dan eksipien (pengisi dan pengikat) atau tanpa bahan aktif yang selanjutnya akan dibentuk menjadi batang tipis panjang yang disebut ekstrudat. Sferonisasi adalah proses dimana ekstrudat yang diperoleh dari tahap pertama akan di sferonisasi untuk menghasilkan pelet yang seragam (Shayesteh, Abbasnia and Mahjub, 2016).



**Gambar 6.** Prinsip dasar sferonisasi dengan dua aplikasi

Proses ekstrusi sferonisasi melibatkan beberapa langkah termasuk pencampuran kering, granulasi basah, ekstrusi, sferonisasi, pengeringan dan penyaringan (Nguyen, T.T.L., Anton, N., & Vandamme, 2017).

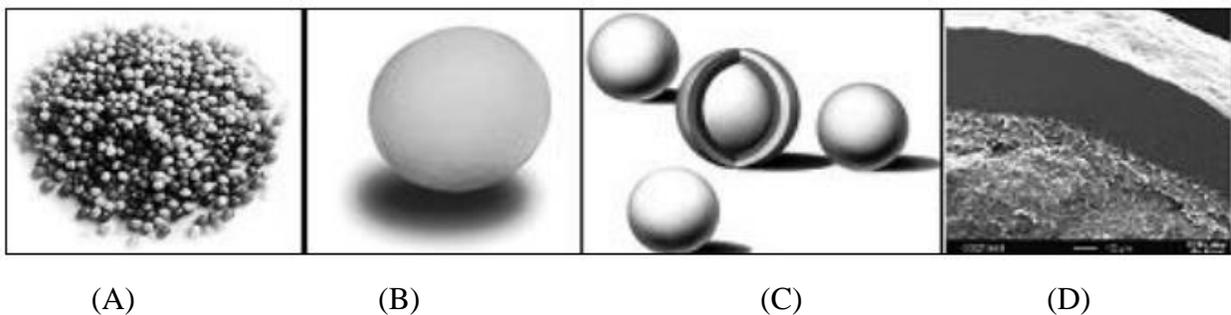


**Gambar 7.** Proses ekstrusi-sferonisasi

Keunggulan teknik ekstrusi-sferonisasi dibandingkan teknik lainnya yaitu kemampuan untuk menggabungkan komponen aktif dengan tingkat yang lebih tinggi tanpa menghasilkan partikel yang lebih besar, dua atau lebih zat aktif dapat dengan mudah digabungkan dalam rasio apapun dalam unit yang sama, karakteristik fisik bahan aktif dan eksipien dapat dimodifikasi dan partikel yang memiliki berat jenis yang tinggi, higroskopis rendah, kebulatan tinggi, bebas debu, distribusi ukuran partikel yang sempit dan permukaan yang lebih halus dapat diproduksi (Sahoo GP, 2013).

## 2.5. Karakterisasi Pelet

Karakterisasi ideal pelet dari pelet yang memiliki inti atau pelet yang tidak dilapisi adalah pelet dengan bentuk bulat seragam dan memiliki permukaan yang halus dengan karakteristik yang ditingkatkan, memiliki kekuatan fisik dan integritas yang tinggi, memiliki tingkat kekerasan yang baik dan kerapuhan yang rendah untuk memudahkan obat dapat dicerna dan memiliki lapisan yang bagus. Pelet memiliki ukuran partikel yang sempit antara 500-1000 nm untuk mengoptimalkan pelapisan dan mencegah pemisahan selama pengisian kapsul dan kompresi. Kepadatan curah yang tinggi dari pelet memiliki peranan penting dalam menghasilkan isi kandungan obat dan mencapai keseragaman bobot, kemasan dasar yang dapat direproduksi (Sirisha *et al.*, 2013).



**Gambar 8.** (A) Pelet, (B, C) Pelet sempurna, (D) Pelet berlapis

### 2.5.1. Rendemen Pelet

Rendemen pelet ditetapkan menggunakan persamaan dibawah ini (Zeeshan *et al.*, 2009). Rendemen pelet yang diinginkan tidak kurang dari 90%. Perhitungan rendemen dilakukan menggunakan persamaan di bawah ini (Dukić *et al.*, 2007) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011). Pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali.

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{berat pelet}}{\text{berat massa basah}} \times 100 \%$$

### 2.5.2. Ukuran Pelet (Diameter Rata-Rata)

Ukuran pelet ditentukan dengan mengayak seluruh pelet yang dihasilkan pada masing-masing waktu sferonisasi menggunakan satu seri ayakan yang terdiri dari ayakan dengan ukuran 850, 425, 250, dan 180  $\mu\text{m}$ . Ayakan digetarkan selama 10 menit dengan getaran 5 amplitudo, kemudian bobot pelet yang paling banyak tertahan pada masing-masing ayakan ditimbang dan digunakan untuk semua uji berikutnya. Diameter rata-rata pelet dihitung menggunakan persamaan dibawah ini (Kumar *et al.*, 2012) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011). Pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali.

$$\text{Diameter rata-rata} = \frac{\sum (n \times d)}{\sum (n)}$$

Keterangan: n = Berat pelet yang tertahan pada masing-masing ayakan (%)

d = Diameter rata-rata 2 ayakan yang berdekatan ( $\mu\text{m}$ )

### 2.5.3. Bentuk Pelet

Pengujian terhadap bentuk sediaan pelet dilakukan dengan mengambil sebanyak 20 pelet secara acak dari tiap batch. Pelet tersebut diletakkan diatas gelas objek lalu diamati di atas mikroskop cahaya (Yazumi XSP-12) dengan perbesaran 400x. Pelet dikatakan sferis jika memiliki derajat ferisitas 1 (satu) dan derajat ferisitas pelet dihitung menggunakan persamaan dibawah ini (Ma, 2006) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011). Pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali.

$$\text{Derajat sferisitas} = \frac{D_a}{D_p}$$

Keterangan:  $D_a$  = proyeksi diameter area

$D_p$  = proyeksi diameter perimeter

#### 2.5.4. Kelembaban

Uji kelembaban dilakukan dengan cara mengeringkan 5 gram pelet dalam oven pada suhu 105°C selama 15 menit. Lalu berat amilum tersebut diukur dan dihitung kandungan kelembabannya yang dinyatakan dalam % kelembaban. Persentase kelembaban yang diperbolehkan adalah 1-15% b/b dan diukur menggunakan persamaan dibawah ini (Siregar, 2010) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011).

$$\text{Kelembaban (\%)} = \frac{\text{Bobot awal pelet} - \text{Bobot akhir pelet}}{\text{Bobot akhir pelet}} \times 100 \%$$

#### 2.5.5. Kompresibilitas

Kompresibilitas pelet dihitung berdasarkan bobot jenis ruahan dan bobot jenis mampat. Bobot jenis ruahan ditentukan dengan cara mengukur 100 gram pelet yang dituangkan ke dalam gelas ukur 250 mL tanpa ketukan kemudian dicatat volumenya. Bobot jenis mampat diukur dengan cara yang sama dengan bobot jenis ruahan disertai dengan ketukan sebanyak 500x menggunakan Tap Density Tester, kompresibilitas yang diinginkan berkisar antara 5-20% dan dihitung menggunakan persamaan dibawah ini (Siregar, 2010) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011).

$$\text{Kompresibilitas (\%)} = \frac{B_j \text{ mampat} - B_j \text{ ruahan}}{B_j \text{ mampat}} \times 100 \%$$

#### 2.5.6. Sifat Alir

Sebanyak 100 gram pellet dimasukkan ke dalam alat uji waktu alir. Waktu yang diperlukan dicatat (detik) sampai semua pelet keluar dari alat uji, kemudian dihitung menggunakan persamaan dibawah. Pelet dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika waktu alir yang dihasilkan lebih dari 10 gram/detik dan sudut diam 25-45° (Siregar, 2010) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011).

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Keterangan: h = tinggi timbunan pelet

r = jari-jari timbunan pelet

### 2.5.7. Kerapuhan

Uji kerapuhan pelet dilakukan dengan cara menimbang 10 gram pelet dan dimasukkan ke dalam friabilator atau alat uji kerapuhan dan diputar sebanyak 250 putaran dengan kecepatan rotasi 25 rpm selama 10 menit. Debu yang dihasilkan setelah putaran selesai dibersihkan kemudian pelet diayak menggunakan ayakan dengan ukuran lubang 250  $\mu\text{m}$  selama 5 menit dengan menggunakan getaran 5 amplitudo. Perhitungan kerapuhan pelet dilakukan dengan menggunakan persamaan dibawah ini dan dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali (Dukić et al., 2007) dalam jurnal (Paradipa, Ekstrusi-sferonisasi and Paradipa, 2011).

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \%$$

Keterangan: W1 = berat pelet sebelum diuji kerapuhan

W2 = berat pelet setelah diuji kerapuhan

### 2.5.8 Porositas Pelet

Porositas adalah sifat yang berhubungan dengan pelepasan obat dari bentuk sediaan, secara langsung mempengaruhi langkah-langkahnya dari disintegrasi dan disolusi. Porositas bahan obat kadar tinggi dapat menyebabkan partikel kepadatan rendah meningkatkan proses disolusi. Porositas ditentukan oleh kondisi pemrosesan dan formulasi, terutama dalam kasus pelet dan granul, karena volume cairan digunakan dalam proses kalis dan menghilangkan dalam langkah pengeringan. Teknik untuk menentukan porositas sistem multipartikulat yang dilaporkan dalam literatur meliputi: porosimetri oleh intrusi merkuri, penentuan kerapatan dengan piknometer helium atau pengendapan padatan bahan, adsorpsi gas, pemindaian mikroskop elektron dan X-ray computed tomography (XCT). Teknik yang paling banyak digunakan adalah porosimetri merkuri dan piknometer helium (Issa et al., 2017).

### 2.5.9. Scanning Electron Microscopy (SEM)

*Scanning Electron Microscopy* (SEM) merupakan instrumen yang digunakan untuk mempelajari fenomena permukaan pada suatu material. SEM akan memberikan informasi yang bersifat kualitatif, antara lain informasi topografi, morfologi, komposisi, orientasi, granul dan kristalografi (Dahiya et al., 2014). Morfologi permukaan pelet diperiksa menggunakan SEM. Pelet dilapisi (*coated*) dan tidak dilapisi (*uncoated*) dan penampang pelet adalah disemprot dengan paladium emas dan kemudian diamati dengan pemindaian mikroskop elektron (SEM) Philips

ESEM XL30 FEG pada tegangan 5 dan 10 KV menggunakan perbesaran  $\times 60$ ,  $\times 120$ ,  $\times 300$ , dan  $\times 1.000$  (Pašić *et al.*, 2010).

## 2.5.10. Profil Disolusi

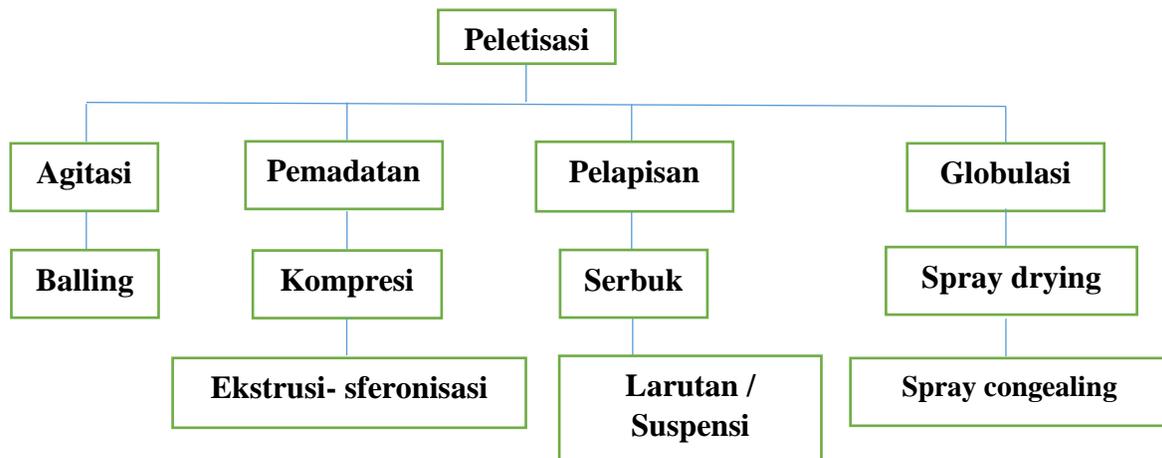
### 2.5.10.1. Pelet Berlapis Enterik

Tes disolusi dilakukan menggunakan peralatan USP (VK 8000, VanKel, New Jersey, USA) dengan dayung (pelet piroxicam) atau keranjang (pelet teofilin, karena mengapung) dengan rotasi kecepatan 100 rpm, dalam medium disolusi 900 mL pada 37°C. Untuk pelet berlapis enterik, media disolusi asam (0,1 N HCl) digunakan selama 2 jam pertama, diikuti dengan 1 jam dalam buffer fosfat pH 6,8 (PB, USP 27).

### 2.5.10.2. Pelet Tidak Berlapis

Pellet yang diperoleh dari desain eksperimental diuji disolusi dalam buffer fosfat pH 6,8 dalam bentuk ukuran fraksi 355-500  $\mu\text{m}$ , untuk meminimalkan pengaruh ukuran pelet pada pelarutan obat (Pašić *et al.*, 2010).

## 2.5.11. Teknik Peletisasi



**Tabel 1.** Ringkasan Evaluasi Pelet

<b>Sifat Fisik</b>	<b>Persyaratan</b>	<b>Metode Evaluasi</b>
Bentuk partikel, sferisitas dan kebulatan	Bentuk bulat seragam	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Metode 2 dimensi: Analisis gambar (rasio aspek), OPCS (<i>One-plane Critical Stability</i>), factor bentuk (<math>e_R</math>)</li> <li>➤ Metode 3 dimensi: <i>Heywood's shape coefficient</i>, <i>Permeametry shape factor</i>.</li> </ul>
Distribusi ukuran partikel	Sempit, ukuran seragam	Analisis gambar
Rata-rata ukuran partikel	Antara 0,5 dan 1,5 mm	Diayak atau analisis gambar
Massa jenis	Tinggi	<i>Bulk density, tapped density</i>
Sifat alir	Sangat baik	Sudut istirahat, aliran dinamis,
Porositas	Rendah	Analisis area permukaan, porosimetri, <i>true and bulk densities</i> .
Kekasaran permukaan	Halus	Metode mikroskop ( <i>SEM-scanning electron microscopy</i> )
Kekerasan pelet	Tinggi	<i>Friability, Crushing strength</i>
Kandungan zat aktif	Dari sangat rendah menjadi $\geq$ 95%	Pengujian kadar logam
Pelepasan obat	Memiliki karakteristik pelepasan obat yang diinginkan	Uji disolusi

(Nguyen, T.T.L., Anton, N., &amp; Vandamme, 2017)

## 2.6. *Drug Modified Release*

USP mendefinisikan bentuk sediaan pelepasan yang dimodifikasi sebagai salah satu karakteristik pelepasan obat dari perjalanan waktu dan / atau lokasi yang dipilih untuk mencapai kenyamanan terapeutik yang tidak ditawarkan oleh bentuk sediaan konvensional.

Beberapa jenis bentuk sediaan *Modified Release*

1. *Sustained release* : obat dilepaskan perlahan dengan kecepatan yang diatur oleh sistem pengiriman
2. *Controlled release* : obat dilepaskan dengan kecepatan konstan dan konsentrasi plasma setelah pemberian tidak berubah seiring waktu.
3. *Delayed release* : obat dilepaskan secara berulang dari satu atau lebih dosis berselang, obat digabungkan ke dalam bentuk dosis tunggal.

## 2.7. **Eksipien**

Eksipien farmasi adalah suatu komponen dari produk farmasi selain bahan aktif yang ditambahkan pada saat formulasi untuk tujuan tertentu. Eksipien dapat dikatakan sebagai komponen yang sangat diperlukan selain dari bahan aktif obat itu sendiri. Sebagian besar formulasi obat menggunakan eksipien dengan proporsi yang lebih banyak dibandingkan bahan aktif obat. Untuk itu, perlu melakukan pemilihan eksipien yang memenuhi sifat ideal. Eksipien dapat digunakan sebagai pengikat, penghancur, dilatan, pelumas, glidan, zat pengemulsi-pelarut, agen pemanis, agen pelapis, antimikroba bahan pengawet, dan lain sebagainya (Pharm and No, 2013).

**Syarat-syarat eksipien farmasi, yaitu:**

- Stabil secara kimia
- Tidak reaktif
- Penggunaan peralatan rendah dan prosesnya sensitive
- Bersifat inert dalam tubuh
- Tidak toksik
- Karakteristik organoleptik dapat diterima
- Ekonomis
- Efisien dalam hal penggunaan yang diinginkan (Pawar, 2015).

**Tujuan penambahan eksipien:**

- Menghasilkan pelepasan obat yang baik
- Mendapatkan sifat fisik dan mekanik yang baik
- Memudahkan proses manufaktur.

**Tabel 2.** Eksipien yang digunakan dalam pembuatan pelet

Pengisi	MCC, pati dan turunannya, sukrosa, laktosa, manitol, dikalsium difosfat, $\beta$ -siklodekstrin, glukosa
Pengikat	Gelatin, HPC, HPMC, MC, PVP, sukrosa, pati, air
Pelincir	Kalsium stearate, gliserin, PEG, magnesium stearate
Agen pemisah	Kaolin, talk, silikon dioksida
Penghancur	Alginate, natrium kroskarmelosa, natrium pati glikolat
Penyesuai pH	Sitrat, fosfat
Surfaktan	Polisorbat 80, lauryl sulfat cair, poliethilen glikol, gliceril dan sorbitan monooleat, sorbitan monopalmitat
Penambah sferonisasi	MCC, Na-CMC
Pelicin	Talk, pati, magnesium stearate
Modifikasi pelepasan	Etil selulosa, carnauba wax

### 2.7.1. Selulosa Mikrokrystalin (MCC)

Selulosa merupakan bahan alami biopolymer yang berasal dari biomassa. Dapat diekstraksi dari serat alami seperti rosella, kapas, kayu, rami, minyak sawit, dan sabut. MCC telah dikenali sebagai selulosa yang terhidrolisis sebagian dan terdepolymerisasi yang terdiri dari ketidakteraturan amorf (Santoso, Jafar and Hayati, 2020). Selulosa mikrokrystalin adalah jenis selulosa yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan pengisi, pengikat, dan penghancur (Soekemi et al.,1987; Gohel dan Jogani, 2005; Rowe, dkk., 2009). Selulosa mikrokrystalin dapat diekstraksi dari bahan alami seperti buah nanas dengan ketersediaan yang melimpah di Indonesia. Peneliti (Rum, 2019) mengolah buah nanas menjadi nata de pina. Buah nanas dapat dijadikan bahan dasar pembuatan nata karena buah

nanas mengandung karbohidrat, vitamin dan air yang dibutuhkan dalam proses fermentasi sari buah nanas oleh bakteri *Acetobacter xylinum*.

### **2.7.2. PVP (Polivinilpirolidon)**

PVP merupakan polimerasi dari *1-vinylpyrrolidin-2-on*. Bentuknya berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau dan higroskopis. PVP mudah larut dalam air, ethanol (95%) dan dalam kloroform (Anonim, 1979). PVP merupakan bahan pengikat yang memiliki kualitas fisik yang baik dan memenuhi persyaratan Farmakope. PVP memiliki sifat alir yang baik dengan sudut diam yang minimum dan menghasilkan debu lebih sedikit, juga memiliki daya kompaktilitas lebih baik. Variasi konsentrasi PVP yang digunakan yaitu 1%, 3% dan 5%. Menurut Ibrahim *et al.*, 2019 penggunaan bahan pengikat PVP dengan konsentrasi 1% menghasilkan granul yang terstandar dan memiliki waktu hancur paling kecil.

### **2.7.3. PVAc**

PVAc merupakan eksipien yang tersedia secara komersial sebagai dispersi air dengan nama Kollicoat SR 30D (BASF). Keuntungan utama PVAc dibandingkan dengan pembentuk film lain dilaporkan memiliki film dengan suhu minimum pembentukan yang rendah (MFT) dan elastisitas yang tinggi, yang memungkinkan penggunaan suhu pemrosesan rendah selama pelapisan, meminimalkan kebutuhan penambahan plasticizer dan / atau penggunaan langkah pasca-pelapisan, pengeringan termal dan penurunan kerentanan penuaan fisik sehingga menghasilkan profil pelepasan obat yang stabil (Ahmad *et al.*, 2014).

### **2.7.4. Pati**

Pati merupakan bahan pengikat yang digunakan pada proses granulasi basah, biasanya pati dilarutkan dalam air hingga membentuk massa yang basah. Pati bersifat hidrofilik dan larut dalam air (Patil, 2010).

### **2.7.5 Amylum**

Sebagai bahan penghancur karena granulanya mampu mengembang apabila kontak dengan air dan amilosa, aksi kapiler yang lebih dominan dari pengembangan, dan juga dapat menghasilkan gaya tolak antar partikel antara konstituen tablet apabila kontak dengan air dan bagian hidrofilik dari amilum (Hartesi,2016).

### **2.7.6 Karagenan**

Karagenan merupakan getah rumput laut yang diperoleh dari hasil ekstraksi rumput laut merah (*rhodophyceae*) dengan menggunakan air panas atau larutan alkali pada temperatur tinggi. Karagenan bisa digunakan sebagai bahan pengental, pembuatan gel, penstabil, pengikat bahan (*film former*) dan pencegah terjadinya pelepasan air (Melisa, 2012).

### **2.7.8 Opadry AMB II**

Opadry AMB II merupakan bahan penyalut lapis tipis dengan kinerja untuk melapisi lapisan tablet dengan kandungan zat aktif yang sensitif terhadap perubahan temperatur, dengan kandungan PVA (Polivinil Alkohol). PVA merupakan polimer sintesis larut air yang memiliki kemampuan untuk menarik air serta oksigen dengan baik dan bergantung pada kelembaban, sehingga dengan tingkat kelembaban yang semakin tinggi maka banyak air yang diserap (Santoso Rahmat, Dhiani Mardhiani Yanni, Nurlestari Sasmita, 2019).

### BAB 3.

## METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1. Waktu Penelitian

Waktu review jurnal dilakukan pada bulan November 2020 hingga April 2021.

### 3.2. Subyek Penelitian

Pengaruh teknologi proses metode ekstruksi-sferonisasi dan metode fluid bed dalam pembuatan sediaan mikropartikel yaitu pelet dilihat dari parameter karakterisasi pelet.

### 3.3. Metode Pengumpulan Data

#### 1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

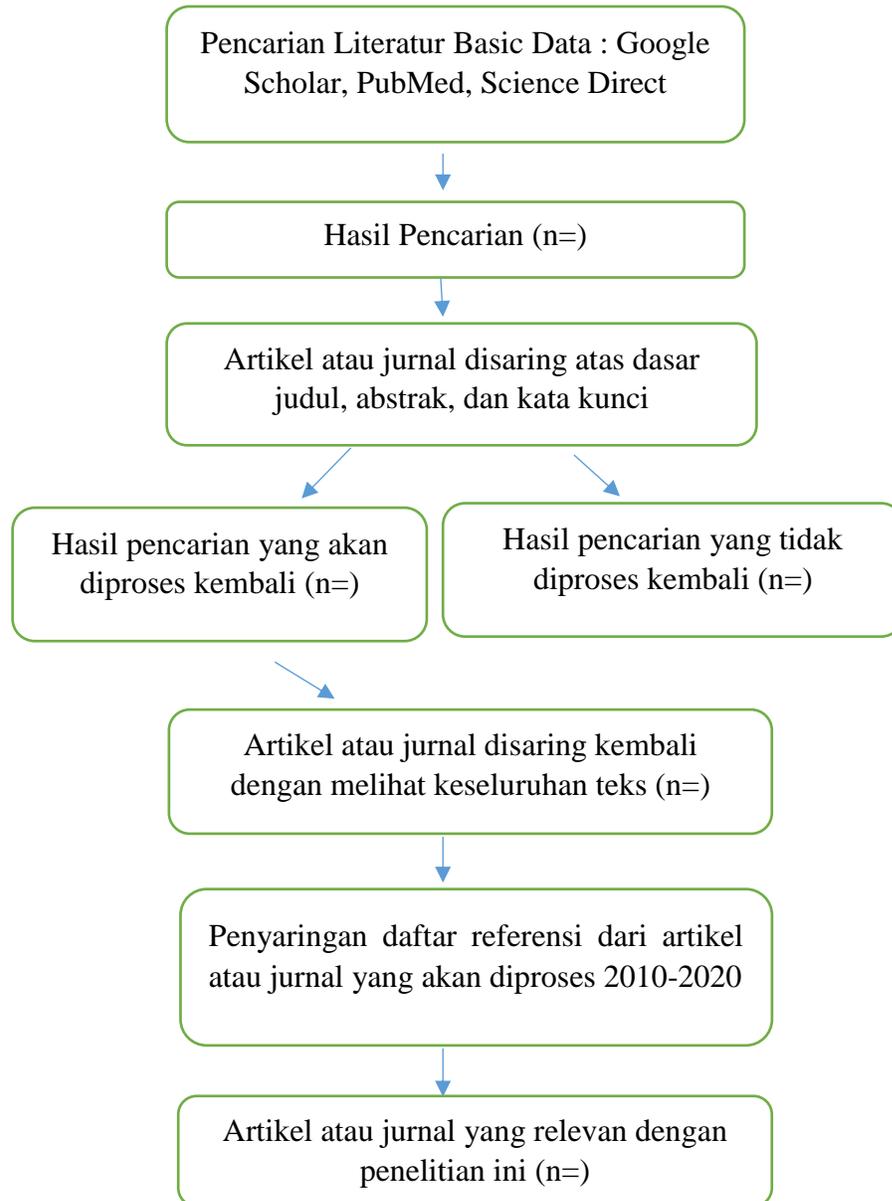
Proses review artikel ini dilakukan dengan mengumpulkan informasi dari jurnal ilmiah nasional dan internasional, juga artikel nasional yang diterbitkan menggunakan mesin pencari atau menggunakan elektronik *based* antara lain *Science Direct*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan untuk mencari jurnal di situs tersebut adalah Ekstruksi-Sferonisasi, mikropartikel, formulasi, karakterisasi, pelet. ekstrusi / sferonisasi, fluid-bed pellet.

#### 2. Kriteria Literatur Review

Kriteria review jurnal yang dipilih adalah jurnal atau artikel baik internasional maupun nasional yang berkaitan dengan pembuatan sediaan mikropartikel yaitu pelet dengan rentang waktu yang digunakan antara 2010-2020 dengan kata kunci: Ekstruksi-Sferonisasi, mikropartikel, formulasi, karakterisasi, pelet, ekstrusi / sferonisasi, fluid-bed pellet.

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Google Scholar	12	5
Pubmed	28	7
Scient Direct	52	4
<b>JUMLAH</b>	92	16

### 3. Tahapan Artikel Ilmiah



#### 3.4. Bahan

Data based Google Scholar, Science Direct, dan PubMed.

#### 3.5. Analisis Data

Data yang diperoleh dikaji dan dibandingkan berdasarkan hasil penelitian dari jurnal atau artikel yang diperoleh.