

**REVIEW EKSIPIEN PEMBENTUK MULTIPARTIKULAT SEDIAAN
PELET DENGAN METODE EKSTRUSI-SFERONISASI**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**ELZA QOLBI MAGFIROH
191FF04019**



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

LEMBAR PENGESAHAN

ARTIKEL ILMIAH

**REVIEW EKSIPIEN PEMBENTUK MULTIPARTIKULAT SEDIAAN
PELET DENGAN METODE EKSTRUSI-SFERONISASI**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

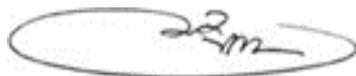
**ELZA QOLBI MAGFIROH
191FF04019**

Bandung, Juli 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt. Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH. Kes.)

(apt. Yanni Dhiani Mardhiani, M.BSc.)

NIDN. 0403046401

NIDN. 0430067205

ABSTRAK

REVIEW EKSIPIEN PEMBENTUK MULTIPARTIKULAT SEDIAAN PELET DENGAN METODE EKSTRUSI-SFERONISASI

Oleh :

ELZA QOLBI MAGFIROH
191FF04019

Sistem multipartikulat merupakan sistem penghantaran obat berupa unit-unit partikel kecil yang lebih menguntungkan dibandingkan sistem monolitik karena dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif dan menurunkan resiko iritasi saluran cerna. Pelet merupakan sistem multipartikulat yang paling banyak digunakan. Metode peletisasi ekstrusi-sferonisasi banyak digunakan karena partikel yang diperoleh sferisitasnya yang baik, friabilitas yang rendah, juga distribusi ukuran partikel yang sempit. Dalam metode ini, pemilihan eksipien menjadi aspek penting yang perlu diperhatikan. Sejauh ini, eksipien yang paling banyak digunakan adalah *Microcrystalline Cellulose* (MCC), namun MCC ini memiliki kecenderungan mengadsorpsi bahan aktif sehingga dapat menahan pelepasan bahan aktif. Alternatif MCC yang dapat digunakan diantaranya κ -carrageenan, chitosan, alginat, *crospovidone*, *Polyethylene Oxide* (PEO), *Pregelatinized Starch* (PGS), dan *solid lipid* seperti *Glyceryl Monostearate* (GMS), *calcium stearate*, *hard lipid*, *glyceryl distearate* dan *glyceryl trimyristate*. Kelayakan penggunaan eksipien *pelletization aid* ini dilihat dari hasil evaluasi karakteristik pelet. Berdasarkan hasil evaluasi diketahui untuk memperoleh pelet berkualitas baik, beberapa eksipien masih harus dikombinasikan dengan MCC, seperti PEO, chitosan dan PGS. Untuk profil pelepasan, κ -carrageenan, chitosan, *crospovidone*, PEO, *hard lipid*, dan PGS memberikan profil pelepasan bahan aktif yang cepat. Eksipien alginat dan kalsium alginat, GMS, *carnauba wax*, dan *calcium stearate* memberikan profil pelepasan diperpanjang.

Kata Kunci : pelet, multipartikulat, ekstrusi, sferonisasi, eksipien, MCC, evaluasi pelet

ABSTRACT

REVIEW OF PELLETIZATION AID OF PELLET AS MULTIPARTICULATE PREPARATIONS BY EXTRUSION-SPHERONIZATION METHOD

By :

**ELZA QOLBI MAGFIROH
191FF04019**

Multiparticulate drug delivery systems (MDDS) consist of small particle units and known to be more advantageous than Single Unit Dosage Forms (SDDS) since they could improve drug bioavailability and reduce GIT irritation risk. Pellet was the most used multiparticulate systems. In manufacturing pellets, extrusion-spheronization method is most widely practiced, since it produces spherical pellets with low friability and narrow particle distribution. In this method, determining excipients are especially crucial. Hitherto, the most used pelletization aid was Microcrystalline Cellulose (MCC). However, it tends to adsorb drugs so it could hinder the release of drug. It has been investigated the application of other alternatives, namely κ -carrageenan, chitosan, alginate, crospovidone, polyethylene oxide (PEO), pregelatinized starch (PGS), and some solid lipids as glyceril monostearate (GMS), calcium stearate, hard lipid, glyceryl distearate and glyceryl trimyristate. According to the result of evaluations conducted, it showed that the chosen excipients were suitable. Apparently, for several pelletization aid, to produce satisfactory pellets they still had to be combined with MCC, including PEO, chitosan and PGS. The excipients also contribute a major role in providing the drug release profiles. Crospovidone, κ -carrageenan, PEO, hard lipid, PGS, and chitosan offer immediate release profile. Alginate and calcium alginate, GMS, carnauba wax and calcium stearate provided a prolonged drug release profile.

Keywords: pellet, multiparticulates, extrusion, spheronization, excipients, pelletization aid, pelletizing aid, MCC, pellet evaluation

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat limpahan rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan penyusunan tugas akhir skripsi ini yang berjudul “Review Eksipien Pembentuk Multipartikulat Sediaan Pelet Dengan Metode Ekstrusi-Sferonisasi”.

Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program sarjana Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tugas akhir skripsi ini. Oleh karena itu, penulis dengan penuh rasa hormat mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak apt. Aris Suhardiman, M.Si., selaku Ketua Prodi Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana, yang telah memberikan arahan dan dukungan bagi kami;
2. Bapak apt. Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH. Kes., selaku dosen pembimbing utama yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran dalam penyusunan skripsi ini;
3. Ibu apt. Yanni Dhiani Mardhiani, M.BSc., selaku dosen pembimbing serta yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran dalam penyusunan skripsi ini;
4. Ibu apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si., selaku penguji 1 yang telah memberikan saran dan masukan yang sangat membangun dalam penyusunan skripsi ini;
5. Bapak apt. Dadih, Supriadi, M.Si., selaku penguji 1 yang telah memberikan saran dan masukan yang sangat membangun dalam penyusunan skripsi ini;
6. Ibu Rahma Ziska, M.Si., selaku dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bantuan dukungan selama masa kuliah ini;
7. Seluruh dosen dan staff Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas ilmu pengetahuan, wawasan dan bantuan yang telah diberikan;
8. Kedua orang tua dan keluarga yang telah memberikan dukungan dan doa yang tiada hentinya;

9. Serta teman-teman dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dan memberikan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dengan kebaikan yang jauh lebih besar lagi. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini dapat ditemukan kekurangan serta jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, berbagai bentuk kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, juga menjadi motivasi bagi penulis maupun pembaca agar selalu semangat untuk terus menuntut ilmu.

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang.....	1
I.2 Tujuan dan Manfaat.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Sistem Multipartikulat.....	3
II.2 Sedian Pelet.....	6
II.3 Peletisasi.....	11
II.4 Metode Esktrusi-Sferonisasi.....	14
II.5 Ekstruder dan Sferonizer.....	21
II.6 Polimer.....	25
II.7 <i>Microcrystalline Cellulose</i>	26
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	29
III.1 Waktu Penelitian.....	29
III.2 Subyek Penelitian.....	29
III.3 Metode Pengumpulan Data:.....	29
III.4 Bahan.....	31
III.5 Analisis Data.....	31
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	32
IV.1 Penentuan topik dan tema utama penelitian.....	32
IV.2 Identifikasi masalah dan pengumpulan pustaka yang berkaitan.....	32
IV.3 Pengumpulan literatur terkait dengan tema.....	32
IV.4 Evaluasi dan pemilahan literatur artikel jurnal yang dikaji.....	32
IV.5 Pengkajian dan analisis literatur dan artikel jurnal.....	33
IV.6 Pengolahan data dari artikel jurnal yang berkaitan.....	33
IV.7 Interpretasi hasil analisis pengolahan data.....	33

IV.8	Penyusunan artikel ilmiah.....	33
IV.9	Penyerahan hasil artikel ilmiah untuk siap dipublikasikan.....	33
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN		34
V.1	Hasil Kajian Literatur <i>Review</i>	34
V.2	Pembahasan	41
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....		60
VI.1	Kesimpulan	60
VI.2	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA		61
LAMPIRAN		64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Proses untuk peletisasi dan preparasi inti multipatikulat.....	11
Tabel 2.2	Konsentrasi penggunaan MCC	28
Tabel 5.1	Ringkasan hasil pengkajian artikel jurnal	35
Tabel 5.2	Persyaratan Karakteristik Pelet	43
Tabel 5.3	Formula Pelet yang digunakan oleh Petrovick et al (2016).....	53
Tabel 5.4	Penggunaan <i>pelletization aid</i> pada jurnal yang dikaji	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Pengukuran dan perhitungan parameter geometri.....	9
Gambar 2.2	Mekanisme yang terjadi dalam pembentukan dari pelet	12
Gambar 2.3	Klasifikasi teknik peletisasi	13
Gambar 2.4	Tahapan terjadinya proses aglomerasi.....	15
Gambar 2.5	Tahap terbentuknya partikel sferis pada tahap sferonisasi	17
Gambar 2.6	Klasifikasi tipe ekstruder	22
Gambar 2.7	Ekstruder tipe <i>screw extruder</i>	22
Gambar 2.8	Ekstruder <i>gravity type</i>	23
Gambar 2.9	Ekstruder tipe <i>roll extruder</i>	23
Gambar 2.10	Tipe ekstruder <i>ram extruder</i>	24
Gambar 2.11	Rangkaian alat sferonizer	24
Gambar 2.12	Skema sferonizer	25
Gambar 2.13	Struktur formula dari MCC	27
Gambar 5.1	Perbandingan SEM pelet alginat dan pelet alginat-MCC.....	46
Gambar 5.2	Perbandingan Pelet MCC dan Pelet Crospovidone	47
Gambar 5.3	Pelepasan bahan aktif dari pelet dengan eksipien <i>solid lipid</i>	53
Gambar 5.4	Pelepasan ibuprofen pada pelet <i>calcium stearate</i>	55

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
MDDS	<i>Multiparticulate Drug Delivery System</i>
SUDFs	<i>Single Unit Dosage Forms</i>
MUDFs	<i>Multiple Unit Dosage Forms</i>
mm	Milimeter
µm	Mikrometer
nm	Nanometer
MCC	<i>Microcrystalline Cellulose</i>
ODT	<i>Orally Disintegrating Tablets</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
π	<i>Pi</i>
d	Diameter
DMA	<i>Dynamic Mechanical Analysis</i>
UV	Ultraviolet
HPLC	<i>High Performace Liquid Chromatography</i>
PVP	<i>Polyvinylpyrrolidone</i>
CMC	<i>Carboxymethyl Cellulose</i>
PEO	<i>Polyethylene oxide</i>
BMC	<i>BioMed Central</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
AR	<i>Aspect Ratio</i>
PGS	<i>Pregelatinized Starch</i>
GMS	<i>Glyceryl Monostearate</i>
FPEC	<i>Fine Particle Ethyl Celullose</i>
HCl	Hidroklorida
MPa	<i>Megapascal</i>

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Sistem penghantaran multipartikulat (*Multiparticulate drug delivery systems—MDDS*) merupakan bentuk sistem penghantaran obat yang mengandung beragam unit-unit partikel kecil. Subunit multipartikulat dapat berupa granul, *beads*, mikrosfer, pellet, sferoid dan tablet mini. Dalam sistem multipartikulat ini, substansi obat terbagi menjadi sejumlah subunit yang banyak, yang pada umumnya mengandung ribuan partikel sferis dengan diameter sekitar 0,05-2,00 mm (Jyothi & Doniparthi, 2014). Sistem penghantaran multipartikulat dianggap lebih menguntungkan dibandingkan sistem penghantaran tunggal (*Single Unit Dosage Forms—SUDFs*) karena dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif, resiko toksik terhadap iritasi saluran cerna yang lebih rendah, dan pengosongan dalam saluran cerna yang dapat diprediksi (Kumar et al., 2015).

Pelet merupakan salah satu sistem penghantaran multipartikulat yang paling banyak digunakan (Muley et al., 2016). Pelet memiliki bentuk sferis/semi-sferis, unit solid yang mudah mengalir dengan distribusi ukuran yang sempit, dengan diameter ukuran yang bervariasi antara 500-1500 μm (Jyothi & Doniparthi, 2014). Pelet banyak digunakan untuk sediaan lepas segera maupun sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi karena memiliki banyak keuntungan, seperti memiliki penampilan produk dan kemampuan alir yang baik, dapat meningkatkan keamanan dan efikasi dari bahan aktif, dan dapat mengurangi akumulasi bahan aktif dalam saluran cerna sehingga mengurangi resiko iritasi yang disebabkan karena kontak saluran cerna dengan bahan aktif (Supriya et al., 2012).

Dalam pembuatan pelet, metode yang dapat digunakan yaitu pelapisan bahan aktif (*drug layering*), ekstrusi dan sferonisasi, peletisasi langsung, dan metode peletisasi lainnya seperti globulasi, kompresi, *balling*, dan *spray congealing* (Kumar and Sahiti, 2017). Metode pembuatan pelet ekstrusi-sferonisasi merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan pelet. Pada metode ini, terdapat empat tahapan penting dalam pembentukan pelet, yaitu penyiapan massa basah (granulasi), pembentukan massa basah menjadi bentuk silinder (ekstrusi), pemotongan hasil ekstrudat dan pembentukan partikel menjadi bentuk sferis (sferonisasi) dan pengeringan pelet. Keuntungan dari metode ini diantaranya partikel yang diperoleh memiliki densitas bulk yang tinggi, tingkat higroskopis yang rendah, diperoleh partikel dengan sferis yang

baik, bebas debu, distribusi ukuran partikel yang sempit dan permukaan partikel yang halus (Muley et al., 2016).

Untuk memperoleh karakterisasi pelet yang baik, dapat dipengaruhi oleh beberapa parameter, meliputi parameter formula, parameter alat yang digunakan, dan parameter proses. Eksipien yang digunakan merupakan salah satu parameter formula yang dapat mempengaruhi pelet yang diproduksi. Eksipien yang digunakan dalam formulasi pelet yaitu pengisi (diluens) untuk menambah massa bulk, pengikat (*binder*) untuk mempertahankan integritas dari pelet, pelumasan untuk menurunkan koefisien friksi antar partikel maupun antara partikel dengan permukaan alat, agen pemisah (*separating agent*) untuk memisahkan pelet menjadi unit-unit yang berbeda selama proses peletisasi, disintegran agar mempermudah pelet untuk hancur dalam tubuh, peningkat sferonisasi untuk membantu memperoleh bentuk pelet yang sferis, dan *release modifier* untuk memodifikasi pelepasan bahan aktif dari pelet. (Muley et al., 2016).

Pada pembuatan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi, banyak digunakan *microcrystalline cellulose* (MCC) sebagai eksipien untuk membantu pembentukan pelet yang baik. Namun ternyata MCC ini masih memiliki beberapa kelemahan, seperti dapat menurunkan stabilitas dari bahan aktif, dapat mengadsorpsi bahan aktif sehingga mengganggu proses pelepasan bahan aktif dari matriks (Loka et al., 2018). Beberapa obat juga menunjukkan inkompatibilitas dengan MCC, seperti aspirin, vigabatrin, famotidine, ketotifen, dan obat lainnya. (Valle et al., 2016).

Oleh karena itu, diperlukan alternatif eksipien lain sebagai pengganti MCC untuk formulasi pelet. Eksipien alternatif lain tentu diharapkan dapat tetap memberikan karakteristik pelet yang diinginkan. Pada studi literatur ini, peneliti mencoba untuk melakukan studi perbandingan terhadap berbagai penelitian formulasi pelet dengan eksipien alternatif pembentuk pelet selain MCC dengan metode ekstrusi-sferonisasi.

I.2 Tujuan dan Manfaat

Sebagai resume literatur tentang eksipien pembentuk pelet alternatif selain MCC yang masih dapat memberikan karakteristik pelet yang baik dan dapat digunakan dalam formulasi pembentukan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai pengembangan sediaan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi yang menggunakan bahan aktif yang inkompatibel dengan MCC.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sistem Multipartikulat

Rute administrasi untuk produk sediaan farmasi yang paling disukai adalah seduan oral. Seiring dengan obat melewati saluran gastrointestinal, obat akan melewati lingkungan dengan pH yang berbeda, berbagai enzim dan elektrolit, fluiditas, dan karakteristik permukaan lingkungan yang berbeda yang dapat mempengaruhi absorpsi obat (Mahato and Narang, 2018). Rute pemberian melalui oral merupakan *gold standard* untuk pemberian obat karena pasien yang lebih menyukai obat dalam bentuk sediaan solid, kenyamanan dalam penggunaan, akurasi dalam dosis, dan keamanan bagi pasien (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Teknologi yang terlibat dalam pengembangan dan pembuatan tablet dan kapsul sudah ditetapkan dengan baik juga sudah dimengerti baik oleh para ahli maupun regulator. Sediaan akhir produk sediaan solid pun menunjukkan stabilitas yang baik ketika diformulasi dan dikemas dengan tepat. Oleh karena inilah bentuk sediaan yang paling umum untuk sediaan pemberian oral adalah tablet dan kapsul, dan akan tetap populer bagi produsen maupun penggunanya (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Sistem penghantaran obat yang dimodifikasi secara oral (*oral modified drug delivery*) dibedakan menjadi sediaan unit tunggal (*Single Unit Dosage Forms—SUDFs*) dan sediaan unit ganda (*Multiple Unit Dosage Forms—MUDFs*). Konsep MUDFs pertama kali digunakan pada tahun 1950-an dan konsep ini dikenal juga sebagai sistem penghantaran multipartikulat. Setelah mendapatkan popularitas yang banyak, produksi sediaan dengan sistem penghantaran multipartikulat menjadi strategi yang umum digunakan untuk mengontrol pelepasan dari suatu obat. Ini dibuktikan dengan pola pelepasan bahan aktif yang konsisten dan reproduibel dibandingkan dengan SUDFs (Kumar et al., 2015).

Sistem multipartikulat oral merupakan sediaan yang terdiri atas banyak unit obat diskrit berukuran kecil. Sistem multipartikulat ini dikenal dalam sebutan lain seperti *multiple unit*, pelet, *beads*, granul, mikrogranul, sferoid, atau tablet mini atau tablet mikro. Ukuran dari sistem multipartikulat ini bervariasi, dapat berukuran 150 μm hingga 2-3 mm (dalam bentuk tablet mini). Formulasi sistem multipartikulat dapat mengandung satu maupun beberapa bahan kombinasi bahan aktif sebagai partikel oral yang larut, sediaan lepas segera sampai formulasi untuk berbagai sediaan lepas dimodifikasi.

Banyak produk multipartikulat lepas segera dalam bentuk *sphere* yang disalut untuk proteksi bahan aktif, menutupi rasa, atau untuk mengatur pelepasan bahan aktif dengan menggunakan penyalut yang tidak larut. Sistem multipartikulat dapat diberikan dalam bentuk sediaan tunggal (*single dose*) dengan menggunakan kapsul bercangkang keras (*hard capsules*), dalam bentuk *sachet* ataupun dicampurkan dengan eksipien lain dan dikompresi untuk dibentuk menjadi tablet. (Rajabi-Siahboomi, 2017). Pelet merupakan salah satu sediaan multipartikulat yang paling populer (Muley et al., 2016).

Sistem penghantaran multipartikulat dengan modifikasi pelepasan dianggap lebih menguntungkan karena dapat meningkatkan bioavailabilitas, menurunkan resiko iritasi dan toksik terhadap saluran cerna, dan pengosongan lambung yang dapat diprediksi. Unit-unit multipartikulat yang ditelan akan dilepaskan dalam lambung dan kemudian akan dihantarkan ke usus kecil hingga mencapai saluran gastrointestinal yang membuat pelepasan obat terjadi secara seragam dan kemungkinan terjadinya iritasi mukosa yang lebih kecil (Kumar et al., 2015).

Sistem penghantaran multipartikulat dapat memberikan beberapa keuntungan, seperti (Rajabi-Siahboomi, 2017):

- a. Fleksibilitas untuk pemilihan bentuk sediaan akhir yang ingin dibentuk, seperti kapsul, *sachet*, atau dikompresi menjadi tablet
- b. Fleksibilitas dalam pengaturan pelepasan obat dengan mencampurkan partikulat yang dibentuk dengan berbagai jenis penyalut untuk memberikan profil pelepasan yang berbeda
- c. Lebih proporsional dalam pengaturan dosis berdasarkan bobot jika dibandingkan dengan sediaan tunggal (*single-unit dose*)
- d. Fleksibilitas untuk formulasi dengan *fixed-dose combination*
- e. Variabilitas intra atau intersubjek lebih kecil karena menurunnya variasi dari laju pengosongan lambung dan waktu transit dalam saluran gastrointestinal
- f. Fleksibilitas dalam pengaturan dosis tanpa mengganggu pelepasan dari obat, yang seringkali menjadi masalah pada tablet monolitik pelepasan diperpanjang
- g. Fleksibilitas dalam mencampurkan multipartikulat dengan makanan untuk kemudahan dalam menelan bagi pengguna pediatri maupun geriatri

Sistem penghantaran multipartikulat juga memberikan keuntungan lain sebagai sediaan solid dibandingkan dengan sediaan likuid seperti peningkatan stabilitas, mengurangi bobot dan ukuran sehingga memudahkan dalam proses transport, lebih

mudah untuk menutupi rasa (*taste-masking*), dan pengaturan dosis yang lebih akurat (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Dalam proses menelan dan disolusi dan kapsul keras (*hard shell capsules*) atau dalam kasus tablet proses disintegrasi, multipartikulat terdispersi dalam saluran cerna karena ukurannya yang kecil, sehingga memberikan beberapa keuntungan jika dibandingkan dengan sediaan tunggal (*single-unit dosage forms*). Contohnya, sistem multipartikulat dapat menurunkan variabilitas intra dan intersubjek karena waktu pengosongan lambung yang lebih dapat diperkirakan dan lebih cepat, lebih kurang rentan untuk terjadi *dose dumping* karena penyebaran multipartikel dalam saluran cerna, kecenderungan terjadi meledaknya pelepasan bahan aktif secara ekstrim lebih rendah, dan menghindari tingginya konsentrasi obat secara lokal pada daerah saluran cerna tertentu yang dapat mengiritasi mukosa lambung. Sebagai tambahan, dibandingkan dengan sediaan tunggal berukuran besar, sistem multipartikulat memberikan fleksibilitas untuk obat dengan dosis terbagi yang diberikan pada pasien secara per bobot berat badan tanpa mengubah formulasi atau pada proses pembuatan (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Tiap unit dari sistem multipartikulat memberikan karakteristik yang berbeda dan independen dari unit lainnya, yang memudahkan dalam pengaturan pola pelepasan dari bahan aktif. Sistem multipartikulat dapat berupa sediaan lepas segera maupun sediaan lepas dimodifikasi, *orally disintegrating tablets* (ODT), atau tablet kunyah. Kebanyakan sediaan multipartikulat oral yang tersedia di pasaran merupakan sediaan oral dengan mekanisme pelepasan dimodifikasi (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Menurut Kumar et al (2015) dan Nireeksha et al (2019) mekanisme pelepasan bahan aktif dari sistem penghantaran multipartikulat dapat terjadi secara:

a. Difusi

Pada proses pelepasan secara difusi, ketika terjadi kontak dengan cairan aqueous dalam saluran gastrointestinal, air terdifusi masuk ke dalam partikel. Obat akan mengalami disolusi dan larutan pun terdispersi dan lepas dari salutnya ke permukaan luar. Terdapat dua metode berbeda dimana difusi dengan pelepasan terkontrol dapat terjadi, yaitu monolitik dan sistem reservoir. Pada metode perangkat monolitik, produk obat cenderung untuk terdispersi dalam sebuah matriks, dan difusi terjadi berdasarkan pelepasan obat. Difusi dapat terjadi melalui matriks berpori atau dengan melewati rantai polimer pada tingkat molekul. Sedangkan untuk metode perangkat reservoir, obat tersedia sebagai inti atau dienkapsulasi dalam film polimer. Pada metode ini, obat atau solven

bergerak melewati filter membran, sehingga laju difusi ditentukan dari filter membran dan permeabilitas obat.

b. Osmosis

Untuk mekanisme pelepasan secara osmosis ini merupakan mekanisme yang paling konsisten terutama untuk obat yang diberikan melalui oral. Pada proses osmosis, adanya tekanan osmosis mendorong obat untuk keluar dari partikel ke permukaan luar melalui penyalutnya. Untuk mengetahui pelepasan obat secara terkontrol, tekanan osmotik dapat digunakan sebagai *driving force* untuk melepaskan obat. Sistem ini secara umum terdiri atas agen osmosis seperti membran semipermeabel, eksipien, dan obat.

c. Erosi

Dalam beberapa kasus, penyalut yang digunakan dimaksudkan untuk lepas secara bertahap seiring dengan berjalannya waktu, pelepasan obat yang terjadi adalah secara erosi.

Untuk produksi sediaan multipartikulat, pada pembentukan pelet metode yang paling umum digunakan adalah dengan metode ekstrusi-sferonisasi. Untuk memperoleh bentuk granul, dapat digunakan metode granulasi basah, granulasi leleh (*melt granulation*) dan *hot-melt granulation*. Untuk kasus tablet mini, digunakan metode granulasi yang disebutkan sebelumnya dan kompresi langsung (Issa et al., 2017).

II.2 Sediaan Pelet

Istilah pelet diartikan secara umum sebagai “massa bulat kecil dari suatu zat”. Pelet biasanya berupa massa bulat kecil, yang kebanyakan berupa bahan yang dikompresi menjadi bentuk sferis atau silindris (Oberberger & Thek, 2010).

Di industri farmasi, pelet digunakan sebagai produk awal yang kemudian dapat dibentuk menjadi tablet maupun diisikan ke dalam kapsul (Oberberger & Thek, 2010). Pelet banyak ditujukan untuk digunakan pada sediaan oral. Pelet memberikan keuntungan terapeutik seperti meningkatkan absorpsi dikarenakan luas permukaannya yang besar, mengurangi kejadian *dose dumping* dan mengurangi kejadian iritasi pada lambung (Manoharan et al., 2019). Produk yang dibentuk pelet dapat meningkatkan keamanan dan efikasi dari bahan aktif. Pelet yang terbentuk ini diformulasikan lagi menjadi suspensi, kapsul atau tablet disintegrasi, yang memberikan banyak keuntungan jika dibandingkan dengan sistem sediaan solid tunggal (Bhairy et al., 2015).

Dari sisi aspek teknis, pelet juga memiliki beberapa keuntungan, seperti meningkatkan kemampuan alir bulk karena bentuknya yang berupa partikel berbentuk sferis dengan ukuran yang seragam, meningkatkan integritas fisik terhadap aglomerasi sferis, friabilitas yang rendah, kualitas penyalutan yang tinggi dan distribusi ukuran yang seragam. Bentuk pelet dengan pelepasan terkontrol dapat diformulasikan dengan menggunakan berbagai polimer dan metode preparasi tertentu (Manoharan et al., 2019).

Pelet memiliki tingkat fleksibilitas yang tinggi dalam proses desain dan pengembangan sediaan oral. Pelet dapat dibagi menjadi beberapa kekuatan dosis yang diinginkan tanpa mengubah formulasi maupun proses pembuatannya, juga dapat dicampurkan dengan bahan bioaktif yang inkompatibel secara bersamaan atau partikel dengan profil pelepasan yang berbeda pada tempat yang sama maupun berbeda dalam saluran cerna (Shah et al., 2015).

Pelet selalu dibuat dengan disalut, baik untuk tujuan pelepasan enterik, menutupi rasa, stabilitas, maupun untuk pelepasan terkontrol. Untuk mendapatkan hasil produk dengan performa kerja yang sesuai, perlu dilakukan penentuan jumlah penyalut yang diperlukan untuk memperoleh pelet yang memiliki ketebalan film sesuai dengan yang diinginkan (Muley et al., 2016).

Evaluasi yang dapat dilakukan untuk pelet yaitu (Manoharan et al., 2019; Muley et al., 2016):

a. Bentuk dan sferisitas pelet

Salah satu karakteristik penting dari pelet adalah *roundness* (kebulatan). Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk menentukan sferisitas dari pelet. Penentuan deviasi dari geometri sferis dari bentuk sirkular pelet ditentukan dengan faktor bentuk (*shape factor*). Faktor bentuk atau indeks kebulatan harus berada pada rentang 1-1,2 untuk memperoleh kualitas pelet yang baik. Pengamatan visual dari pelet dapat dengan menggunakan stereomikroskop maupun mikroskop cahaya. Metode umum lain dapat juga dari sudut istirahat (*angle of repose*) untuk menentukan kemampuan alir dan sirkularitas dari pelet.

b. Morfologi struktur

Jumlah, tipe bahan aktif, kondisi pengerjaan, dan eksipien yang digunakan dalam formulasi merupakan faktor yang berkontribusi untuk menentukan morfologi bahan multipartikulat. Morfologi struktur pelet diperiksa menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*). Hasil optik mikroskopik

pelet digunakan untuk mengetahui permukaan mikrostruktur dari pelet. Penentuan ukuran partikel juga dapat dianalisis dengan peralatan *laser diffraction* untuk mengetahui diameter rata-rata pelet.

c. Luas permukaan

Luas permukaan pelet tentu dipengaruhi oleh ukuran, bentuk, porositas dan kekasaran permukaan pelet. Luas permukaan ini merupakan parameter penting yang dapat mempengaruhi laju pelepasan dari pelet. Pengukuran luas permukaan pelet dapat dilakukan dengan tiga metode, yaitu dengan perhitungan matematis, adsorpsi gas, dan permeabilitas udara. Secara matematis, luas permukaan pelet dapat dihitung berdasarkan diameternya dimana luas permukaan setara dengan πd^2 . Untuk metode adsorpsi gas, ditentukan berdasarkan volume nitrogen yang teradsorpsi pada substrat dalam suatu bola kaca pada berbagai tekanan. Pada metode permeabilitas udara, dilakukan dengan menggunakan Fisher *sub-sieve sizer*.

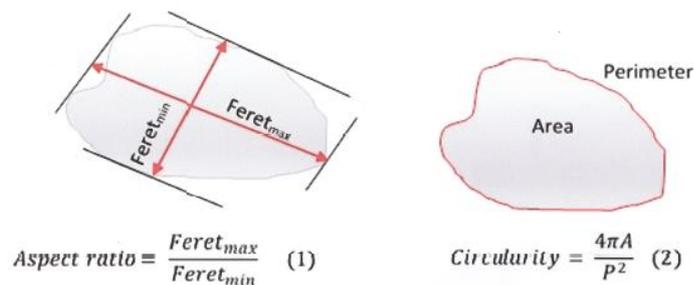
d. Distribusi ukuran

Penentuan ukuran pelet wajib dilakukan karena sangat mempengaruhi kinetika laju pelepasan. Umumnya, penentuan ukuran partikel ditentukan dengan analisis ayakan atau teknik mikroskopik. Parameter seperti diameter rata-rata geometri dan rata-rata diameter ferret digunakan untuk penentuan distribusi ukuran partikel. Evaluasi untuk distribusi ukuran partikel dapat dilakukan dengan pengayakan dan mikroskopi. Pengayakan merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur distribusi ukuran partikel dari pelet karena ekonomis, sederhana dan cepta, dengan variasi yang rendah antar operatornya. Untuk pelaksanaannya dengan menggoyangkan sampel secara mekanis (*mechanical shaking*) melewati serangkaian ayakan yang ukuran lubangnya semakin kecil, kemudian ditimbang tiap bagian sampel yang tertahan pada tiap ayakan. Pengukuran distribusi ukuran dengan mikroskopi dilakukan secara langsung. Jika menggunakan mikroskopi optik, diameter pelet diukur dengan menggunakan mikrometer yang dikalibrasi atau dengan bantuan alat eyepiece dengan grid lingkaran dan persegi. Jika menggunakan SEM, gambar diambil untuk melihat mikrostruktur dari permukaan pelet.

e. Porositas pelet

Porositas mempengaruhi pelepasan bahan aktif dari pelet dari bagaimana porositas mempengaruhi karakteristik disolusi obat. Porositas dari pelet dapat

mempengaruhi aksi kapiler dari obat yang terlarut, sehingga tentu akan mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif dari pelet. Porositas juga mempengaruhi deposisi dan pembentukan film pada saat penyalutan. Pori-pori pelet dapat dianalisis dengan SEM atau dengan porosimetri merkuri. Porosimetri merkuri memberikan informasi karakteristik partikel serbuk dan granul dalam proses granulasi atau kompresi dan adsorpsi nitrogen memberikan perubahan terhadap struktur antar partikel.



Gambar 2.1 Pengukuran dan perhitungan parameter geometri untuk analisis bentuk sediaan multipartikulat (Issa et al., 2017)

f. Densitas

Densitas dari pelet dapat dipengaruhi bagaimana pelet diisikan ke dalam kapsul secara volumetrik, penentuan ukuran betas untuk peralatan penyalutan, dan densitas dari pelet juga dapat mempengaruhi pelet saat melewati saluran gastrointestinal, dimana pelet dengan densitas yang lebih berat akan tertahan lebih lama. Densitas bulk dapat diukur dengan *tapper* otomatis, sedangkan densitas nyata ditentukan dengan piknometer yang dibandingkan dengan udara atau dengan metode pemindahan solven. Densitas bulk menggambarkan karakteristik *packing* dari pelet, yang sangat dipengaruhi oleh diameter dari pelet sferis. Sedangkan densitas nyata menggambarkan densifikasi atau kekompakan dari pelet.

g. Kekerasan dan Friabilitas

Pelet harus memiliki tingkat kekerasan dan friabilitas yang sesuai agar tidak mudah rusak saat penanganan, pemindahan, penyimpanan, maupun proses lain seperti pada saat penyalutan. Perbedaan formulasi dan/atau proses yang berjalan dalam pembuatan pelet, juga variabilitas dari bahan awal, dapat mempengaruhi kekerasan dan friabilitas secara signifikan. Penentuan kekerasan dilakukan

dengan mengukur gaya yang diperlukan untuk menghancurkan pelet dengan diameter yang sudah diketahui, dimana gaya yang diperlukan ini berbanding lurus dengan ukuran diameter dari pelet. Instrumen seperti *Khal pellet hardness tester* dapat memberikan nilai relatif kekerasan dari pelet, dan friabilator dapat digunakan untuk menentukan indeks friabilitas. Karakteristik mekanik dari pelet juga dapat diketahui dengan analisis dinamika mekanik (*Dynamic Mechanical Analysis—DMA*) untuk mengetahui karakteristik elastis dan viskoelastis dari pelet.

h. Sifat Alir

Kemampuan alir dari pelet ditentukan untuk memastikan saat *filling* pelet ke dalam kapsul terjadi secara homogen.

i. Pengukuran *tensile strength*

Tensile strength dari pelet digunakan untuk menentukan *load* yang diperlukan untuk menghancurkan pelet. Ini merupakan pengukuran kekerasan dari pelet

j. Waktu disintegrasi

Waktu disinterasi (waktu hancur) merupakan salah satu evaluasi yang penting untuk mengukur kemampuan hancur dari pelet. Untuk mengetahui disintegrasi pelet dalam tubuh dilakukan berdasarkan bagaimana pelet terdisintegrasi dalam medium likuid di bawah kondisi eksperimental. Disintegrasi didefinisikan sebagai keadaan dimana tidak ada residu dari unit yang tertinggal selama pengujian pada aparatus, atau jika terdapat residu yang tersisa hanyalah sisa fragmen dari penyalut yang tidak larut. Aparatus yang digunakan berupa aparatus basket yang digerakkan secara mekanik naik-turun sesuai dengan ketentuan farmakope.

k. Kandungan bahan aktif

Kadar bahan aktif dapat ditentukan dengan metode UV yang sesuai atau dengan metode HPLC atau menggunakan metode analitik lain yang sesuai.

l. Disolusi

Tujuan dari uji disolusi adalah untuk menentukan pola pelepasan bahan aktif dari pelet. Uji ini dilakukan untuk menentukan penyesuaian dengan persyaratan disolusi untuk sediaan solid yang diberikan secara oral. Pengujian digunakan untuk mengukur pelepasan bahan aktif selama waktu yang ditentukan di bawah kondisi tertentu dari formulasi yang digunakan. Beberapa penulis mengkorelasikan beberapa parameter seperti kekerasan, komposisi dan drug

loading dengan profil pelepasan dari bahan aktif. Disolusi untuk menentukan profil pelepasan bahan aktif ini juga diketahui dipengaruhi oleh penyalutan film, kelarutan bahan aktif dan pengisinya, perubahan struktur fisik dari matriks, dan bentuk dan karakteristik permukaan pelet.

Parameter yang sama dapat dihitung dengan perhitungan yang berbeda sehingga memberikan hasil yang berbeda, sehingga dapat mengganggu analisis perbandingan untuk data yang diperoleh dari laboratorium yang berbeda. Masalah lain yaitu belum adanya standarisasi penggunaan istilah yang digunakan, seperti sirkularitas juga dapat disebut sebagai faktor bentuk (*shape factor*), indeks sferisitas, faktor permukaan, dan lain-lain (Issa et al., 2017).

II.3 Peletisasi

Peletisasi merupakan proses aglomerasi yang mengubah serbuk halus campuran obat dan eksipien menjadi unit sferis kecil yang mengalir bebas (*free-flowing*) yang dikenal sebagai pelet (Shah et al., 2015).

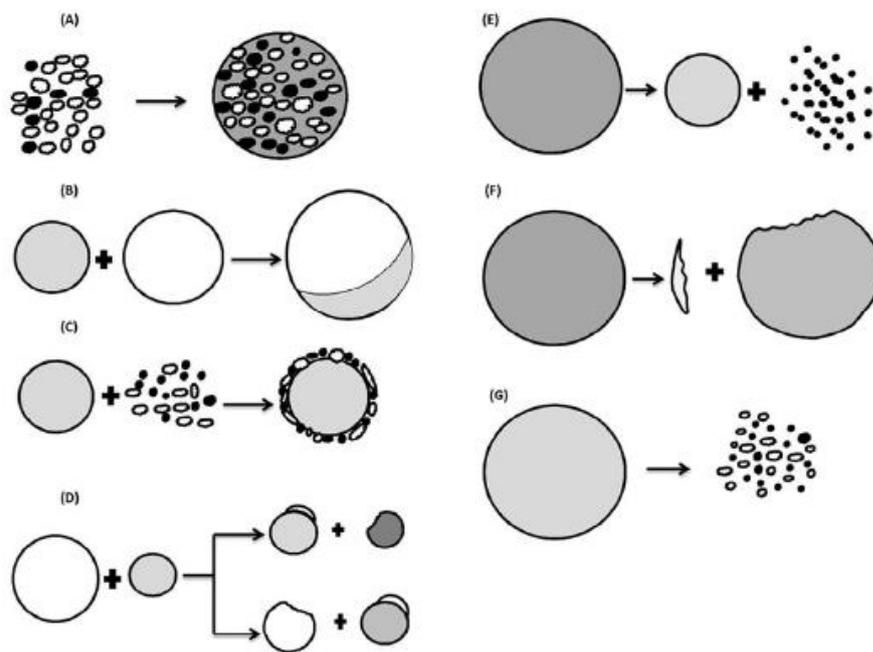
Peletisasi dan preparasi inti multipartikulat dapat dikategorikan menjadi *Matrix Architecture* dan *Layered Architecture*. Inti untuk *matrix achitecture* dikarakterisasi dengan bahan aktif yang terdistribusi secara seragam dalam suatu inti, yang secara umum terbentuk dengan mengubah serbuk atau franul mejadi partikel sferis atau mendekati sferis dengan diameter pada umumnya 0,5-1,5 mm yang kemudian disalut. Inti dengan *layered architecture* dipreparasi dengan menempatkan partikulat menjadi partikel benih (*seed particles*), baik melalui pembawa likuid atau sebagai serbuk kering, kemudian dikonversi menjadi lapisan-lapisan solid yang mengandung bahan aktif (Tovey, 2018).

Tabel 2.1 Proses untuk peletisasi dan preparasi inti multipatikulat (Tovey, 2018)

Metode Peletisasi	<i>Matrix architecture</i>	<i>Layered architecture</i>
Ekstrusi-sferonisasi	X	
Peletisasi langsung	X	
Pelapisan serbuk kering		X
Pelapisan kering		X
Peletisasi panas-leleh (<i>hot-melt</i>)	X	
Tablet mini/matriks mini	X	

Untuk memahami proses peletisasi, penting untuk memahami terlebih dahulu mekanisme pembentukan dari pelet. Nukleasi, koalesens, pelapisan, transfer abrasi dan pengurangan ukuran partikel terjadi dalam proses pembentukan pelet. Pada tahap

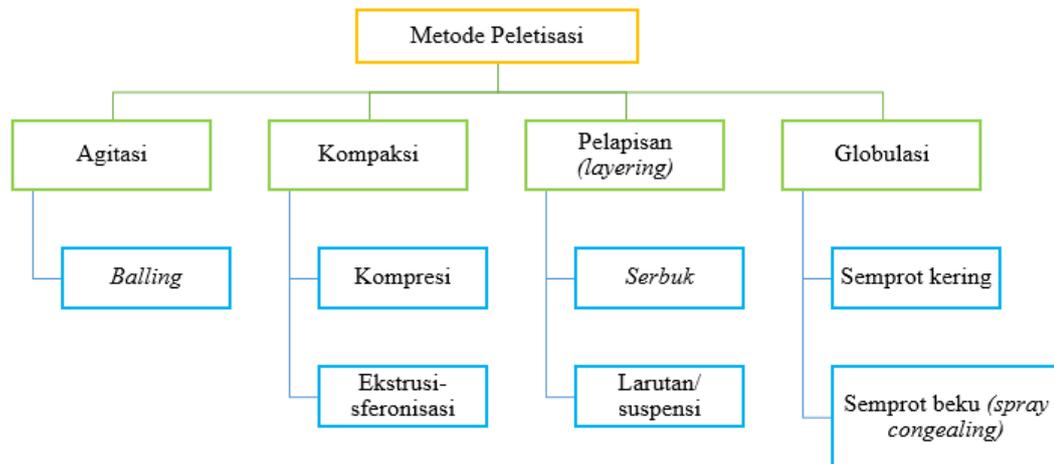
nukleasi, partikel utama terikat bersama membentuk inti udara-air-solid (tiga fase). Koalisi dari inti yang terbentuk baik membentuk partikel dengan ukuran yang lebih besar yang dikenal sebagai koalesens. Koalesens yang terbentuk mengalami proses pelapisan inti. Perpindahan bahan dari satu partikel ke partikel lain tanpa arah yang jelas disebut sebagai transfer abrasi. Partikel yang sudah terbentuk dapat mengalami pengurangan ukuran disebabkan oleh atrisi, kerusakan bentuk, dan hancurnya partikel (Muley et al., 2016).



Gambar 2.2 Mekanisme yang terjadi dalam pembentukan dari pelet, (A) nukleasi, (B) koalesens, (C) pelapisan/*layering* (D) transfer abrasi dan mekanisme pengecilan ukuran, (E) atrisi, (F) kerusakan bentuk (*breakage*), (G) pengancuran partikel (*shatter*) (Muley et al., 2016)

Bahan yang paling penting dalam proses peletisasi adalah cairan pembentuk granul (*granulating fluid*), yang dibutuhkan untuk memberikan sifat plastis pada serbuk. Telah diketahui pula bahwa kandungan lembab dapat bervariasi namun masih memberikan karakterisasi kualitas pelet yang baik. Ketika kadarnya terlalu rendah, saat diberi tekanan ekstrusi berlebih untuk menghilangkan rongga udara, yang menyebabkan terbentuknya massa yang rapuh dan tidak plastis, sehingga sulit untuk membentuk bentuk yang sferis. Ekstrudat pun menjadi cenderung mudah hancur dan menjadi serbuk halus. Namun ketika kandungan air terlalu tinggi pun pelet akan cenderung mengalami

aglomerasi selama sferonisasi, dikarenakan banyaknya cairan pada permukaan pelet, sehingga membentuk pelet dengan ukuran yang lebih besar dari ukuran yang diinginkan (Tovey, 2018).



Gambar 2.3 Klasifikasi teknik peletisasi (Muley et al., 2016)

Berdasarkan tipe alat yang digunakan dan prosesnya, pembentukan pelet dapat dibedakan menjadi (Muley et al., 2016):

a. Agitasi

Pada metode agitasi, partikel secara halus diubah menjadi partikel sferis, dengan penambahan sejumlah likuid yang cukup dengan digulirkan dan dijatuhkan secara kontinyu (*continous rolling/tumbling motion*).

b. Kompaksi

Pada metode kompaksi, partikel atau granul obat dibentuk aglomerasi dengan dipaksa untuk saling melekat menggunakan gaya mekanik untuk membentuk pelet dengan bentuk dan ukuran yang diinginkan. Partikel sebelumnya dicampur kering atau digranulasi basah kemudian diikuti dengan pengeringan. Pada tekanan tinggi, partikel akan dipaksa untuk saling menekan satu sama lain dan mengalami deformasi elastis dan plastis.

c. Pelapisan obat (*Drug Layering*)

Pembentukan pelet metode *drug layering* melibatkan deposisi lapisan obat dari larutan, suspensi atau serbuk kering terhadap inti yang dibentuk sebelumnya, yang dapat berupa kristal atau granul. Pada pelapisan serbuk, larutan pengikat pertama-tama disemprotkan pada inti, diikuti dengan penambahan serbuk. Inti yang lembab ini kemudian dimasukkan ke dalam *rotating pan/disc* dan partikel

serbuk akan membentuk lapisan pada inti dengan adanya gaya kapiler yang terbentuk dari fase likuid. Pelapisan inti dilanjutkan hingga diperoleh pelet dengan ukuran yang diinginkan. Pada pelapisan larutan/suspensi, partikel obat dilarutkan atau disuspensikan dalam cairan pengikat. Cairan pengikat kemudian disemprotkan pada inti dan akan tersebar pada inti, lalu dikeringkan. Penyebaran cairan pengikat dalam membentuk lapisan pada inti ini dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan droplet, tingkat keterbasahan dari bahan, dan dinamika dari droplet.

d. Globulasi

Globulasi merupakan proses dimana bahan cairan seperti lelehan, larutan atau suspensi diatomisasi untuk membentuk partikel atau pelet yang sferis. Selama pengeringan, droplet yang diatomisasi kontak dengan uap gas dan terjadi evaporasi. Evaporasi melibatkan transfer panas dan massa secara bersamaan dan terjadi tergantung temperatur, kelembaban, dan karakteristik transport dari udara sekitar droplet. Droplet yang diatomisasi kemudian dikeringkan di bawah titik leleh dari pembawa selama proses *spray congealing*.

II.4 Metode Ekstrusi-Sferonisasi

Metode peletisasi dengan ekstrusi-sferonisasi pertama kali ditemukan di Jepang, yang pada awalnya dikenal sebagai "*maurumerization*". Kemudian metode ini diperkenalkan ke Eropa dan Amerika Serikat pada tahun 1960an, dan menjadi metode yang paling banyak digunakan dalam proses pembuatan pelet (peletisasi) di industri farmasi (Tovey, 2018).

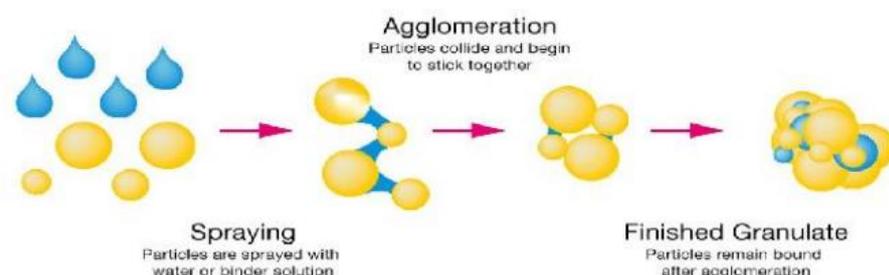
Pada metode ekstrusi-sferonisasi, awalnya campuran serbuk kering diaglomerasi dengan bantuan cairan pengikat. Kemudian diproses dengan ekstruder untuk membentuk ekstrudat dengan densitas yang tinggi. Ekstrudat ini kemudian diubah menjadi pelet dengan sferonizer (Muley et al., 2016). Metode ekstrusi-sferonisasi meliputi beberapa tahap, dimulai dari pembentukan massa basah (granulasi), pembentukan massa basah (ekstrusi), pemutusan hasil ekstrudat dan pembulatan (sferonisasi) dan pengeringan. Pelet berbasis ekstrusi-sferonisasi untuk aplikasi sediaan dengan pelepasan terkontrol yang disalut juga membutuhkan penyalut film yang sesuai, karena biasanya inti untuk pelet yang dibentuk dari metode ini tidak memberikan profil pelepasan yang terkontrol. Ukuran dan bentuk penting untuk pelet ekstrusi-sferonisasi bersalut, dengan secara khusus rentang ukurannya berkisar 0,7-2,5 mm. Bentuk pelet

pada umumnya ditentukan menggunakan aspek rasio panjang terhadap lebar, dengan aspek rasio pelet sebesar 1-1,2 dapat diterima. Ini dikarenakan pada formula tertentu bentuk yang diperoleh tidaklah sferis dan akan menunjukkan variabilitas dari bentuk untuk antar *batch* (Manoharan et al., 2019; Tovey, 2018).

Tahapan pembentukan pelet metode ekstrusi-sferonisasi dijabarkan sebagai berikut (Boddeda et al., 2017; Muley et al., 2016; Rajabi-Siahboomi, 2017; Tovey, 2018):

a. Granulasi

Tahap granulasi melibatkan penyiapan dari massa plastis dari bahan. Terdapat beberapa tipe granulator yang digunakan untuk mencampurkan campuran serbuk dan cairan granulasi. Granulator yang paling umum digunakan adalah *planetary mixer*, *high shear* atau *sigma blade mixer*. Proses granulasi basah memegang peran penting dalam metode ekstrusi-sferonisasi. Dalam prosesnya, larutan pengikat disemprotkan pada permukaan campuran obat dan excipien dalam keadaan kering. Substansi obat dan excipien pun akan menjadi lembab dan membentuk jembatan likuid yang tersolidifikasi membentuk struktur seperti bola salju (aglomerasi). Dalam proses granulasi basah ini, dapat terjadi peningkatan temperatur dari alat yang digunakan sehingga dapat menyebabkan cairan granulasi yang digunakan mengalami evaporasi. Ini dapat mengarah pada terbentuknya massa basah yang tidak homogen. Terjadinya evaporasi cairan granulasi ini dapat diminimalisasi dengan menggunakan *cooling jacket* pada sekitar *mixing chamber* yang digunakan.



Gambar 2.4 Tahapan terjadinya proses aglomerasi selama proses granulasi basah (Boddeda et al., 2017)

b. Ekstrusi

Istilah ‘ekstrusi’ berasal dari bahasa Latin ‘*extrudo*’ yang berarti mendorong keluar. Ini menggambarkan proses dimana bahan plastis dipaksa melewati suatu

cetakan geometri tertentu. Massa plastis yang sudah disiapkan sebelumnya mengalami ekstrusi dimana massa diberikan tekanan hingga dapat mengalir keluar melalui lubang untuk menghasilkan ekstrudat. Panjang ekstrudat dapat bervariasi tergantung dari karakteristik fisik bahan yang diekstrusi, metode ekstrusi, dan bagaimana sifat partikel setelah mengalami ekstrusi. Proses ekstrusi dilakukan dengan menggunakan 4 kelas utama ekstruder, yaitu *screw extruder*, *sieve and basket extruder*, *roll extruder* dan *ram extruder*. Yang perlu diperhatikan dalam proses ekstrusi yaitu ukuran pelet sebanding dengan diameter lubang dan seringkali sangat tergantung dari pemilihan formula untuk celah yang diberikan. Resiko terjadinya migrasi cairan yang dapat mengarah pada massa yang tidak homogen dapat meningkat dengan menurunnya kecepatan ekstrusi, sehingga juga akan mempengaruhi proses pembentukan pelet selama proses sferonisasi.

c. Sferonisasi

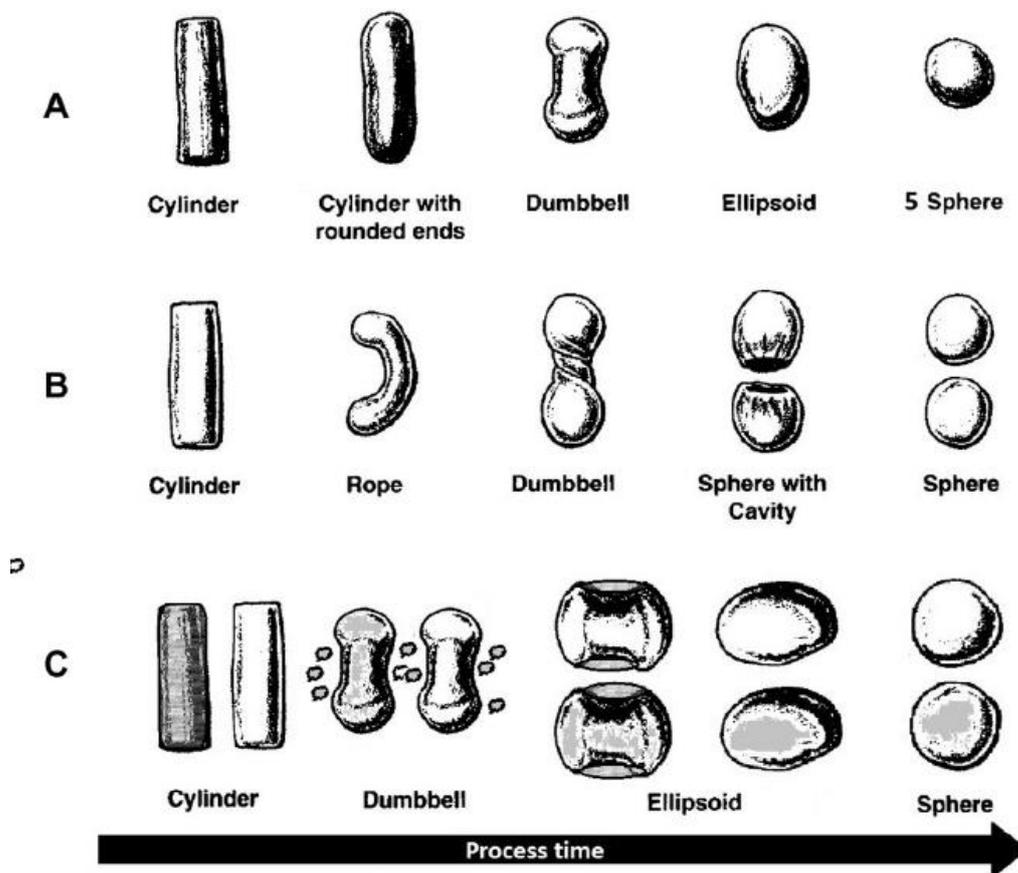
Pada tahap sferonisasi, ekstrudat berbentuk silinder yang diperoleh dari tahap sebelumnya dipotong-potong dengan panjang yang seragam dan secara bertingkat diubah menjadi bentuk sferis yang mendekati seragam. Proses pembentukan ini terjadi karena deformasi plastis pada massa ekstrudat. Untuk mendapatkan bentuk yang sferis, hasil potongan ekstrudat akan berubah secara bertahap, mulai dari bentuk silinder dengan ujung bundar, menjadi bentuk barbel, lalu terbentuk partikel elips dan barulah menjadi bentuk sferis. Terdapat juga tahap terbentuknya bentuk partikel sferis yang lain, silinder dengan ujung bundar yang terbentuk terpelintir sehingga silinder akan terpotong menjadi dua bagian yang berbeda dimana kedua bagian ini memiliki sisi yang bundar dan rata. Dengan adanya gaya rotasi dan friksi pada proses sferonisasi, ujung dari sisi yang rata akan terlipat dan membentuk bentuk yang sferis.

d. Pengeringan

Tahap terakhir untuk pembentukan pelet metode ekstrusi-sferonisasi yaitu proses pengeringan dari pelet yang terbentuk. Pelet dapat dikeringkan pada suhu ruang atau dengan *fluidized bed* atau oven. Tahap pengeringan ini bertujuan untuk memperoleh pelet dengan tingkat kelembaban yang diinginkan dan merupakan tahap akhir dari proses pembentukan pelet.

Terdapat dua konsep utama yang menggambarkan pembentukan pelet dari massa terekstrusi basah dengan metode sferonisasi yang dikemukakan oleh Rowe (1985) dan

Baert et al (1993). Pada model pertama, transisi pembentukan pelet terjadi dari betuk massa yang silinder menjadi bentuk partikel yang sferis dikarenakan adanya pemecahan ekstrudat yang lebih panjang yang diikuti dengan deformasi plastis (maupun deformasi viskoplastis). Deformasi ini terjadi karena kolisi antar partikel dengan partikel lainnya, dengan *friction plate*, dan dengan dinding bagian dalam dari alat. Awalnya ujung dari massa yang berbentuk batang ini rusak dan menjadi semakin bundar. Kemudian partikel berbentuk barbel akan terbentuk. Dengan berjalannya proses, akan diperoleh pelet sferis pada akhir sferonisasi (Petrovick and Breitreutz, 2018).



Gambar 2.5 Tahap terbentuknya partikel sferis pada tahap sferonisasi, (A) model Rowe, (B) model Baert et al, (C) mekanisme kombinasi deformasi dan aglomerasi dengan serbuk halus cenderung melekat pada bagian pita partikel berbentuk barbel (Petrovick and Breitreutz, 2018)

Pada model yang diajukan oleh Baert et al (1993), mekanisme pembentukan pelet yang terjadi hampir sama dengan metode yang diajukan oleh Rowe (1985). Namun, pada model ini, dari bentuk awal yang berbentuk silinder terpelintir menjadi bentuk barbel

yang kemudian partikel akan terputus menjadi bentuk yang sferis (Petrovick and Breitzkreutz, 2018).

Baru-baru ini, konsep baru yang menyempurnakan kedua mekanisme pembentukan pelet ini telah dikemukakan oleh Liew et al (2007), yang disebut sebagai “mekanisme transfer massa”. Mekanisme ini meliputi atrisi dan adhesi dari serbuk halus pada permukaan pelet selama proses sferonisasi yang diikuti oleh koalesens dan perubahan materi antar pelet. Konsep ini kemudian dikembangkan lagi oleh Koester & Thommes (2010), dimana aglomerasi dari partikel halus pada area spesifik tertentu diamati. Ternyata serbuk halus yang ada cenderung untuk teraglomerasi terutama pada sambungan pita bagian tengah sekitar pelet berbentuk barbel, dimana terjadi transformasi bentuk partikel yang awalnya berbentuk barbel menjadi bentuk sferis (Petrovick and Breitzkreutz, 2018)

Pada pembuatan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi, parameter yang dapat mempengaruhi kualitas pelet akhir dapat dikategorikan menjadi parameter formulasi, parameter alat, dan parameter proses. Untuk parameter formulasi yaitu (Boddeda et al., 2017; Muley et al., 2016):

a. Kandungan lembab

Kandungan lembab pelet secara signifikan mempengaruhi kualitas pelet dan merupakan variabel yang paling penting pada proses ekstrusi. Jika kandungan lembab kurang dari batas yang dipersyaratkan, akan terbentuk banyak debu selama proses sferonisasi. Jika kandungan lembab terlalu tinggi dapat menyebabkan massa yang terlalu basah dan terjadi aglomerasi pelet selama proses sferonisasi karena tingginya kadar air pada permukaan pelet. Kandungan lembab dapat mempengaruhi densitas pelet, morfologi permukaan dari pelet, dan torsi ekstrusi.

b. Cairan granulasi

Pada banyak kasus, air digunakan sebagai cairan granulasi meskipun ada pula yang menggunakan etanol atau campuran etanol dan air. Cairan granulasi ini mempengaruhi karakteristik mekanik dan struktur dari pelet. Dari hasil studi menunjukkan bahwa untuk cairan granulasi setidaknya mengandung 5% air. Kelebihan penggunaan air dalam cairan granulasi dapat meningkatkan kekerasan dari pelet.

c. Eksipien

Kualitas pelet jelas dipengaruhi oleh eksipien digunakan. Bahkan tidak hanya antara penggunaan jenis eksipien yang digunakan, bahkan antara penggunaan jenis eksipien yang sama namun berbeda tipe pun dapat mempengaruhi pelet.

d. Obat

Metode ekstrusi-sferonisasi dapat digunakan untuk pembuatan pelet dengan berbagai macam bahan, seperti ekstrak alam, kultur bakteri, obat, dan sebagainya, yang juga dapat dibentuk menjadi bentuk pelepasan segera maupun terkontrol.

Untuk parameter alat yang mempengaruhi kualitas akhir sediaan pelet yaitu (Muley et al., 2016):

a. *Mixer*

Dilaporkan bahwa tipe mixer yang digunakan memiliki pengaruh yang paling besar terhadap karakteristik adonan yang diperoleh.

b. Ekstruder

Dari hasil penelitian terhadap penggunaan tipe ekstruder yang berbeda, *ram extruder* menunjukkan performa yang lebih baik dibandingkan *gravity feed extruder*, dan gaya yang dibutuhkan untuk mengekstrusi massa basah dengan *ram extruder* menurunkan jumlah air yang perlu ditambahkan. Pada *ram extruder* ini, berkurangnya kadar air dengan meningkatnya pemindahan dan redistribusi dari cairan selama proses ekstrusi merupakan faktor yang mempengaruhi kualitas pelet. Kadar lembab yang lebih optimal dihasilkan pada pelet yang diekstrusi dengan *twin-screw extruder* dibandingkan dengan ring die press. Pelet yang dihasilkan dari screen extruder secara umum memiliki ukuran yang lebih kecil dengan distribusi ukuran yang lebih lebar dibandingkan ram extruder. Untuk *roll extruder*, parameter kunci yang mengontrol laju alir massa ekstrudat adalah rentang ukuran antara *roller blade dan screen* dan kecepatan rotasi *roller*.

c. *Friction plate*

Friction plate merupakan komponen yang sangat penting dari sferonizer yang menggalur permukaan untuk meningkatkan gaya friksi. Pola dari *friction plate* yang digunakan selama proses sferonisasi ekstrudat mempengaruhi karakteristik dari pelet.

d. *Extrusion screen*

Bagian mulut die dari screen atau die plate dapat memiliki beberapa desain dasar, dan bentuknya pun bervariasi tergantung dari penggunaan. Jika produk yang lebih padat, *plate* atau *screen* yang dibutuhkan pun lebih tebal agar dapat menahan tekanan ekstrusi yang lebih besar. Ukuran lubang pada umumnya dapat bervariasi sekitar 0,5-1,5 mm. Batas atas dari ukuran lubang ditentukan dari sifat alir dari formulasi tertentu, laju ekstrusi dan kemampuan sekrup ekstruder untuk mengompres dan transport bahan sehingga dapat diperoleh ekstrudat yang konsisten.

Selain parameter formulasi dan parameter alat, parameter proses juga merupakan parameter yang perlu diusahakan juga karena juga dapat memberikan pengaruh besar terhadap karakteristik produk akhir. Homogenitas selama pencampuran, keadaan bahan aktif (kristal atau amorf), laju disolusi dan waktu tinggal dapat dipengaruhi oleh berbagai parameter proses. Parameter proses yang dimaksud yaitu (Muley et al., 2016):

a. Kecepatan ekstrusi

Total hasil perolehan ekstrudat utamanya ditentukan oleh kecepatan ekstrusi. Jumlah *output* yang diperoleh harus sebisa mungkin diperoleh setinggi-tingginya agar ekonomis namun di sisi lain peningkatan kecepatan ekstrusi juga dapat mempengaruhi kualitas pelet.

b. Suhu ekstrusi

Dari penelitian yang pernah dilakukan terhadap interaksi air dan *microcrystalline selulosa* terhadap studi termal, mengindikasikan banyak air yang tertahan dalam sistem yang digunakan selama preparasi granul sferis melalui ekstrusi-sferonisasi ada dalam bentuk air bebas yang siap untuk hilang selama proses evaporasi selama proses ekstrusi dan pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas akhir dari pelet.

c. *Spheronizer load*

Banyaknya pelet yang diperoleh dapat menurun seiring dengan meningkatnya kecepatan sferonisasi dengan *spheronizer load* yang rendah dan akan meningkat dengan semakin lamanya waktu sferonisasi pada *spheronizer load* yang lebih tinggi. Rata-rata diameter meningkat seiring dengan meningkatnya *spheronization load*. *Load* yang rendah akan memberikan interaksi antarpartikel yang buruk, sedangkan *load* yang tinggi menghasilkan interaksi antara partikel dengan *plate* yang rendah.

d. Waktu sferonisasi

Waktu sferonisasi secara signifikan mempengaruhi kualitas dari pelet. Waktu sferonisasi dapat mempengaruhi ukuran diameter, distribusi ukuran partikel, sferisitas, perubahan *bulk density* dan *tapped density*, serta perubahan rentang ukuran tertentu dari hasil yang diperoleh.

e. Kecepatan sferonisasi

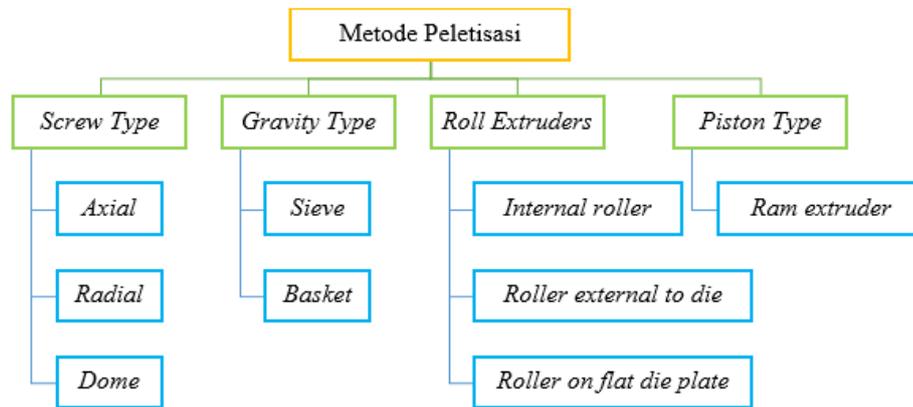
Kecepatan sferonisasi juga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kualitas pelet yang dibentuk. Kecepatan sferonisasi yang sangat rendah menghasilkan perubahan bentuk ekstrudat yang tidak signifikan dan kecepatan sferonisasi yang sangat tinggi menyebabkan pengecilan ukuran partikel yang terbentuk. Kecepatan sferonisasi mempengaruhi kekerasan, kebulatan, porositas, densitas, friabilitas, laju alir dan struktur permukaan dari pelet.

f. Metode pengeringan

Teknik pengeringan memiliki pengaruh besar terhadap kualitas pelet. Dari penelitian yang pernah dilakukan, pengeringan dengan metode beku kering (*freeze-drying*) memberikan hasil pelet yang lebih berpori dengan banyak pori terbuka dan memiliki luas permukaan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pelet yang dikeringkan dengan metode lain. Pelet yang dikeringkan dengan desikasi memiliki jumlah pori yang tertutup yang paling tinggi. Teknik pengeringan yang menghasilkan pelet yang berpori, cacat, dan lemah ternyata menghasilkan tablet yang lebih kuat.

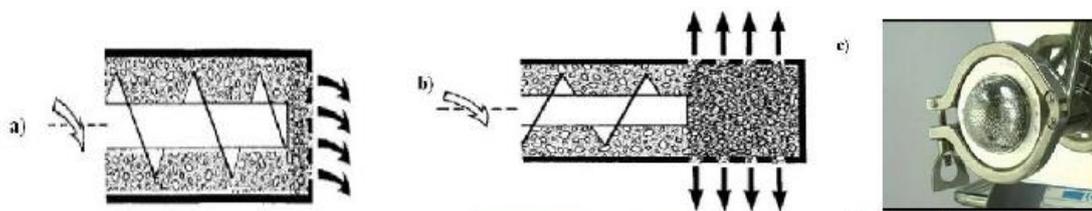
II.5 Ekstruder dan Sferonizer

Ekstrusi dapat didefinisikan sebagai proses mendorong paksa material melalui celah atau cetakan dengan kondisi tertentu sehingga terbentuk silinder atau untaian material yang disebut ekstrudat, sedangkan sferonisasi merupakan proses dimana batang-batang ekstrudat hasil ekstrusi dibulatkan menjadi partikel yang sferis (Boddeda et al., 2017). Dalam proses ekstrusi dan sferonisasi dalam pembuatan pelet, terdapat beberapa jenis ekstruder maupun sferonizer yang dapat digunakan. Untuk ekstruder dapat diklasifikasikan menjadi ekstruder tipe *screw type*, *sieve and basket (gravity type)*, *roll extrusion*, dan *piston type (ram extruder)* (Boddeda et al., 2017; Tovey, 2018). Semua tipe ekstruder ini menekan massa basah yang diberikan dan menghilangkan udara pada massa sebelum kemudian dilewatkan pada lubang ekstruder (Tovey, 2018).



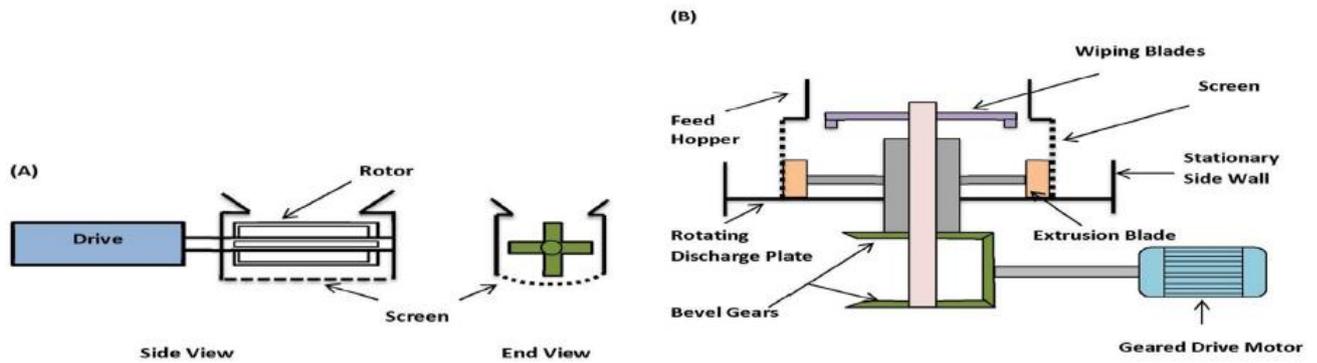
Gambar 2.6 Klasifikasi tipe ekstruder (Boddeda et al., 2017)

Untuk mekanisme kerja tipe *screw extruder*, yaitu dengan memanfaatkan sekrup untuk membentuk tekanan yang dibutuhkan untuk mendorong massa melewati lubang bukaan yang seragam (Muley et al., 2016). Pada *screw extruder* tipe *axial*, posisi lubang ayakan berada di ujung dari sekrup, untuk *screw extruder* tipe *radial*, posisi lubang ayakan berada di sekitar poros dari sekrup, sedangkan *screw extruder* tipe *dome* posisi lubang ayakan berada pada lubang ayakan juga berada pada ujung dari sekrup seperti tipe *axial* namun dengan susunan bentuk seperti lengkungan kubah (Boddeda et al., 2017).



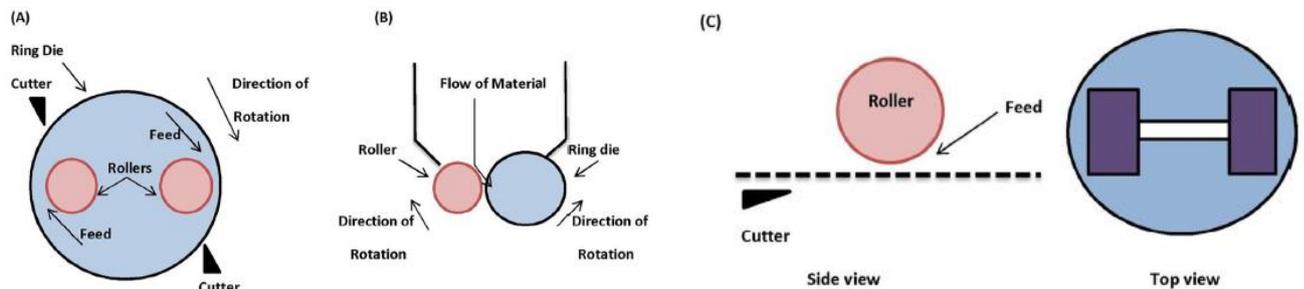
Gambar 2.7 Ekstruder tipe *screw extruder*, a) *axial*, b) *radial*, c) *dome* (Boddeda et al., 2017)

Pada ekstruder tipe *gravity type*, massa plastis dimasukkan dalam bejana ekstruder dengan bantuan gravitasi dimana alat pemutar (*rotating device*) akan mendorong massa plastis melewati lubang ayakan. Tipe ini dibedakan lagi menjadi tipe *sieve extruder* dan *basket extruder* (Boddeda et al., 2017). Yang membedakan dari dua tipe ekstruder *gravity type* ini adalah untuk tipe *sieve extruder*, ekstrudat yang terbentuk akan keluar secara vertikal dari piring ayakan (*sieve plate*), sedangkan pada tipe *basket extruder* ekstrudat keluar secara horizontal (Muley et al., 2016).



Gambar 2.8 Ekstruder *gravity type*, a) *sieve extruder*, b) *basket extruder* (Muley et al., 2016)

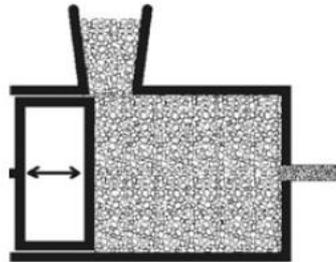
Untuk tipe *roll extruder* bekerja dengan menggunakan pemutar *roller* dan melewati massa plastis ke piringan berlubang atau *ring die*. Berdasarkan posisi *roller* dapat dibedakan menjadi tiga tipe, yaitu tipe 1 dengan satu atau lebih *roller* yang diletakkan di dalam bejana cetakan silinder yang berputar, tipe 2 dengan *roller* yang dipasang pada bagian luar dari *ring die* dan massa dimasukkan melalui *hopper* ke celah antara *roller* dan *die*, dan tipe 3 dimana *roller* diposisikan di atas untuk menggelinding pada permukaan rata dari piringan *die* yang tidak bergerak (Muley et al., 2016).



Gambar 2.9 Ekstruder tipe *roll extruder*, a) *internal roller*, b) *roller external to die*, c) *roller on flat plat die* (Muley et al., 2016)

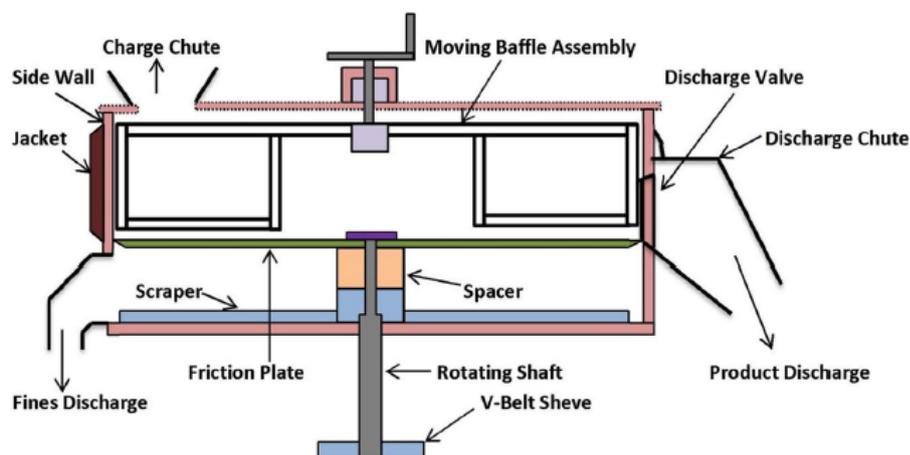
Prinsip kerja dari ekstruder tipe *ram extruder (piston type)* berdasarkan piston yang mendorong massa basah melewati lubang ayakan yang berada pada ujung dari laras alat (Boddeda et al., 2017). Besar gaya yang dibutuhkan untuk mengekstrusi massa basah melewati lubang *ram extruder* menurun seiring dengan meningkatnya kadar air yang ditambahkan pada massa (cairan granulasi) (Muley et al., 2016). Tipe *ram extruder* sering digunakan untuk pengembangan awal, karena tipe ini hanya membutuhkan bahan dalam jumlah sedikit dan dapat menguji karakteristik reologi dari massa. Namun untuk tipe ini dikarenakan tingginya gaya tekan yang diberikan, dapat menyebabkan terjadinya

migrasi cairan dan pemisahan fase antara serbuk dan cairan granulasi, yang menjadi kelemahan dari ekstruder tipe *ram extruder* (Rajabi-Siahboomi, 2017).



Gambar 2.10 Tipe ekstruder *ram extruder* (Rajabi-Siahboomi, 2017)

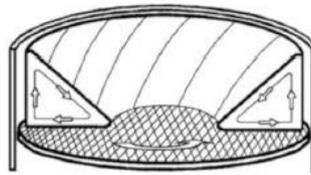
Sferonizer pada dasarnya terdiri atas piringan friksi (*friction plate*) yang berotasi dengan permukaan bergalur yang berputar dalam dinding silindris (Tovey, 2018). Permukaan yang bergalur ini bertujuan untuk meningkatkan gaya friksi yang terjadi. Bagian piringan friksi ini merupakan bagian yang paling penting dari sferonizer. Piringan friksi ini dapat memiliki beragam tekstur permukaan yang didesain sesuai tujuan tertentu. Pola bersilang merupakan pola yang paling umum digunakan dengan tiap galurnya saling berpotongan pada sudut 90° (Muley et al., 2016).



Gambar 2.11 Rangkaian alat sferonizer (Muley et al., 2016)

Ukuran dari sferonizer ditentukan oleh diameter dari piringan friksi. Sferonizer ukuran kecil dengan diameter piringan friksi 120 mm digunakan untuk pengembangan karena dapat memuat bets sebanyak 20 g. Untuk skala produksi, dapat digunakan ukuran diameter piringan friksi lebih dari 1000 mm untuk bets sebanyak 50 kg. Namun,

sferonizer dengan piringan friksi berukuran 400-700 mm umum digunakan untuk produksi sediaan farmasi karena mudah dalam penanganan dan tersedia dari berbagai *supplier* seperti Caleva, Gabler, GEA, LCI, dan Schlüter (Rajabi-Siahboomi, 2017).



Gambar 2.12 Skema sferonizer yang terdiri atas dinding silindris dan piringan friksi (bawah) (Rajabi-Siahboomi, 2017)

Massa basah harus memiliki tingkat plastisitas yang cukup untuk dapat berubah bentuk, namun tidak sampai menempel pada alat ataupun antartartikel. Jika formulasi yang digunakan terlalu basah, migrasi cairan dari permukaan pelet akan meningkatkan kecenderungan aglomerasi sehingga ukuran pelet akan meningkat dengan distribusi ukuran yang besar (Tovey, 2018).

Tergantung dari formula yang digunakan, dibutuhkan 1-30 menit untuk mengubah bentuk ekstrudat menjadi pelet sferis, dengan waktu sferonisasi yang paling umum selama 2-10 menit. Jika dalam waktu 30 menit bentuk pelet yang sferis masih belum diperoleh, menunjukkan formula yang digunakan terlalu ‘kering’ sehingga dengan waktu sferonisasi yang diperpanjang pun masih tidak membantu untuk membentuk pelet. Setelah diperoleh bentuk pelet yang bulat, jika formula yang digunakan baik meskipun waktu sferonisasi diperpanjang tidak akan mengubah ukuran maupun bentuk dari pelet yang terbentuk. Menurut Newton, kecepatan sferonisasi dan beban massa yang diberikan untuk disferonisasi dapat mempengaruhi pelet yang diperoleh. Kecepatan sferonisasi yang rendah beresiko kurang cukup untuk membulatkan pelet, namun dengan kecepatan sferonisasi yang tinggi dapat menurunkan ukuran pelet secara signifikan (Tovey, 2018).

II.6 Polimer

Polimer alam maupun sintetik sudah menjadi landasan untuk desain dan perkembangan sediaan di industri farmasi (Thakur & Thakur, 2015). Berdasarkan kelarutannya dalam air, polimer dapat dibedakan menjadi polimer larut air, polimer tidak larut air, dan hidrogel. Polimer larut air (*water-soluble polymers*) banyak digunakan

untuk meningkatkan viskositas dalam larutan aqueous, untuk meningkatkan dan mempertahankan stabilitas fisik dari suspensi, untuk meningkatkan adhesi dari beberapa tipe partikel solid sehingga membantu dalam pembentukan granul untuk granulasi basah, untuk membentuk lapisan film yang fleksibel pada tablet selama proses penyalutan, sebagai agen emulsifikasi, sebagai agen flokulasi, sebagai komponen eksipien untuk sistem penghantaran obat. Polimer larut air dapat membentuk cross-link untuk membentuk hidrogel. Contohnya, crospovidone merupakan bentuk *cross-link* dari *polyvinylpyrrolidone* (PVP), dan *croscarmellose* merupakan bentuk *cross-link* dari *sodium carboxymethyl cellulose* (CMC) (Mahato and Narang, 2018).

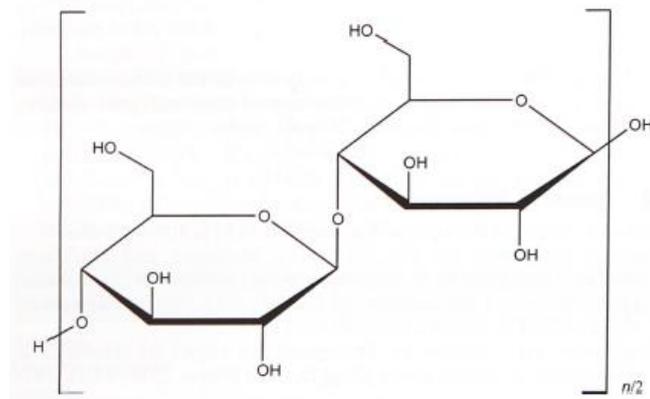
Polimer tidak larut air (water-insoluble polymers) digunakan untuk membentuk membran dan matriks untuk sistem penghantaran obat lokal dan pelepasan terkontrol (*sustained-release*). Dengan bersifat tidak larut, air, polimer ini membantu menunda, memperlambat atau mengontrol laju dari pelepasan obat. Sebagai contoh pada sediaan tablet salut dengan pelepasan terkontrol, polimer tidak larut air dicampurkan dengan polimer sejumlah tertentu polimer larut air yang larut ketika kontak dengan air, sehingga terbentuk pori ada membran dimana obat akan terdifusi keluar dari sistem. Faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari sistem pelepasan obat dari sistem ini meliputi ketebalan membran, kelarutan obat dalam membran, dan porositas dari matriks polimer (Mahato and Narang, 2018).

II.7 Microcrystalline Cellulose

Microcrystalline cellulose (MCC) berupa serbuk selulosa yang bebas mengalir dan tidak mengandung partikel fibrous (Tovey, 2018). MCC merupakan selulosa yang dimurnikan dan didepolimerisasi parsial yang memiliki tampilan berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, dan berupa serbuk kristal terdiri atas partikel berpori. MCC praktis tidak larut dalam air, asam cair, juga solven organik lain dan sukar larut dalam larutan natrium hidroksida 5% w/v (Sheskey et al., 2017). Di pasaran MCC tersedia dalam berbagai ukuran partikel dan tingkat kelembaban yang beragam untuk tujuan penggunaan yang berbeda (Rowe et al., 2009).

MCC secara luas digunakan dalam formulasi sediaan farmasi oral dan produk makanan karena sifatnya yang relatif non toksik dan non iritan. MCC tidak diabsorpsi secara sistemik ketika dikonsumsi secara oral. Konsumsi MCC dalam jumlah banyak dapat memberikan efek laksatif, meskipun ini jarang menjadi masalah ketika digunakan sebagai eksipien dalam formulasi farmasi (Rowe et al., 2009).

MCC banyak digunakan sebagai diluen/binder pada formulasi tablet. MCC juga dapat digunakan sebagai peningkat kompresibilitas dan untuk meningkatkan kemampuan alir serbuk pada proses pembuatan tablet metode cetak langsung maupun granulasi basah, juga sebagai *thickener* pada sediaan likuid (Thakur & Thakur, 2015). Selain digunakan dalam sediaan farmasi, MCC juga digunakan dalam produk kosmetik dan makanan (Sheskey et al., 2017). MCC tersedia dalam berbagai *grades* dan merek yang berbeda-beda, dengan ukuran partikel dan kandungan lembab yang berbeda-beda (Tovey, 2018).



Gambar 2.13 Struktur formula dari MCC (Sheskey et al., 2017)

MCC diperoleh dari selulosa serbuk berkualitas tinggi yang diperlakukan secara khusus dengan asam hidroklorik (Thakur & Thakur, 2015). MCC dibentuk melalui hidrolisis terkontrol, dengan larutan asam mineral dari α -cellulose yang diperoleh dari bulir bahan tanaman fibrous. Setelah mengalami hidrolisis, hidroselulosa yang terbentuk dipurifikasi melalui filtrasi, dan bubur aqueous yang diperoleh disemprot kering untuk mendapatkan partikel berpori dengan distribusi ukuran yang besar. MCC umum digunakan sebagai filler untuk plastik yang dapat berubah bentuk (Mahato and Narang, 2018).

Derajat kristalisasi dan ukuran partikel dari MCC berpengaruh besar terhadap sifat teknis dari MCC. Dengan memperkecil ukuran partikel MCC akan meningkatkan sifat kompresibilitasnya, namun menurunkan kemampuan alirnya (Thakur and Thakur, 2015).

MCC dianggap sebagai *gold standard* untuk metode peletisasi ekstrusi-sferonisasi, dikarenakan sifat plastis dan kohesivitasnya. MCC seringkali digambarkan sebagai "spons molekul" karena kemampuannya mengabsorpsi dan menahan air. Selama

ekstrusi, "spons" ini dikompresi dan air pun keluar dari struktur internalnya dan bekerja sebagai pelarut. Spons pun menjadi lebih kering dan lebih rapuh, sehingga membantu pemutusan ekstrudat selama sferonisasi (Tovey, 2018).

Tabel 2.2 Konsentrasi Penggunaan MCC (Sheskey et al., 2017)

	Konsentrasi (%)
Adsorben	20-90
Antiadheren	5-20
Pengikat/diluen tablet	20-90
Disintegran tablet	5-15
Pengikat/diluen tablet	20-90

Air merupakan cairan yang paling banyak digunakan sebagai pelarut terutama pada formulasi berbasis MCC, meskipun ada pula yang menggunakan pelarut non-aqueous untuk formulasi pelet berbasis MCC dengan metode ekstrusi-sferonisasi. Kebanyakan cairan non-aqueous yang digunakan adalah alkohol, seperti etanol atau isopropil alkohol (Tovey, 2018).

MCC juga dapat disubstitusikan dengan pengisi lain seperti laktosa, manitol atau kalsium karbonat, yang dapat mempengaruhi hasil formulasi. Meskipun MCC merupakan agen pembentuk pelet yang mendekati ideal, MCC juga memiliki keterbatasan seperti memberikan pelepasan obat yang diperpanjang untuk bahan aktif yang bersifat kurang larut (karena kurang baiknya proses disolusi/disintegrasi), kemungkinan terjadinya dekomposisi bahan aktif karena adanya MCC dan adsorpsi bahan aktif pada permukaan fiber dari MCC (Tovey, 2018). Pada pelet dengan kombinasi laktosa dan MCC juga menunjukkan penurunan viskoelastisitas dari pelet, yang mempengaruhi kekerasan dari pelet (Muley et al., 2016).

Dari beberapa penelitian telah dilakukan pembuatan pelet dengan bahan alternatif lain seperti selulosa serbuk, pati dan turunannya, k-carageenan, asam pektinik, chitosan, HPMC, HEC, *crospovione*, dan PEO. Glycerol monostearate diketahui sebagai bahan pembantu ekstrusi membantu MCC pada formulasi berbasis MCC (Tovey, 2018).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama sekitar 7 bulan, terhitung sejak bulan Oktober 2020 hingga bulan April 2021.

III.2 Subyek Penelitian

Penggunaan eksipien pembentuk pelet (*spheronizing aid*) yang berbeda pada pembuatan sediaan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi.

III.3 Metode Pengumpulan Data:

1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur *Review*

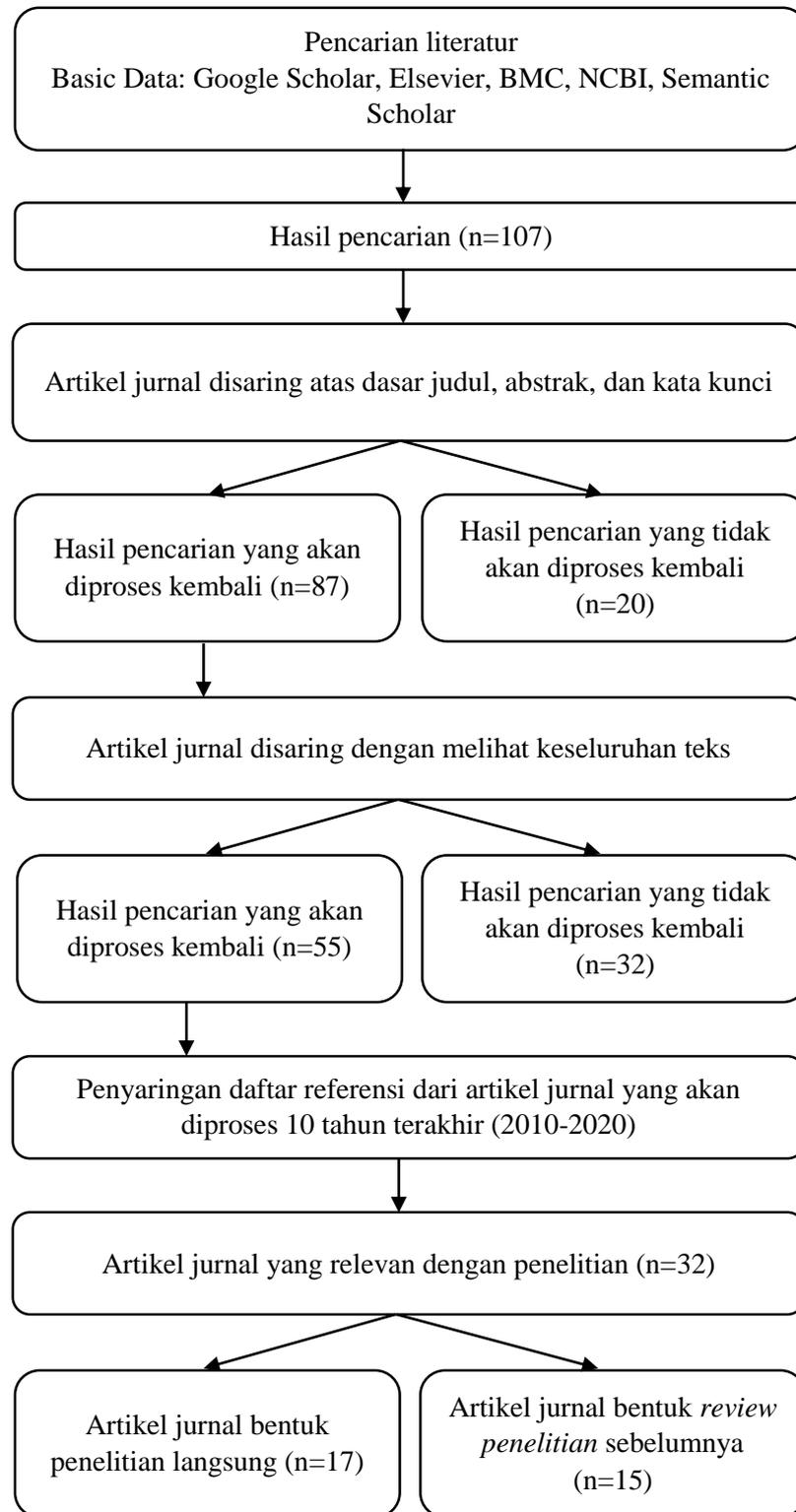
Penelitian dilakukan dengan pendekatan pengkajian literatur (*literature review*) yang berfokus pada beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan sistem multipartikulat sediaan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi yang menggunakan jenis eksipien pembentuk pelet yang berbeda. Penelitian dilakukan melalui penelusuran literatur dengan membaca berbagai sumber baik buku, jurnal, dan terbitan- terbitan lain yang berkaitan dengan topik penelitian, untuk menarik kesimpulan dari hasil perbandingan literatur. Untuk sumber pencarian literatur dilakukan secara *electronic-based* yang terindeks Sinta, Scimago, maupun Scopus seperti Biomed Central, doaj, Portal Garuda, Google Scholar, Elsevier, PubMed, dan sumber database lainnya yang dilengkapi dengan DOI pada setiap artikel.

2. Kriteria Literatur *Review*

Proses pemilihan literatur yang diambil berdasarkan kriteria jurnal yang berkaitan dengan penggunaan eksipien pembentuk pelet pada sistem multipartikulat dengan metode ekstrusi-sferonisasi. Kriteria artikel jurnal yang disaring berdasarkan judul literatur dan kata kunci (*keyword*). Artikel jurnal dilakukan penyaringan kembali berdasarkan dengan melihat keseluruhan teks. Untuk daftar referensi yang digunakan untuk literatur *review* maksimal 10 tahun terakhir. Jumlah artikel yang digunakan untuk literature review bagi mahasiswa tahap sarjana minimal 30 dengan artikel merupakan terbitan minimal tahun 2010.

3. Tahapan Artikel Ilmiah

Untuk tahapan dalam pencarian artikel ilmiah yang dilakukan adalah sebagai berikut:



III.4 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa sumber pustaka yang tersedia secara elektronik dari *database* Google Scholar, Elsevier, BMC, NCBI, Semantic Scholar maupun dalam bentuk *hard copy*.

III.5 Analisis Data

Data informasi yang diperoleh dari pengumpulan literatur, setelah disaring atas dasar judul dan kata kunci sesuai dengan topik penelitian, dilakukan perbandingan hasil dari tiap penelitian yang menggunakan eksipien pembentuk pelet yang berbeda-beda dengan metode pembuatan yang sama (ekstrusi-sferonisasi). Parameter yang dibandingkan dilihat dari hasil evaluasi sediaan pelet pada tiap artikel jurnal. Dari perbandingan hasil evaluasi tiap penelitian dalam artikel jurnal yang dikaji, ditarik kesimpulan eksipien pembentuk pelet yang dapat memberikan karakteristik pelet akhir yang paling baik dan keunggulan dari tiap eksipien yang digunakan.