

REVIEW PERBANDINGAN ANTARA TABLET MINI DAN PELET (EKSTRUSI-SFERONISASI) BERDASARKAN KARAKTERISTISASI SEDIAAN MULTIPARTIKULAT

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**Fitri Hiqmawati Nuryadin
191FF04028**



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

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

REVIEW PERBANDINGAN ANTARA TABLET MINI DAN PELET (EKSTRUSI-SFERONISASI) BERDASARKAN KARAKTERISTISASI SEDIAAN MULTIPARTIKULAT

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Fitri Hiqmawati Nuryadin
191FF04028

Bandung, Juli 2021

Pembimbing Utama,
Menyetujui,

Pembimbing Serta,



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

(apt. Dadih Supriadi, M.Si)
NIDN. 0414097802

ABSTRAK

Review Perbandingan Antara Tablet Mini dan Pelet (Ekstrusi-Sferonisasi) Berdasarkan Karakterisasi Sediaan Multipartikulat

Oleh :

**Fitri Hiqmawati Nuryadin
191FF04028**

Sediaan unit tunggal seperti tablet biasanya mampu menimbulkan iritasi lokal pada saluran pencernaan jika dibandingkan sediaan unit ganda, terutama pada pediatrik yang selalu merasa kesulitan dalam menelan sediaan padat karena ukurannya yang terlalu besar. Sediaan multipartikulat merupakan sediaan unit ganda yang terdiri dari berbagai unit diskrit kecil. Sediaan multipartikulat yang umum digunakan adalah tablet mini dan pelet, keuntungan lainnya yaitu memiliki ukuran lebih kecil sehingga memudahkan proses penelanan. Tujuan dari review jurnal ini adalah memberikan informasi dan membandingkan sediaan multipartikulat antara tablet mini dan pelet. Review jurnal dilakukan dengan menggunakan metode literatur review berdasarkan database elektronik Pubmed, Science direct, dan Semantic Scholar. Tablet mini dan pelet dikarakterisasi berdasarkan evaluasi yang sama seperti friabilitas, kekerasan, variasi bobot dan sifat laju alir, khusus pada pelet terdapat pengujian SEM, sferisitas & aspek rasio. Pada proses produksinya, tablet mini memiliki prosedur yang lebih mudah, sederhana, dan efisien jika dibandingkan dengan pelet. Berdasarkan pada hasil evaluasi sediaan, tablet mini memiliki kekuatan mekanik yang unggul serta memiliki ukuran dan bentuk yang seragam jika dibandingkan dengan pelet. Faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil karakterisasinya yaitu parameter dari ekstrusi-sferonisasi, proses pembuatan, dan faktor formulasi. Tablet mini sebagai sediaan multipartikulat merupakan alternatif yang lebih baik untuk pelet.

Kata Kunci : Ekstrusi, Multipartikulat, Pelet, Sferonisasi, Tablet Mini

ABSTRACT

Review Comparison between Mini Tablets and Pellets (Spheronized Extrusion) Based on the Characterization of Multiparticulate Preparations

By :

Fitri Hiqmawati Nuryadin

191FF04028

Single unit preparations such as tablets are usually able to cause local irritation in the digestive tract when compared to multiple unit preparations, especially in pediatrics who always find it difficult to swallow solid preparations because they are too large. Multiparticulate preparations are multiple unit preparations consisting of various small discrete units. The commonly used multiparticulate preparations are mini tablets and pellets, another advantage is that they are smaller in size so that they are easier to swallow. The purpose of this journal review is to provide information and compare multiparticulate preparations between mini tablets and pellets. Journal reviews were conducted using the literature review method based on the Pubmed, Science Direct, and Semantic Scholar electronic databases. Mini tablets and pellets were characterized based on the same evaluations such as friability, hardness, weight variation and flow rate properties, specifically for pellets there were SEM, sphericity & aspect ratio tests. In the production process, mini tablets have a procedure that is easier, simpler, and more efficient than pellets. Based on the results of the evaluation of the preparation, mini tablets have superior mechanical strength and have a uniform size and shape when compared to pellets. Other factors that can affect the characterization results are the parameters of extrusion-spheronization, manufacturing process, and formulation factors. Mini-tablets as multiparticulate preparations are a better alternative to pellets.

Keywords: Extrusion, Multiparticulate, Mini Tablets, Pellet, Sferonization

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir yang berjudul “Review Perbandingan Antara Tablet Mini dan Pelet Ekstrusi-Sferonisasi Berdasarkan Karakterisasi Sediaan Multipartikulat”.

Laporan Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi persyaratan kelulusan Program Strata 1 pada jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulis menyadari bahwa, penyusunan Laporan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan penulis kesehatan dan kekuatan hingga tugas akhir skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu.
2. apt. Aris Suhardiman, M.Si., selaku Ketua Prodi Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana, yang telah memberikan arahan dan dukungan bagi kami.
3. apt. Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH. Kes. dan apt. Dadih Supriadi, M.Si. selaku dosen pembimbing utama dan pembimbing serta yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran dan dukungan yang berguna bagi penulis.
4. Apt. Yanni Dhiani Mardhiani, M.B.Sc selaku dosen penguji I dan apt. Garnadi Jafar, M.Si, selaku dosen penguji II yang telah memberikan dukungan, bantuan dan saran.
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas ilmu, dukungan dan bantuan yang telah diberikan.
6. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses pembuatan Skripsi

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan dan bantuan dari semua pihak yang telah membantu. Semoga tugas akhir skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita dalam perkembangan ilmu farmasi.

Bandung, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Multipartikulat.....	3
2.2 Ekstrusi-Sferonisasi.....	5
2.2.1 Ekstrusi.....	5
2.2.2 Sferonisasi.....	6
2.2.3 Pelet.....	8
2.3 Tablet Mini.....	12
2.4 Pembuatan Tablet Mini.....	13
2.5 Proses Pembuatan Mini Tablet.....	14
2.6 Jenis-jenis Tablet Mini.....	15
2.7 Evaluasi Sediaan Multipartikulat (Pelet & Tablet Mini).....	19
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	22
3.1 Waktu Penelitian.....	22
3.2 Subjek Penelitian.....	22
3.3 Metode Pengumpulan Data.....	22
3.3.1 Rancangan strategi pencarian <i>literatur review</i>	22
3.3.2 Kriteria <i>literatur review</i>	22
3.3.3 Tahapan Artikel Ilmiah.....	23
3.4 Bahan.....	23
3.5 Analisis Data.....	23

BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	25
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN.....	26
V. 1 Hasil Kajian Literatur Review	26
V. 2 Pembahasan.....	27
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	36
6.1 Simpulan	36
6.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Batas Persyaratan Hasil Deviasi	20
Tabel III.1 Hasil Pencarian Literatur	22
Tabel V.1 Hasil Kajian Literatur Review	26
Tabel V.2 Persyaratan Sifat Aliran dan Sudut Istirahat, Indeks Carr dan Hausner Ratio	28
Tabel V.3 Evaluasi Sifat Aliran Pada Masing-masing Sediaan Multipartikulat	29
Tabel V.4 Evaluasi Aspek Rasio dan Kebulatan Pada Sediaan Pelet	31
Tabel V.5 Evaluasi Variasi Bobot Pada Sediaan Tablet Mini.....	32
Tabel V.6 Evaluasi Kekerasan Pada Sediaan Tablet Mini	33
Tabel V.7 Evaluasi Friabilitas Pada Masing-masing Sediaan Multipartikulat.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Klasifikasi Teknik Peletisasi	3
Gambar 2.2 Skema Ekstruder Ulir (<i>Screw</i>)	5
Gambar 2.3 Skema Proses Ekstrusi Basah	6
Gambar 2.4 Skema Sferonizer	7
Gambar 2.5 Diagram Pelet yang Disiapkan dengan Menggunakan Metode Ekstrusi-Sferonisasi	7
Gambar 2.6 Representasi Model Utama Mekanisme Sferonisasi	9
Gambar 2.7 Perbedaan Ukuran Pada Kapsul, Tablet Konvensional, dan Tablet Mini ..	13
Gambar 2.8 Alat Tablet Mini	13
Gambar 3.1 Tahapan Artikel Ilmiah	23
Gambar 4.1 Prosedur Penelitian	25
Gambar 5.1 Hasil SEM Pelet	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	41
Lampiran 2 Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line	42

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
MDDS	Multiparticulate drug delivery systems
MUDF	Multiple Unit Dosage Forms
SUDF	Single Unit Dosage Forms
NSAID	Non Steroid Antiinflammation Drugs
LMP	Lipid Multiparticulate
FBD	Fluid Bed
HPMC	Hydroxy propyl methyl cellulose
HME	Hot Melt Extrusion
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ODMT	Orally Disintegrating Mini Tablets
HAL	Hexyl Amonium Hydrochlorodium
ER	Extended Release
SEM	Scanning Electron Microscope
IPA	Isoprophyl Alcohol
MCC	Microcrystalline cellulose
PVP	Polyvinylpyrrolidone

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Suatu sediaan farmasi terbagi menjadi dua yaitu sediaan unit tunggal (SUDF) dan sediaan unit ganda (Tan and Hu, 2016). Formulasi sediaan unit tunggal (SUDF) terdiri dari zat obat dalam satu tablet atau kapsul, yang pada umumnya dapat menimbulkan gangguan saluran pencernaan seperti terjadinya iritasi pada saluran pencernaan. Pada sediaan MUDF memiliki lebih keuntungan jika dibandingkan dengan bentuk sediaan unit tunggal (SUDF), seperti distribusi yang seragam saat di saluran pencernaan yang mampu memaksimalkan penyerapan obat, meminimalkan iritasi lokal, dan mengurangi resiko dosis dumping (Muley et al., 2016). Dengan adanya hal tersebut, maka dibentuk suatu sistem penghantaran obat multipartikulat (MDDS) yang merupakan bentuk sediaan farmasi baru dalam bentuk sediaan unit ganda (MUDF), yang terdiri dari berbagai unit diskrit kecil (Al-Hashimi et al., 2018), di mana masing-masing tersebut merupakan reservoir obat otonom dan dapat melakukan pelepasan obat dengan cara yang diinginkan (Zakowiecki et al., 2020). oleh karena itu, sistem penghantaran obat multipartikulat pun mendapatkan perhatian yang semakin meningkat.

Formulasi obat yang sesuai dengan usia menjadi suatu tantangan dalam pengembangan obat. Pada pasien anak-anak biasanya menunjukkan kesulitan dalam menelan bentuk sediaan padat karena memiliki ukuran yang lebih besar, sehingga sediaan larutan lebih disukai oleh anak-anak. Namun, kini banyak beralih pada formulasi padat dibandingkan dengan sediaan larutan, karena adanya masalah yang berkaitan dengan stabilitas dan palatabilitas (World Healthcare Organisation, 2019).

Adapun sediaan padat yang termasuk kedalam sediaan MUDF yaitu sediaan multipartikulat. Sediaan multipartikulat yang dihasilkan dapat berbagai macam seperti pelet, granul, atau microspheres serta tablet mini (Zoubari et al., 2019). Pada umumnya sediaan multipartikulat yang banyak digunakan adalah sediaan pelet dan tablet mini. Pelet adalah sediaan padat bulat kecil (sferis) yang memiliki ukuran rata-rata antara 0,5 dan 2 mm (diameter) (Hoang Thi et al., 2015) yang dihasilkan dengan cara metode ekstrusi-sferonisasi (Hirjau et al., 2020), sedangkan mini tablet yang disebut juga mikrottablet atau miniature tablet karena memiliki ukuran yang lebih kecil dengan diameter 2- 3 mm, 2-5 mm atau lebih kecil (Mohamed et al., 2015).

Pada kedua jenis sediaan multipartikulat tersebut memiliki keuntungan dimana sediaan yang dihasilkan memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingkan dengan sediaan formulasi padat konvensional lainnya sehingga memudahkan pasien terutama pediatrik dalam mengkonsumsinya (Lopez et al., 2015) dan tingkat kepatuhan pun akan semakin meningkat. Namun, berdasarkan penggunaannya, tablet mini lebih banyak disukai dan umum digunakan oleh anak-anak (Kluk & Sznitowska, 2014), karena penggunaannya yang mudah (Zhang et al., 2020) dan dapat dibantu juga dengan suatu alat mini tablets dispenser (Tumuluri, 2015), serta memiliki bentuk yang teratur dan permukaan yang lebih halus dibandingkan dengan sediaan pelet (Gaber et al., 2015).

Berdasarkan dari uraian diatas, dengan adanya perbedaan dari hasil bentuk sediaan multipartikulat tersebut, peneliti tertarik dalam mengumpulkan informasi dan mencoba untuk membandingkan sediaan multipartikulat khususnya sediaan tablet mini dan pelet berdasarkan dari hasil evaluasi atau karakterisasi dari sediaan.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan antara tablet mini dan pelet berdasarkan karakterisasi sediaan multipartikulat?

1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Untuk memperoleh informasi dan membandingkan sediaan multipartikulat antara tablet mini dan pelet yang memberikan karakterisasi sediaan yang paling baik. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dan dijadikan dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai pengembangan sediaan multipartikulat.

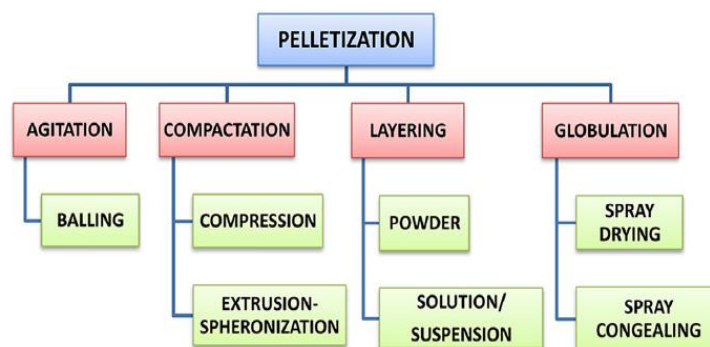
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Multipartikulat

Bentuk sediaan multipartikulat dikenal sebagai bentuk sediaan multi unit. Unit partikel yang mengandung obat memiliki ukuran kecil, diskrit, dan berulang. Sistem pola pelepasan obat dapat dimodifikasi untuk pelepasan obat yang *pulsatile*, tertunda (*delayed*), terkontrol (*controlled*), atau ditargetkan (*targeted*) tergantung pada polimer yang digunakan dalam proses pembuatan. Campuran multi-partikulat dapat digunakan untuk mendapatkan profil pelepasan obat yang diinginkan. Sistem pelepasan obat multipartikulat tidak terlalu bergantung pada waktu transit gastrointestinal (Hasnain et al., 2019).

Bentuk sediaan multipartikulat memiliki banyak keuntungan dibandingkan bentuk sediaan satu (*single*) unit karena potensinya seperti pengosongan lambung yang dapat diprediksi, tidak ada risiko *dumping* dosis, pola pelepasan yang fleksibel, dan bioavailabilitas yang meningkat (Muley et al., 2016).

Metode dalam pembuatan sediaan multipartikulat terdapat beberapa macam yaitu *fluid bed*, ekstrusi-sferonisasi, dan tablet mini (Rajabi-Siahboomi, 2017). Hasil akhir sediaan multipartikulat bentuknya dapat bermacam-macam seperti pelet, sferoid, mikrospheres, tablet mini, dan lain-lain. Hasil akhir tersebut dapat disiapkan dengan menggunakan proses yang berbeda-beda seperti granulasi, peletisasi (*pelletization*), *spray congealing*, dan *spray drying* (Hasnain et al., 2019). Menurut Muley et al (2016) gambaran dari bentuk pelet yang dibentuk melalui proses peletisasi, yaitu:



Gambar 2.1 Klasifikasi Teknik Peletisasi

(Muley et al., 2016)

A. Agitasi

Partikel terbagi halus diubah menjadi bulatan partikel yang ditambahkan dengan jumlah cairan yang sesuai, kemudian digerakkan secara terus-menerus dengan cara *rolling* atau *tumbling*. Cairan dapat ditambahkan sebelum atau selama tahap pengadukan.

B. Pemasatan (*Compaction*)

Pemasatan adalah suatu bentuk aglomerasi dari partikel atau granul obat yang diberikan tekanan dan gaya dengan menggunakan gaya mekanis untuk menghasilkan pelet dengan bentuk dan ukuran yang baik. Dalam kompresi, partikel yang diperoleh diolah melalui pencampuran kering atau granulasi basah dan dilanjutkan dengan proses pengeringan sampai terbentuk massa yang padat. Pada tekanan tinggi, antar partikel akan mengalami deformasi elastis dan plastis. Pada proses ekstrusi-sferonisasi, pertama-tama campuran serbuk kering diaglomerasi dengan bantuan cairan pengikat, kemudian diproses dengan cara ekstruder untuk menghasilkan ekstrudat dengan kepadatan tinggi. Hasil akhir ekstrudat akhirnya diubah menjadi pelet pada sferonizer.

C. Pelapisan obat (*Drug Layering*)

Pelapisan obat memerlukan pengendapan lapisan obat secara berurutan dalam bentuk larutan, suspensi, atau serbuk kering pada inti yang telah dibentuk sebelumnya, yang dapat berupa kristal atau granul dari bahan yang sama atau bahan *inert starter*. Pada proses pelapisan serbuk, pertama-tama larutan pengikat disemprotkan ke inti, dilanjutkan dengan penambahan serbuk. Inti yang lembab jatuh ke dalam *pan* atau cakram yang berputar, partikel serbuk akan membentuk lapisan dari partikel kecil yang menempel satu sama lain dan inti melalui gaya kapiler yang dikembangkan pada fase cair. Saat cairan pengikat tambahan disemprotkan, pelapisan lebih banyak serbuk pada inti yang berlanjut hingga diperoleh ukuran pelet yang diinginkan. Dalam pelapisan baik larutan / suspensi, partikel obat yang terlarut atau tersuspensi di dalam cairan pengikat. Cairan tersebut kemudian disemprotkan pada inti yang telah dibentuk sebelumnya dan disebarkan pada inti dan dilanjutkan dengan pengeringan.

D. Globulasi

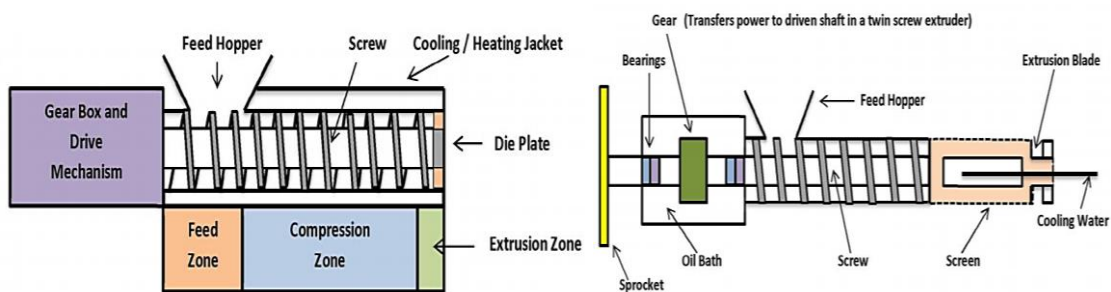
Globulasi adalah proses dimana bahan larutan seperti leburan, larutan, atau suspensi diatomisasi untuk menghasilkan partikel yang bulat. Selama proses *spray drying*, droplet yang diatomisasi dihubungkan oleh aliran gas panas dan dimulai proses penguapan cairan. Penguapan melibatkan perpindahan panas dan massa secara bersamaan dan bergantung pada suhu, kelembapan, dan sifat transpor udara di sekitar droplet. Selama proses *spray congealing*, droplet yang diatomisasi didinginkan hingga di bawah titik

leleh pembawa. Persyaratan kritis pada proses ini adalah zat harus memiliki titik leleh yang baik atau zona leleh yang kecil.

2.2 Ekstrusi-Sferonisasi

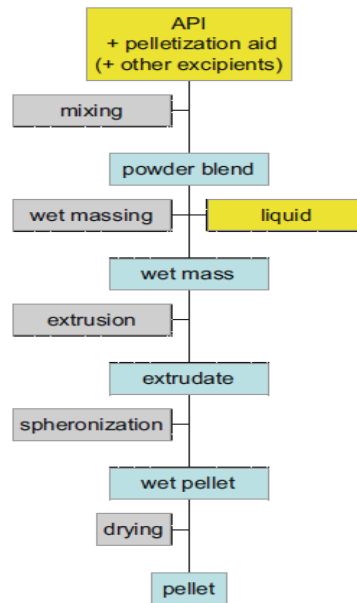
2.2.1 Ekstrusi

Olahan dari massa *plastic* yang disiapkan untuk ekstrusi, di mana tekanan diberikan pada suatu massa sampai massa tersebut mengalir keluar melalui lubang untuk menghasilkan ekstrudat. Panjang ekstrudat dapat bervariasi, tergantung pada karakteristik fisik bahan yang akan diekstrusi, metode ekstrusi, dan bagaimana bentuk partikel setelah ekstrusi. Ekstrusi dilakukan dengan menggunakan empat kelas utama ekstruder: ekstruder ulir (*screw*), saringan dan keranjang, rol, dan ram (S. Muley et al., 2016).



Gambar 2.2 Skema Ekstruder Ulir (*Screw*) : Tipe Axial (Kiri) dan Tipe Radial (Kanan) (Muley et al., 2016)

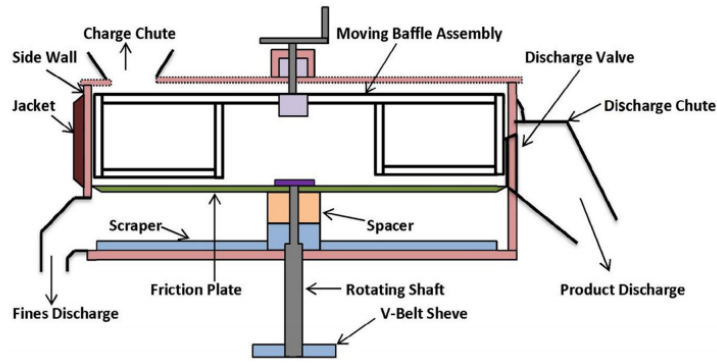
Pada umumnya digunakan tipe ekstruksi basah (*wet extrusion*) (ekstruksi dengan tekanan rendah). Sebelum diekstrusi, massa basah disiapkan terlebih dahulu dari serbuk dan campuran serbuk bersama dengan pelarut yang cocok. Massa basah harus memiliki sifat yang diinginkan untuk dapat mengalir dengan melewati lubang die dan akan terbentuk menjadi ekstrudat (Santoso & Aliudin, 2020). Ekstrudat basah akan dilanjutkan ke sferonizer, dimana alat tersebut memiliki *rotating plate* dengan struktur permukaan khusus. Selama proses sferonisasi, ekstrudat yang berbentuk silinder akan dipecah menjadi silinder yang pendek, dimana secara bertahap di sferonisasi dalam waktu yang lama hingga terjadi tubrukan dengan gesekan plat. Pelet basah kemudian dikeringkan, biasanya menggunakan *fluid bed dryer* (FBD). Alur dari proses ekstruksi basah, yaitu :



Gambar 2.3 Skema Proses Ekstrusi Basah
(Rajabi-Siahboomi, 2017)

2.2.2 Sferonisasi

Pada proses sferonisasi, partikel berbentuk silinder yang diekstrusi dipecah menjadi panjang yang seragam dan secara bertahap diubah menjadi bentuk sferis; proses pembentukan disebabkan adanya deformasi plastis. Karena ekstrudat pertama kali dipecah menjadi panjang yang hampir seragam, ketiga dimensi bentuk aglomerat ditentukan, dan dihasilkan bulatan (sferis) dengan diameter yang hampir seragam. Sferonizer adalah alat yang terdiri dari silinder *hallow* vertikal dengan *disk* berputar horizontal (pelat gesekan) yang terletak pada bagian dalam. Ekstrudat dimasukkan ke dalam plat yang berputar dan dipecah menjadi segmen yang pendek melalui kontak dengan plat gesekan, sehingga terjadi benturan antara partikel dan benturan dengan dinding. Energi mekanik yang dimasukkan oleh pelat gesekan spinning ditransmisikan menjadi energi kinetik dalam bentuk mekanis fluidized bed. Pemrosesan lebih lanjut akan menyebabkan ekstrudat berubah bentuk secara bertahap menjadi bentuk yang sferis (S. Muley et al., 2016).

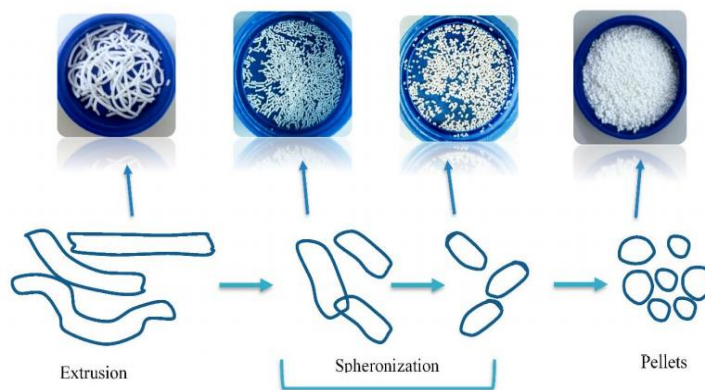


Gambar 2.4 Skema Sferonizer

(Muley et al., 2016)

Teknik ekstrusi-sferonisasi ini merupakan teknik yang sederhana dan banyak dijumpai di Indonesia, teknik ini digunakan untuk menghasilkan bentuk pelet yang sferis dan bentuknya sesuai dengan yang diinginkan (Santoso & Risyanto, 2020). Adapun proses dari ekstrusi-sferonisasi yaitu

- 1) Persiapan massa basah.
- 2) Pembentukan massa basah menjadi bentuk silinder (ekstrusi).
- 3) Pemecahan ekstrudat dan membentuk bulatan partikel menjadi sferis (sferonisasi).
- 4) Pengeringan pelet.



Gambar 2.5 Diagram yang menunjukkan bagaimana pelet berisi zat aktif disiapkan dengan menggunakan metode ekstrusi sferonisasi

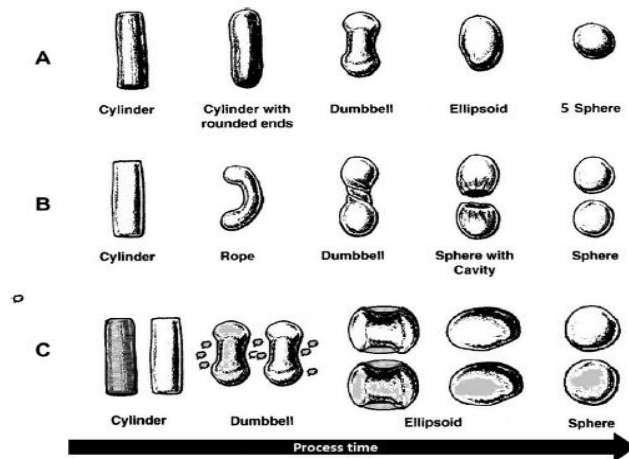
(Al-Hashimi et al., 2018)

Keuntungan dari ekstrusi-sferonisasi yaitu distribusi ukuran peletnya lebih sempit jika dibandingkan dengan teknik lainnya, bentuknya mendekati sferis, memiliki tingkat kerapuhan yang rendah dan prosesnya bersifat kuat (*robust*) dan *reproducible* (Rajabi-Siahboomi, 2017).

2.2.3 Pelet

Pelet adalah sediaan sferis yang mengalir bebas dengan distribusi ukuran sempit, biasanya berkisar antara 500 dan 1500 μm (Chambliss, 1989 dalam Ibrahim et al., 2019). Pelet memiliki beberapa manfaat secara klinis seperti mengurangi iritasi pada saluran pencernaan dan mengurangi risiko reaksi merugikan karena *dumping* dalam dosis obat (Qazi et al., 2017). Selain itu, terdapat keunggulan teknologi seperti sediaan pelet juga memiliki sifat alir yang baik, memiliki tingkat kerapuhan yang rendah, memiliki rentang distribusi ukuran partikel yang sempit, dan mudah dalam proses penyalutan atau pengemasan (Muley et al., 2016).

Mekanisme pembentukan pelet dari massa yang diekstrusi basah dengan metode sferonisasi terdapat dua konsep utama: pertama yang diusulkan pada tahun 1985 oleh Rowe dan posterior yang diusulkan oleh Baert., et al (1993). Representasi grafis dari dua konsep utama ini digambarkan pada Gambar II.2. Model pertama (gambar II.2.A) mendeskripsikan transisi dari partikel berbentuk silinder menjadi partikel yang berbentuk sferis karena pemecahan awal ekstrudat yang lebih panjang diikuti oleh deformasi plastik (atau viskoplastik). Deformasi ini terbentuk karena adanya tumbukan partikel dengan partikel lain, dengan pelat gesekan, dan dengan dinding internal peralatan. Pada awalnya, ujung-ujung dari silinder akan berubah dan kemudian membulat. Selanjutnya, partikel yang dihasilkan "*dumbbell-shaped*". Pada proses selanjutnya, pelet sferis dicapai pada akhir sferonisasi. Model bentuk yang diusulkan oleh Baert, et al (gambar II.2.B) menjelaskan mekanisme yang serupa. Namun, dalam mekanisme ini, transisi dari partikel yang awal bentuknya silinder mencakup dua fase pemecahan, di mana partikel "*dumbbell-shaped*" yang dipelintir pecah menjadi partikel yang hampir bulat dan akhirnya terbentuk dua bola (sferis) yang berukuran kecil. Kemudian dilanjutkan dengan adanya konsep terbaru yang diusulkan oleh Liew et al., disebut dengan "*mass transfer mechanism*". Mekanisme ini meliputi gesekan acak dan adhesi serbuk partikel halus pada permukaan pelet selama proses sferonisasi, yang dilanjutkan dengan koalesensi dan perubahan material antara pelet dengan pelet lainnya. Konsep ini dikembangkan lebih lanjut oleh Koester dan Thommes, karena aglomerasi serbuk partikel halus pada bagian yang spesifik dari pelet telah diamati. Serbuk cenderung untuk aglomerasi terutama pada bagian tengah di sekitar pelet, terjadi transformasi dari partikel "*dumbbell-shaped*" menjadi pelet yang sferis (gambar II.2.C) (Petrovick & Breitzkreutz, 2018).



Gambar 2.6 Representasi grafis dari model yang diusulkan utama untuk menggambarkan mekanisme sferonisasi.

(Petrovick & Breitkreutz, 2018)

Parameter Sediaan Pelet dengan proses ekstrusi-sferonisasi, terdapat beberapa macam yaitu parameter formulasi, parameter peralatan, dan parameter proses (Muley et al., 2016).

A. Parameter Formulasi

1). Kandungan lembab

Kadar air berpengaruh secara signifikan terhadap kualitas dari bulatan (sferis) dan merupakan variabel terpenting untuk variabel proses ekstrusi. Jika kadar kelembaban kurang dari syarat batas bawah, terdapat banyak debu yang terbentuk selama proses sferonisasi sehingga menghasilkan serbuk halus dalam jumlah besar dan memiliki permukaan yang kasar (Santoso et al., 2019). Sedangkan jika lebih dari rentang kadar kelembaban menyebabkan berlebihnya massa yang terbasahi dan terjadinya aglomerasi pada masing-masing pelet selama sferonisasi karena kelebihan air pada permukaan pelet. Kandungan air berpengaruh pada densitas sferis, morfologi permukaan pelet, dan torsi ekstrusi.

2). Cairan granulasi

Pada umumnya, air digunakan sebagai cairan untuk granulasi, meskipun terdapat beberapa yang menggunakan alkohol atau campuran dari air/alkohol. Cairan granulasi berpengaruh terhadap sifat mekanik dan struktural dari pelet melalui kontraksi dari penggerak dan gaya penangkal dari kontraksi selama pengeringan.

3). Eksiipien

Perbedaan dalam kualitas pelet tidak hanya dari komposisi yang berbeda, tetapi juga perbedaan ketika berbagai jenis produk yang sama digunakan. Ukuran partikel bubuk contohnya laktosa (halus dan kasar) memiliki pengaruh yang besar pada karakteristik ekstrusi dari massa basah dan pada ukuran serta kebulatan pelet yang dihasilkan ketika dibuat menggunakan ekstruder ram dan ekstruder silinder.

4). Obat

Teknik ekstrusi / sferonisasi dapat digunakan untuk pembuatan pelet dari berbagai bahan seperti ekstrak alami, kultur bakteri, obat-obatan, dan juga dapat disiapkan dalam berbagai jenis seperti *immediate release* dan *modified release*. Dalam menyiapkan jenis pelet tersebut terdapat persyaratan perubahan dalam formulasi, proses, dan eksipien.

B. Parameter Peralatan

1). Mixer

Jenis mixer memiliki pengaruh paling kuat terhadap sifat suatu massa bila ada perbandingan antara planetary mixer dan screw-mixer. Pelet yang diformulasikan menggunakan screw-mixer menunjukkan hasil, kekuatan, dan bentuk pelet yang kecil dengan distribusi ukuran yang sempit saat di sferonisasi dibawah kondisi yang serupa.

2). Extruder

Berdasarkan hasil penelitian, ekstruder ram menunjukkan performa yang selalu lebih besar dibandingkan dengan ekstruder umpan gravitasi, dan gaya yang diperlukan untuk mengekstrusi massa basah dengan ekstruder ram menurunkan jumlah air yang ditambahkan. Pada ekstruder ram, berkurangnya kadar air dengan meningkatnya perpindahan dan redistribusi dari cairan selama proses ekstrusi merupakan faktor penting yang mempengaruhi kualitas sferis. Hasil yang diperoleh dari screen ekstruder pada umumnya pelet yang berukuran lebih kecil, dengan distribusi ukuran yang lebih luas, dibandingkan dengan ekstruder ram.

3). Friction plate

Plat gesekan merupakan salah satu komponen yang sangat penting dari sferonizer yang memiliki permukaan yang beralur untuk meningkatkan gaya friksi. Terdapat dua jenis geometri alur, garis arsir silang dan geometri radial. Terdapat tiga pola pelat gesekan sferonizer yang berbeda (yaitu pola garis silang, radial, tepi lurik) dan menemukan bahwa pola pelat gesekan yang digunakan dalam sferonisasi ekstrudat dapat mempengaruhi sifat pelet (Michie et al., 2012).

4). Extrusion screen

Bagian mulut die atau die plat memiliki beberapa desain dasar dan bentuknya pun bermacam-macam sesuai dengan penggunaannya. Jika produk yang lebih padat diperlukan, digunakan plat atau layar yang lebih tebal untuk dapat menahan tekanan ekstrusi yang lebih besar. Untuk layar tipis atau die plat, lubang biasanya lurus dengan sedikit lancip karena adanya metode pelubangan; ukuran lubang biasanya 0,5–1,5 mm. Untuk ukuran lubang pada bagian batas atas ditentukan oleh sifat aliran dari formulasi tertentu, kecepatan ekstrusi dan kemampuan sekrup ekstruder untuk memampatkan dan transport bahan sehingga dapat diperoleh ekstrudat yang konsisten.

C. Parameter Proses

1). Kecepatan ekstrusi

Hasil total perolehan ekstrudat utamanya dipengaruhi oleh kecepatan ekstrusi, adanya peningkatan kecepatan ekstrusi dapat mempengaruhi kualitas akhir dari pelet. Terdapat bahan yang mampu mengurangi kerusakan pada permukaan karena panas yang dihasilkan akibat gesekan dan penggunaan energi dalam instrumen ekstruder. Bahan-bahan tersebut meliputi pelumasan dan glidan, humektan, polietilenglikol.

2). Suhu ekstrusi

Dari hasil penelitian terhadap interaksi air dengan selulosa mikrokristalin dalam studi termal, menunjukkan bahwa sebagian besar air yang tertampung dalam sistem yang digunakan untuk pembuatan granul sferis dengan proses ekstrusi/sferonisasi, dapat dengan mudah hilang dengan penguapan selama proses ekstrusi dan pada akhirnya berpengaruh pada kualitas akhir pelet.

3). Beban sferonizer

Hasil pelet pada rentang tertentu menurun dengan adanya peningkatan kecepatan sferonisasi pada *spheronizer load* yang rendah dan akan meningkat bila semakin lamanya waktu sferonisasi pada *spheronizer load* yang lebih tinggi. Diameter rata-rata meningkat dengan meningkatnya dari *spheronizer load*. *Load* yang rendah menunjukkan interaksi antarpartikel yang buruk, sedangkan *Load* yang tinggi menghasilkan interaksi antara plat dengan partikel yang rendah.

4). Waktu Sferonisasi

Waktu sferonisasi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kualitas pelet. Waktu sferonisasi yang diperpanjang (lama) dapat mempengaruhi ukuran diameter, distribusi ukuran partikel yang sempit, sferisitas yang tinggi, perubahan pada *bulk* dan *tapped density*.

5). Kecepatan sferonisasi

Kecepatan sferonizer berpengaruh yang signifikan terhadap kualitas pelet. Kecepatan yang sangat rendah tidak menghasilkan perubahan bentuk yang signifikan pada ekstrudat dan kecepatan yang sangat tinggi mengakibatkan pengurangan pada ukuran partikel. Kekerasan, kebulatan, porositas, densitas bulk dan kemampatan, friabilitas, laju alir, dan struktur permukaan dari pelet dipengaruhi juga oleh perubahan kecepatan sferonisasi. Pelet yang paling sferis dicapai dengan menggunakan kecepatan tinggi sferonizer dan waktu sferonisasi lebih lama.

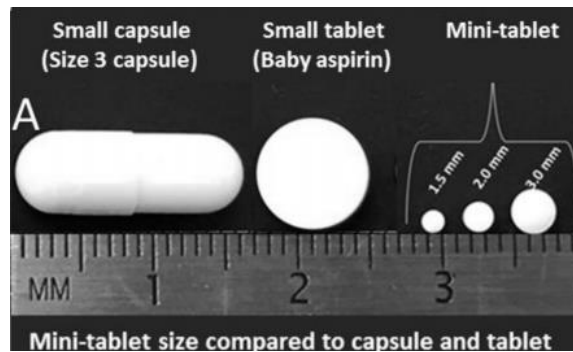
6). Metode pengeringan

Peningkatan dari laju pengeringan tidak mempengaruhi bentuk dan tekstur permukaan pelet dan tidak terjadi keretakan, namun pengeringan memang dapat mempengaruhi porositas pelet. Laju pengeringan yang meningkat dapat menghasilkan pelet yang lebih berpori, laju pengeringan juga dapat mempengaruhi deformabilitas pelet.

2.3 Tablet Mini

Minat pada teknologi tablet mini semakin tinggi karena dijadikan sebagai pilihan untuk sediaan multipartikulat dalam pelepasan yang dimodifikasi, hal ini dikarenakan tablet mini dapat memfasilitasi kepatuhan pasien terhadap bentuk sediaan pediatrik (Rajabi-Siahboomi, 2017). Tablet mini adalah tablet pipih atau agak melengkung dengan diameter berkisar antara 1,0-3,0 mm, biasanya diisi ke dalam kapsul, atau ditempatkan dalam *sachet* untuk memudahkan dalam pemberiannya (Keerthi et al., 2014).

Tablet mini menggabungkan keunggulan formulasi padat dan cair. Tablet mini juga memungkinkan pemberian dosis yang tepat dan individual sesuai dengan usia, berat badan, luas tubuh, titrasi dosis, dan kebutuhan terapeutik. Tablet mini mudah ditangani, terutama dengan menggunakan alat bantu pengukur, serta memungkinkan kepatuhan pasien yang baik karena kemudahan menelan (Rajabi-Siahboomi, 2017). Tablet mini dapat diklasifikasikan berdasarkan situs target, metode pembuatan, dan kebutuhan pasien yaitu Pediatric mini-tablet, Gastroretentive mini-tablet, Oral disintegrating mini-tablet, Ocular mini-tablet, Bioadhesive mini-tablet, pH-responsive mini-tablet, dan Biphasic mini-tablet (Tumuluri, 2015).



Gambar 2.7 Perbedaan ukuran pada kapsul, tablet konvensional, dan tablet mini (Tumuluri, 2015)

2.4 Pembuatan Tablet Mini

Tablet mini diproduksi menggunakan *standard reciprocating* atau *rotary tablet presses*. Pembuatan tablet mini membutuhkan alat khusus yang umumnya lebih mahal dibandingkan dengan alat tablet berukuran normal (Rajabi-Siahboomi, 2017). Alat tersebut adalah *stepped tooling*, di mana *punch* memiliki stems yang lebih pendek untuk memperkuat kekuatan ujung alat dan mengurangi risiko potensi kerusakan pada *punch*. Masalah yang paling sering terjadi adalah karena ukurannya yang kecil, sehingga sulit untuk ditangani secara individual selama operasi manufaktur atau selama pengujian analitik di lab (Tumuluri, 2015).



Gambar 2.8 Alat tablet mini: kombinasi *punch* dan *die* (kiri); desain yang berbeda pada multitip tablet mini, seperti beberapa bagian desain cap-and-pin dan desain multitip yang solid (kanan) (Tumuluri, 2015)

Adapun *punch tooling* yang digunakan yaitu *solid multitip tooling* dan *assembly multitip punches*. Terdapat beberapa keuntungan dari *solid multitip tooling* dibandingkan dengan *assembly multitip punches* (rakitan), yaitu:

1. Mengurangi risiko kontaminasi silang.
2. Meminimalkan waktu perakitan.
3. Peningkatan produksi tablet yang signifikan.

4. Alat berkarat berkurang.
5. Pembersihan alat yang disederhanakan.

2.5 Proses Pembuatan Mini Tablet

Tablet mini dapat diproduksi dengan menggunakan teknik dalam pembuatan tablet dan memiliki lebih sedikit kendala dibandingkan dengan ekstrusi / sferonisasi. Manfaat lain dari tablet mini termasuk keseragaman ukuran yang sangat baik, bentuknya teratur dengan dimensi yang sama, dan permukaan halus, menawarkan substrat yang mudah dilapisi atau disalut dengan membran polimer untuk tujuan pelepasan yang dimodifikasi (Rajabi-Siahboomi, 2017). Dalam proses pembuatan mini tablet terdapat beberapa cara yaitu : granulasi basah , granulasi kering, kempa langsung, dan hot melt ekstrusi.

1. Kempa langsung

Kempa langsung adalah metode sederhana yang hanya melibatkan tiga tahap produksi; pencampuran, pelumasan dan kompresi (Mohamed et al., 2013). Suatu proses di mana tablet akan dikompresi langsung dari campuran serbuk yang mengandung API dan eksipien. Eksipien yang digunakan untuk proses ini adalah nilai kompresi langsung, yang memiliki sifat aliran optimal dan dapat dikompaksi dengan baik untuk mencapai kekerasan yang diperlukan (Tumuluri, 2015). Metode ini disukai karena menjaga stabilitas bahan aktif dengan menghindari penggunaan air selama pembuatan sehingga masalah stabilitas lebih sedikit dibandingkan dengan tablet yang dibuat dengan granulasi basah; dan karena panas tidak diperlukan dalam proses pengeringan, dan ramah lingkungan (Villanova et al., 2011).

2. Granulasi kering

Granulasi kering adalah teknik pilihan untuk pembuatan tablet yang mengandung obat-obatan yang bersifat termolabil dan sensitif terhadap kelembaban. Teknik ini menggunakan peralatan pemrosesan yang disebut *roller compactor* atau *chilsonator*. Fungsi *roller compactor* untuk memadatkan serbuk yang telah dicampur sebelumnya di antara dua rol yang berputar berlawanan di bawah tekanan yang ekstrim. Material yang dihasilkan berupa pita, lembaran, atau potongan yang rapuh tergantung pada konfigurasi *roller*.

Bahan yang dikompaksi dikurangi hingga ukuran optimal untuk membentuk granul yang dicampur dengan eksipien lainnya untuk mendapatkan campuran akhir. Campuran yang telah dilubrikasi maka akan dikompresi pada mesin *rotary compression* untuk

mendapatkan tablet. Metode alternatif untuk lembaran pita yang rapuh adalah *slug* yang dapat dibentuk dengan cara dimana campuran awal serbuk dimasukkan ke dalam *die* tablet press berkapasitas besar, yang kemudian dipadatkan dengan menggunakan punch lat-faced. Massa padat yang terbentuk disebut "*slugs*" dan prosesnya disebut "*slugging*". Slug kemudian disaring atau digiling untuk menghasilkan granul. Granul kemudian dicampur dengan eksipien lain dan akhirnya dikompresi (Tumuluri, 2015).

3. Granulasi Basah

Granulasi basah melibatkan penggunaan larutan pengikat atau larutan granulasi untuk membentuk granul (Gupta et al., 2020). Granul yang diperoleh dari granulasi basah kemudian dicampur dengan eksipien dan diberi lubrikan sebelum campuran dimasukkan ke mesin kompresi. Campuran yang dilubrikasi kemudian dikompresi dengan kekuatan optimal untuk menghasilkan tablet mini. Polyvinyl pyrrolidone dengan *grade* berbeda dan HPMC umumnya digunakan sebagai bahan pengikat. Bahan pengikat dapat ditambahkan ke wadah granulator atau dapat disemprotkan ke dalam wadah granulator melalui larutan yang telah dicampur sebelumnya (Tumuluri, 2015).

4. Hot Melt Ekstrusi (HME)

Dalam teknik ekstrusi lelehan panas, bubuk (API + eksipien) dicampur sebelumnya dan kemudian dipindahkan ke ekstruder leleh. Dalam ekstruder leleh, parameter seperti kecepatan sekrup, laju umpan, dan suhu diatur dalam kisaran titik leleh material. Setelah proses ekstrudat kemudian digiling dan diayak. Granul yang diperoleh kemudian dikompresi menjadi tablet mini menggunakan mesin kompresi. Dalam prosesnya menggunakan ekstruder *co-rotating twin screw* (S. Alshetaili et al., 2016) yang dilengkapi dengan cetakan silinder 3-mm. Ekstrudat dipotong menjadi tablet mini dengan panjang 2 mm. Para peneliti menunjukkan bahwa HME mungkin merupakan metode yang layak untuk produksi tablet mini inert ER berdasarkan polimer termoplastik seperti etil selulosa (Tumuluri, 2015).

2.6 Jenis-jenis Tablet Mini

Tablet mini dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis berdasarkan lokasi target, metode pembuatan, dan kebutuhan pasien (Tumuluri, 2015), sebagai berikut:

A. Tablet mini pediatrik

Sirup, tablet, dan kapsul adalah bentuk sediaan yang umum digunakan untuk anak-anak. Sirup adalah bentuk sediaan cair yang mudah diberikan dan dosisnya dapat dengan

mudah diubah sesuai kebutuhan pasien. Kerugian dari bentuk sediaan cair ini adalah ketidakstabilan kimia, fisik, dan mikroba, masalah rasa, kurangnya pelepasan terkontrol, dan masalah formulasi. Pada tablet biasa, karena ukurannya besar, proses menelan dan penyesuaian dosis menjadi sulit. Terkadang tablet harus dipecah atau digerus untuk memudahkan dalam pemberian, hal tersebut dapat menyebabkan hilangnya aktivitas tablet. Kepatuhan pasien menjadi masalah lain dengan bentuk sediaan konvensional. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka dibuatnya tablet mini yang dapat diterima oleh pasien dengan baik. Tablet mini lebih mudah diterima oleh anak-anak daripada bentuk sediaan lain seperti tablet, sirup, kapsul, dll.

B. Tablet mini gastroretentif

Tablet gastroretentif dimaksudkan untuk melepaskan obat di perut dalam waktu yang lama. Umumnya, agar tablet mengapung di atas kandungan cairan GI diformulasikan dengan menggunakan zat penghasil gas di dalamnya. Ketika zat tersebut bersentuhan dengan makanan, maka tablet akan menghasilkan CO₂ dan gas yang dihasilkan tersebut terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang, sehingga tablet dapat mengapung (*float*) dan tetap berada di perut. Dalam tablet unit tunggal normal, *drug loading* rendah karena polimer yang digunakan untuk mengembang tinggi. Pada tablet mini, dapat menggunakan salut dengan natrium bikarbonat atau kalsium karbonat (agen penghasil gas), atau salut Eudragit menggantikan polimer yang dapat mengembang yang digunakan dalam formulasi untuk meningkatkan *drug loading*. Prosesor fluidized-bed dapat digunakan untuk melapisi tablet mini.

C. Orally disintegrating mini-tablets

Tablet terdispersi oral (ODT) adalah bentuk sediaan baru yang cepat hancur di mulut (1-3 menit) tanpa mengunyah dan tanpa membutuhkan air, tidak seperti bentuk sediaan padat oral konvensional lainnya. ODT juga dikenal sebagai tablet "*fast-dissolve*", "hancur cepat", "cepat larut", "*crunch-melt*", "*bite-disperable*", "*mouth-dissolve*", dan "orodispersibel". ODMT lebih cocok untuk pasien anak karena ukurannya yang kecil, rasa yang enak, dan disintegrasi yang cepat di dalam mulut.

ODT harus hancur di mulut tanpa adanya tambahan air. Tablet yang hancur harus menjadi pasta lunak atau suspensi cair, yang dapat memberikan rasa yang baik pada mulut dan proses penelanan yang lancar, karena ODT larut atau hancur di rongga mulut, obat akan larut sebagian di dekat *taste buds* (perasa). Rasa yang enak di dalam mulut menjadi penting dalam penerimaan pasien. Kecuali jika obat tersebut tidak berasa atau

memiliki rasa yang tidak diinginkan, maka digunakan teknik *taste masking*. Teknologi *taste masking* juga harus kompatibel dengan formulasi ODT misalnya, jika partikel obat dilapisi untuk meminimalkan rasa yang tidak enak, lapisan tidak boleh pecah/rusak selama proses kompresi atau larut selama proses granulasi basah. *Taste masking* obat yang terasa pahit sangat penting dalam keberhasilan formulasi ODT. Untuk teknologi ODT yang ideal, sifat obat seharusnya tidak mempengaruhi sifat tablet secara signifikan. Karena ODT dirancang untuk memiliki waktu disolusi/disintegrasi yang cepat, tablet porositas biasanya dimaksimalkan untuk memastikan penyerapan air yang cepat ke dalam tablet. Selain itu, tekanan kompresi rendah menyebabkan bentuk sediaan cepat larut menjadi lunak, rapuh, dan tidak cocok untuk kemasan dalam blister atau botol konvensional. Strategi untuk meningkatkan kekuatan mekanik tablet tanpa mengorbankan porositas tablet atau memerlukan kemasan khusus untuk menangani tablet rapuh harus disediakan. Desain kemasan yang baik atau strategi lain harus dibuat untuk melindungi ODT dari berbagai kondisi lingkungan, terutama dari kelembaban.

D. Tablet mini okuler

Untuk mengatasi kelemahan dari berbagai sistem penghantaran obat okular, tablet mini sebagai bentuk sediaan baru dapat diformulasikan untuk pemberian okular. Tablet mini okuler adalah tablet mukoadhesif dengan ukuran diameter mulai dari 2-4 mm, dimana pelepasan obat dapat terjadi baik secara erosi pada lapisan luar atau dengan mengubah tablet menjadi bentuk gel setelah berangsur-angsur ke cul-de-sac (bagian mata) yang lebih rendah. Tablet mini ini disterilkan menggunakan radiasi gamma sebelum diujikan kepada kelinci. Adapun keuntungan dari tablet mini okular adalah:

1. Peningkatan bioavailabilitas
2. Durasi aksi yang diperpanjang
3. Mengurangi jumlah berangsur-angsur (*instillations*)
4. Meminimalkan efek samping sistemik
5. Dosis yang akurat
6. Peningkatan umur simpan (*shelf life*) dibandingkan dengan larutan cair
7. Tidak terdapat pengawet, sehingga mengurangi risiko reaksi sensitivitas.

E. Tablet mini vagina bioadhesive

Bentuk sediaan yang tersedia untuk pemberian obat pada vagina umumnya adalah krim, gel, salep, dan tablet. Masalah pada bentuk sediaan tersebut adalah kebocoran, kepatuhan pasien yang kurang, dan waktu retensi yang lebih sedikit (Hiorth et al., 2014).

Nanofarmasi dapat digunakan tetapi masalah yang terkait dengannya adalah waktu tinggal yang rendah karena bersifat cair. Penggunaan polimer bioadhesive dapat memberikan solusi untuk masalah ini. Polimer bioadhesif atau polimer hidrofilik mudah larut dan bertindak sebagai perekat pada paparan kelembaban. Polimer ini akan cepat menempel pada permukaan karena memiliki viskositas tinggi pada konsentrasi rendah. Bentuk sediaan padat memiliki akurasi dosis yang lebih tinggi daripada sistem semipadat. Namun, disintegrasi pada tablet vagina konvensional seringkali lambat, dan tablet seringkali cepat dibersihkan karena gravitasi dan tindakan pembersihan vagina. Oleh karena itu, tablet mini dapat digunakan untuk mengatasi masalah yang terkait dengan sistem monolitik; karena dosis dibagi menjadi beberapa unit yang lebih kecil dan akan menyebar lebih banyak di rongga vagina dan berkontribusi pada peningkatan cakupan epitel vagina, sehingga hilangnya beberapa unit akan berdampak lebih kecil pada hasil pengobatan jika dibandingkan dengan tablet biasa. Tablet mini bioadhesif bekerja dengan cara mengembang dan membentuk mikrogel, sehingga dapat melepaskan obat secara terkendali (Hiorth et al., 2014). Dengan adanya polimer bioadhesive, maka bioavailabilitas maksimum dapat dicapai. Tablet mini bioadhesive dibentuk untuk mengatasi masalah stabilitas hexyl amonium hydrochlorodium (HAL) karena sifatnya yang tidak stabil di lingkungan yang lembab. Tablet mini yang dibuat dengan kompresi langsung dengan HPMC dan HPC diamati memiliki sifat mekanik dan bioadhesif yang memadai. PH vagina bervariasi di antara wanita dari berbagai usia. Untuk menahan kondisi pH tersebut, tablet mini vagina bioadhesif harus dirancang menggunakan eter selulosa nonionik dengan sifat bioadhesif.

F. Tablet mini yang responsif terhadap pH

pH saluran cerna manusia sangat bervariasi (lambung 1,5-3,0, usus halus bagian atas, yaitu duodenum 4,0-5,0, bagian bawah usus halus yaitu jejunum dan ileum 6,5-7,5, dan usus besar 5,6-6,9). Pelepasan obat yang responsif terhadap pH diperlukan bila absorpsi obat meningkat pada tempat tertentu; hal ini dapat dicapai dengan menggunakan salut dengan polimer *pH-responsive release* seperti Eudragit. Pada umumnya, granul akan disalut, yang kemudian ditempatkan ke dalam kapsul untuk mencapai pelepasan yang diperlukan pada pH yang dibutuhkan.

Tablet mini mudah dibuat dan dilapisi jika dibandingkan dengan pelet karena memiliki permukaan yang halus. Ukuran seragam dapat diperoleh sehingga hanya lebih sedikit variasi dari setiap unit. Hasil yang dapat direproduksi dapat dicapai dengan pelapisan

yang seragam. Oleh karena itu, tablet mini bisa dijadikan alternatif pengganti pelet. Contoh formulasi tablet mini yang responsif terhadap pH untuk penghantaran obat pada kolon yaitu naproxen, yang digunakan untuk pengobatan rheumatoid radang sendi. Eudragit L100 dan Eudragit S100 digunakan sebagai polimer yang responsif terhadap pH sehingga dosis yang diperlukan terjadi pelepasan yang sesuai.

G. Tablet mini biphasic

Tablet mini biphasic berisi dua bagian: bagian pelepasan cepat dan bagian pelepasan lambat. Bagian pertama melepaskan obat segera setelah pemberian dan bagian kedua melepaskan obat secara perlahan dengan cara yang terkendali. Tablet ini dapat bermanfaat untuk obat yang digunakan pasien hipertensi di mana dosis berulang dapat dikurangi. Obat yang berbeda dapat dikompresi menjadi tablet mini dan dapat diisi dalam kapsul yang sama untuk mengobati penyakit yang berbeda.

2.7 Evaluasi Sediaan Multipartikulat (Pelet & Tablet Mini)

A. Sifat Alir

Sifat aliran dari formulasi pelet dan tablet ditentukan dengan mengukur *bulk density*, *tapped density*, indeks Carr, rasio Hausner, dan sudut diam (Nasiri et al., 2016; Swamy et al., 2012) dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Bulk density} = \frac{M}{V_o} \quad \text{Tapped density} = \frac{M}{V_t} \quad \text{Carr's Index} = \left(\frac{V_o - V_t}{V_o} \right) \times 100$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{V_o}{V_t} \quad \tan(\alpha) = \frac{\text{tinggi}}{0,5 \text{ base}}$$

Keterangan :

M = Massa pelet (g)

V_o = Volume awal serbuk (mL)

V_t = Volume akhir sampel serbuk setelah di *tapping* (mL)

α = sudut istirahat

B. Uji Friabilitas

Uji friabilitas dilakukan dengan menggunakan friabilator. Friabilator dioperasikan pada 25 rpm selama 4 menit. Tablet mini atau pelet kemudian ditimbang lagi (W akhir). Kerapuhan kurang dari 1% dianggap dapat diterima (Qazi et al., 2017; Swamy et al., 2012). % Kerapuhan kemudian dihitung dengan rumus :

$$\text{Friabilitas} = \frac{(W \text{ awal} - W \text{ akhir})}{W \text{ awal}} \times 100$$

C. Kekerasan

Kekerasan tablet diukur dengan *hardness tester*. Tablet ditempatkan pada alat uji kekerasan dan tekanan diperlukan untuk menghancurkan tablet yang akan diukur. Hasilnya dipresentasikan dalam Kg / cm² (Deshpande & Wasule, 2017; Swamy et al., 2012).

D. Morfologi dan Bentuk Sediaan Pelet

Morfologi eksternal pelet divisualisasikan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) pada 3 kV (Chopra et al., 2013). Pada sediaan pelet terdapat pengujian sferisitas, mengkarakterisasi bentuk melalui analisis gambar memberikan pemahaman yang lebih rinci tentang pelet dan variasinya. Bentuk atau partikel dapat ditentukan dengan pengukuran yang berbeda seperti sferisitas dan rasio aspek. Sferisitas merupakan hubungan keliling partikel dengan luasnya. Parameter bentuk ini juga mencirikan kekasaran partikel. Nilai sferisitas yang lebih rendah memiliki tepi yang tajam dan berbentuk kubus (Rajabi-Siahboomi, 2017). Adapun persamaan dari sferisitas dan aspek rasio (Nasiri et al., 2016), yaitu :

a) Sferisitas

$$\text{Sferisitas} = 4\pi A / P^2$$

Keterangan :

A = Area

P = Perimeter

b) Aspek Rasio

$$A_R = \frac{d_{max}}{d_{min}}$$

Keterangan :

d_{min} = Diameter minimum partikel

d_{max} = Diameter maksimum partikel

E. Variasi Bobot Tablet

Variasi bobot dilakukan untuk sediaan tablet. Tablet ditimbang sebanyak 20 tablet dan bobot rata-rata diperoleh. Kemudian tablet ditimbang satu per satu (Deshpande & Wasule, 2017; Swamy et al., 2012). Persentase penyimpangan bobot tiap tablet dari bobot rata-rata dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Deviasi} = \frac{\text{Bobot individu} - \text{Bobot rata-rata}}{\text{Bobot individu}} \times 100$$

Tablet lulus uji jika tidak lebih dari dua tablet yang jatuh di luar batas persentase dan tidak ada tablet yang menyimpang melebihi batas persentase. Adapun batas persyaratannya yaitu :

Tabel II.1. Batas Persyaratan Persentase Deviasi

Bobot rata-rata tablet (mg)	Persentase deviasi
-----------------------------	--------------------

80 atau kurang	± 10
80-250	$\pm 7,5$
Lebih dari 250	$\pm 5,0$

F. Disolusi

Disolusi pada sediaan multipartikulat umumnya dilakukan dengan menggunakan apparatus I dan II dengan medium sebanyak 900 ml yang dijaga suhunya pada suhu 37 ± 0.5 °C (Chopra et al., 2013; Kumar et al., 2020). Uji ini digunakan untuk mengukur pelepasan obat pada waktu tertentu dalam kondisi tertentu dari suatu formulasi (S. Muley et al., 2016).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu Penelitian

Literatur review dilakukan pada bulan November 2020 – Mei 2021.

3.2 Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian yang menjadi sasaran dalam literatur review ini adalah sediaan multipartikulat antara tablet mini dan pelet (ekstrusi-sferonisasi).

3.3 Metode Pengumpulan Data

3.3.1 Rancangan strategi pencarian *literatur review*

Strategi pencarian literatur review pada penelitian ini menggunakan pendekatan *literatur review* yang berfokus pada sediaan multipartikulat antara tablet mini dan pelet (ekstrusi-sferonisasi). Pengumpulan *literatur review* digunakan beberapa tahapan diantaranya pencarian artikel berdasarkan topik garis besar, artikel dikelompokkan berdasarkan relevansi dengan topik penelitian dan pengurutan struktur penjelasan serta perbandingan data yang saling berhubungan.

Pencarian jurnal menggunakan pencarian literatur dengan menggunakan *online/ elektronik based* yaitu PubMed, Elsevier, Semantic scholar dan Google Scholar Setelah artikel terkumpul selanjutnya dilakukan pengelompokkan sejumlah artikel yang telah didapatkan berdasarkan relevansi topik mengenai multipartikulat sediaan pelet.

3.3.2 Kriteria *literatur review*

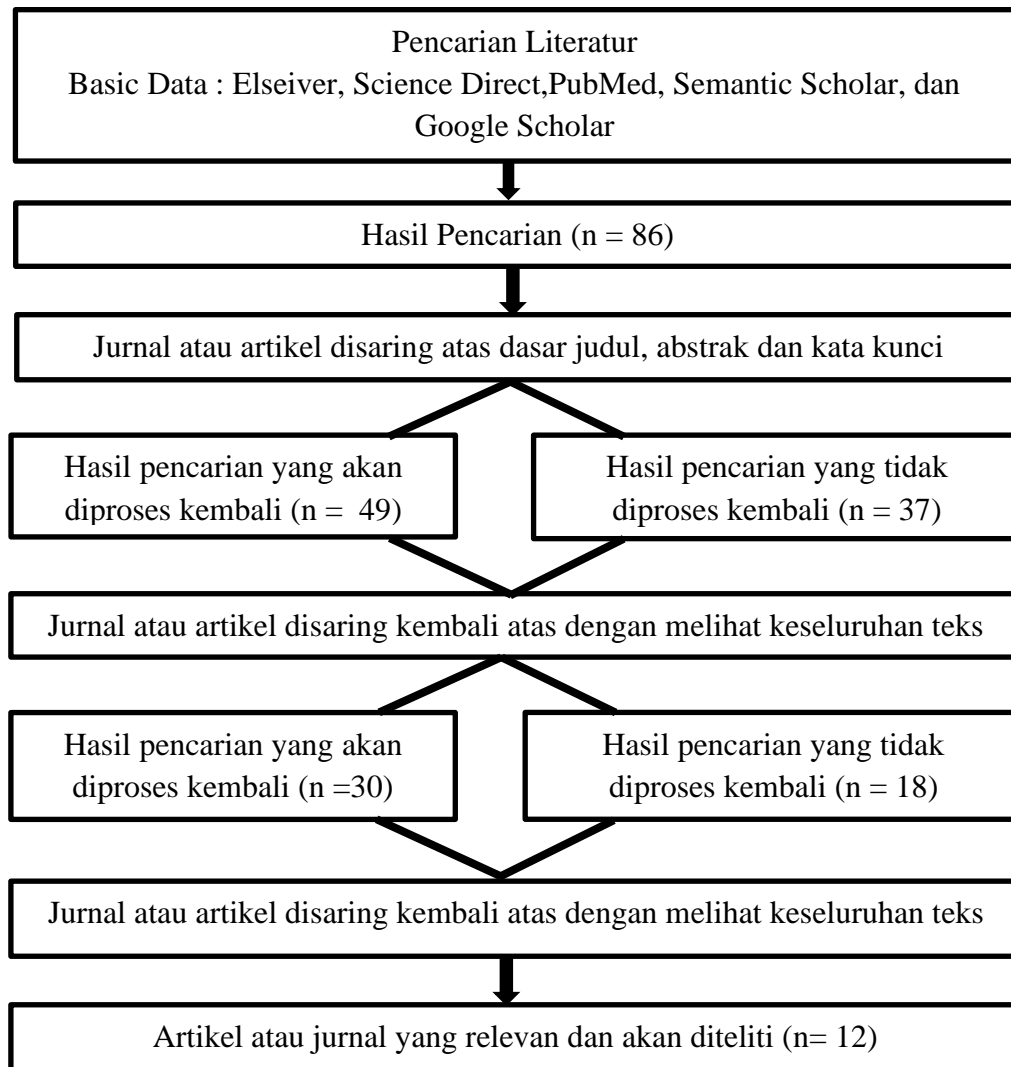
Proses pemilihan literatur yang diambil berdasarkan kriteria jurnal menggunakan kata kunci diantaranya “*Multiparticulate*”, “*Extrusion/Spheronization*”, dan “*Mini Tablet*” yang diidentifikasi berdasarkan relevansi isi jurnal dan keterkaitan topik penelitian. Pencarian artikel jurnal yang digunakan antara tahun 2010 sampai 2020. Artikel dikelompokkan menurut kata kunci dan diberikan penamaan artikel berdasarkan penulis dan tahun penelitian, artikel yang dipilih diutamakan merupakan artikel penelitian 5 tahun terakhir, tetapi jika masih terdapat pengetahuan atau pembahasannya yang tidak berubah maka artikel yang digunakan dapat diperpanjang menjadi artikel penelitian 10 tahun terakhir. Selain tahun terbit, jurnal atau artikel disaring berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci.

Tabel III.1. Hasil Pencarian Literatur

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Elsevier	32	7

Semantic Scholar	24	1
Google Scholar	17	1
PubMed	13	3
Jumlah	86	12

3.3.3 Tahapan Artikel Ilmiah



Gambar 3.1 Tahapan Artikel Ilmiah

3.4 Bahan

Bahan berupa non-material seperti jurnal-jurnal yang memiliki korelasi dengan topik pembahasan yang didapatkan melalui pencarian elektronik database seperti *PubMed*, *Google scholar*, *Semantic Scholar*, dan *Elsevier*.

3.5 Analisis Data

Analisis difokuskan pada suatu diskusi yang memuat pembahasan mengenai sediaan multipartikulat antara tablet mini dan pelet (ekstrusi-sferonisasi). Pemilihan literatur yang

diambil berdasarkan kriteria jurnal menggunakan kata kunci diantaranya “*Multiparticulate/Pellet*”, “*Extrusion/Spheronization*”, dan “*Mini Tablet*”, yang diidentifikasi berdasarkan relevansi isi jurnal dan keterkaitan topik penelitian. Setiap jurnal akan dirangkum dan dibandingkan dengan jurnal lainnya untuk mendapatkan hasil akhir berupa kesimpulan.