

**REVIEW MULTIPARTIKULAT *SUSTAINED RELEASE* MENGGUNAKAN
METODE EKSTRUSI-SFERONISASI**

Laporan Tugas Akhir

Pupu Purnamasari

12161030



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2020

LEMBAR PENGESAHAN

**REVIEW MULTIPARTIKULAT *SUSTAINED RELEASE* MENGGUNAKAN
METODE ESKTRUSI-SFERONISASI**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata IFarmasi

Pupu Purnamasari

12161030

Bandung, September 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Apt., Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH.

(Fenti Fatmawati, M.Si)

Kes)

ABSTRAK

REVIEW MULTIPARTIKULAT *SUSTAINED RELEASE* MENGGUNAKAN METODE EKSTRUSI-SFERONISASI

Oleh :

Pupu Purnamasari

12161030

Ekstrusi-sferonisasi adalah metode umum untuk pembuatan pellet, yang dapat menghasilkan pellet dengan ukuran yang seragam, sferis dan ukurannya sesuai dengan yang diharapkan. *Sustained release* merupakan sistem pelepasan obat yang telah ditentukan waktu dan target pelepasannya. Tujuan dari review jurnal ini adalah untuk mengetahui informasi mengenai multipartikulat *sustained release* menggunakan metode ekstrusi-sferonisasi. Adapun metode review jurnal ini yaitu metode pencarian menggunakan *search engine* sesuai dengan tema menggunakan kata kunci Ekstrusi-Sferonisasi;Multipartikulat;Nimesulid;Pellet,*Sustained Release*,pdf. Hasil profil uji disolusi pada pellet nimesulid yaitu 60% setelah 8 jam dengan ukuran partikel sebesar 1043,843 nm. Sedangkan pada pellet flurbiprofen yaitu 90% setelah 8 jam dengan ukuran partikel sebesar 1120,81 nm, ukuran partikel pada pellet flurbiprofen lebih besar sehingga penurunan pelepasan obat lebih lambat. Sehingga dapat disimpulkan bahwa metode ekstrusi-sferonisasi dapat menghasilkan sediaan pellet *sustained release*.

Kata Kunci : Ekstrusi-Sferonisasi; Flurbiprofen; Multipartikulat; Nimesulid; Pellet; *Sustained Release*.

ABSTRACT

REVIEW MULTIPARTICULATE OF SUSTAINED RELEASE USING METHOD EXTRUSION-SFERONIZATION

By :

Pupu Purnamasari

12161030

Extrusion-spheronization is a common method for making pellets, which can produce pellets of a uniform size, spherical and size as expected. Sustained release is a drug release system that has a predetermined time and target for release. The purpose of this review journal is to find out information about multiparticulate sustained release using the extrusion-spheronization method. The method of reviewing this journal is the search method using search engines according to the theme using the keywords Extrusion-Spheronization; Multiparticulate; Nimesulid; Pellet, Sustained Release, pdf. The results of the dissolution test profile on the nimesulid pellets were 60% after 8 hours with a particle size of 1043.843 nm. Whereas in the flurbiprofen pellet, which was 90% after 8 hours with a particle size of 1120.81 nm, the particle size in the flurbiprofen pellet was larger so that the decrease in drug release was slower. So it can be concluded that the extrusion-spheronization method can produce a sustained release pellet preparation.

Keywords: Ekstrusi-Sferonisasi; Flurbiprofen; Multipartikulat; Nimesulid; Pellet; Sustained Release.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullohi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat dan karunia-Nya akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada junjunan kita Nabi Muhammad SAW, kepada keluarganya, para sahabat dan para pengikutnya yang senantiasa berdiri diatas sunnahnya, serta para seluruh umatnya hingga akhir zaman, aamiin.

Penulisan skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung. Judul yang penulis ajukan adalah “REVIEW MULTIPARTIKULAT *SUSTAINED RELEASE* MENGGUNAKAN METODE EKSTRUSI-SFERONISASI”

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, dan dorongan dari berbagai pihak. Dengan rasa tulus, ikhlas serta segala kerendahan hati pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT
2. Bapak H. Mulyana selaku Ketua Yayasan Adhiguna Kencana.
3. Bapak Dr. Entris Sutrisno, S.Farm., MH. Kes., Apt. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana Bandung.
4. Bapak apt., Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH. Kes selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Fenti Fatmawati, M.Si selaku dosen pembimbing serta yang telah menyempatkan waktu, pikiran dan senantiasa memberikan bimbingan, arahan, dan memiliki pengaruh besar terhadap proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Dosen-dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama masa perkuliahan yang sangat bermanfaat.
6. Alm ayah yang sampai detik terakhirnya selalu memberikan motivasi dan semangat.
7. Orang tua, adik dan kekasih yang selalu memberikan dukungan moril, materil serta motivasi dan doanya.
8. Sahabat terbaik Adorable yang telah menjadi rekan belajar dan rekan diskusi.
9. Rekan kerja di Klinik Hewan Mutiara yang selalu memberikan semangat dan doanya.
10. Teman-teman satu angkatan yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam penyelesaian Tugas Akhir ini.

11. Rekan seperjuangan FA5 non-reguler yang bersama-sama berjuang dalam segala hal dan semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih banyak terdapat kekurangan. Untuk itu, penuli mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan dimasa yang akan datang.

Wassalamualaikum Warohmatullahi Wabarakatuh

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....	vii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.5 Penyalutan.....	7
II.5.1 Definisi Penyalutan.....	7
II.5.2 Tujuan penyalutan (<i>coating</i>) menurut Siregar (2010).....	7
II.5.3 Salut Lapis Tipis.....	7
II.5.4 Teknik Salut Lapis Tipis.....	7
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	9
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	10
IV.1 Bentuk dan Morfologi Pellet.....	10
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	11
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	13
VI.1 Kesimpulan.....	13
DAFTAR PUSTAKA.....	14

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Nimesulide	4
Gambar II.2 Flurbiprofen	4
Gambar II.3 Skema Proses Ekstrusi	6
Gambar II.4 Skema Proses Sferonisasi	6
Gambar II.5 Skema Proses Penyalutan Lapis Tipis	8
Gambar V.6 Pemindaian <i>Mikrograf Elektron</i>	11
Gambar V.7 Profil Uji Disolusi	11

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
FBR	Flurbiprofen
NSAID	Non-steroid Antiinflammatory Drug
COX	Cyclooxygenase
GIT	Gastro Intestinal
SEM	Scanning Electron Microscopy

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Pada era ini, ketertarikan industri farmasi pada sediaan bentuk pelet terus meningkat. Keuntungan dari terapi menggunakan sediaan pelet yaitu sebagai sistem pengiriman obat yang dapat mengurangi iritasi mukosa gastrointestinal dan menurunkan efek samping. Keuntungan lainnya adalah sifat aliran yang lebih baik, bentuk sediaan yang seragam (Ibrahim, Hassan, Enazi, Mahmoud, & El-badry, 2016). Pelet adalah bentuk sediaan multipartikulat yang sangat populer. Peletisasi adalah suatu aglomerat yang dapat dirubah menjadi serbuk halus atau butiran obat berbentuk bola dan dapat mengalir dengan bebas, biasanya ukuran pelet antara 0,5 mm dan 1,5 mm (S. Muley, Nandgude, & Poddar, 2016). Pelet merupakan aglomerasi serbuk halus seperti bola yang dapat mengalir bebas. Pelet memenuhi syarat dalam pelapisan menggunakan lapisan film karena permukaannya yang kecil dan spesifik, bentuk aglomerat yang hampir sempurna, laju alir yang tinggi serta kerapuhan yang rendah. Selain itu juga, pelet dapat mengandung obat dengan dosis tinggi sampai 80% (Evers, Weis, Antonyuk, & Thommes, 2019).

Metode umum yang dapat menghasilkan pellet yaitu metode ekstruksi-sferonisasi (S. S. Muley, Nandgude, & Poddar, 2017). Ekstrusi-sferonisasi adalah proses multi-partikulat sederhana yang dapat menghasilkan partikel bulat berukuran seragam, bentuk yang sferis dengan ukuran yang diharapkan (El-Mahdi & El-Shhibia, 2017)(Santoso, Ziska, & Putra, 2019). Keuntungan dari metode ini yaitu mampu menggabungkan komponen zat aktif dengan mudah dalam satu unit yang sama, bahan aktif dan eksipien dapat di modifikasi (Trinh & Nguyen, 2018).

Metode ekstruksi-sferonisasi yaitu metode dimana ekstrudat dapat dihasilkan dari massa kepal yang tidak terlalu basah kemudian dimasukkan ke dalam alat sferonizer, sebuah mesin yang terdiri dari jaket silindris vertikal dan pelat bagian bawah yang berputar sehingga dihasilkan partikel bulat seperti bola yang seragam (Agoes, Goeswin, 2006). Ekstruksi merupakan proses pembuatan ekstrudat menggunakan ekstruder. Proses ekstruksi dapat dikelompokkan menjadi dua bagian berdasarkan kadar air yaitu ekstruksi kering dan ekstruksi basah. Kadar air pada ekstruksi kering yaitu 12-18% sedangkan ekstruksi basah kadar airnya yaitu 30-40.

Proses ekstruksi dibagi menjadi 4 proses meliputi pencampuran dan pembentukan masa basah, pembentukan masa batangan dimana masa dibentuk menjadi berbentuk silinder dengan diameter yang seragam, lalu tahapan pemotongan dan terakhir tahapan pembulatan yaitu tahapan

potongan masa silinder dibundarkan menjadi bentuk bola atau sferis dalam tahap sferonisasi (Agoes, Goeswin. 2006).

Pemberian obat dalam bentuk sediaan konvensional masih terdapat kekurangan seperti pemberian obat secara berulang dan terjadinya fluktuasi kadar obat dalam darah. Pada era ini bentuk sediaan *sustained release* cukup banyak dikembangkan oleh industri untuk meningkatkan kinerja obat lebih tepatnya untuk meningkatkan efek farmakologis obat dan mengurangi resiko efek samping (Killivalavan, Kumaravelrajan, Gopi, & Suba, 2017). Obat yang memiliki waktu paruh yang pendek dapat dianggap sebagai kandidat yang ideal untuk dijadikan bentuk sediaan *sustained release* (Nasiri Iqbal M, Yousuf Rabia Ismail, Shoaib M, Fayyaz M, Qazi Faaiza, 2016).

1.2. Rumusan masalah

1. Bagaimana metode ekstrusi-sferonisasi untuk sediaan multipartikulat *sustained release*
2. Bagaimana nimesulid dan flurbiprofen dapat dijadikan sediaan *sustained release*

1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan dari review jurnal ini adalah:

1. Mengetahui informasi mengenai multipartikulat *sustained release* menggunakan metode ekstrusi-sferonisasi
2. Mengetahui apakah nimesulid dan flurbiprofen dapat dijadikan sediaan *sustained release*

Manfaat dari penelitian ini adalah:

Hasil penelitian dapat dimanfaatkan untuk dikembangkan oleh peneliti lain dan obat tersebut dapat digunakan kembali dalam bentuk sediaan baru.

1.4. Hipotesis penelitian

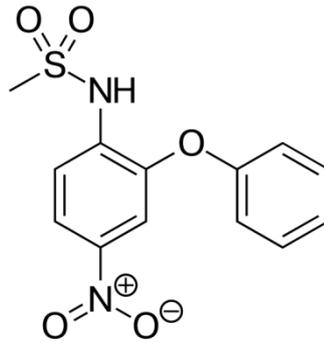
Metode ekstrusi-sferonisasi adalah metode sederhana yang dapat menghasilkan multipartikulat seperti pellet dengan ukuran yang seragam dan sferis. Metode ekstrusi-sferonisasi dapat digunakan dalam pembuatan sediaan multipartikulat yaitu pellet *sustained release*.

1.5. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dalam selang waktu 2 bulan dari bulan Mei sampai Juni 2020 bertempat di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung. Jl. Soekarno-Hatta No. 754 Bandung.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

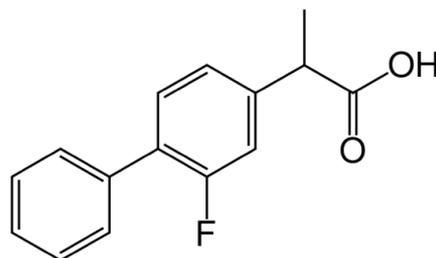
II.1 Nimesulid



Gambar II.1. Nimesulid

Nimesulid (4-nitro-2-phenoxy methane-sulfonamide) merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dengan memiliki sifat analgesik dan antipiretik. Obat nimesulide bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Nimesulide diberikan secara oral, mudah diserap dan distribusinya cepat. Waktu paruh nimesulide sangat pendek yaitu 1,80-4,73 jam sehingga mengharuskan nimesulide diberikan secara sering. Regimen sediaan oral dosis konvensional memerlukan pemberian obat sehari 3-4 kali untuk mempertahankan efek terapeutiknya. Hal itu dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dan efek samping dari obat nimesulide yaitu mengalami kekakuan sendi atau rheumatoid pada pagi hari (Ibrahim et al., 2016).

II.2 Flurbiprofen



Gambar II.2. Flurbiprofen

Flurbiprofen (FBP) adalah turunan dari ibuprofen dengan efek samping GIT yang lebih sedikit. Flurbiprofen termasuk kedalam golongan obat antiinflamasi non-steroid yang memiliki waktu paruh pendek yaitu selama 4 jam (Alshora, Ibrahim, Ezzeldin, & Iqbal, 2020).

II.3 Sustained Release

Sustained release merupakan salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk menjamin ketersediaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien. *Sustained release* memiliki dosis terapeutik awal dan diikuti dengan pelepasan dalam waktu yang lama dengan tujuan untuk mencapai kadar terapeutik dalam darah dengan cepat dan mempertahankan kadar obat dalam darah, biasanya efek terapeutik yang dihasilkan sekitar 8 sampai 12 jam (Agustin & Ratih, 2015).

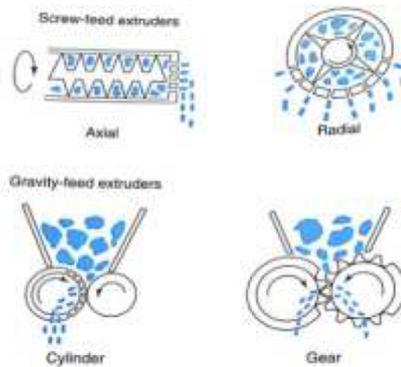
II.4 Ekstrusi-Sferonisasi

Ekstrusi merupakan proses pembuatan ekstrudat menggunakan ekstruder. Ekstrusi dikelompokkan menjadi dua bagian berdasarkan temperaturnya, yaitu ekstrusi dingin dan ekstrusi panas. Kedua proses ini dapat mengalirkan adonan yang terbuat dari tepung, air melalui *barrel* ekstruder.

Ekstrusi panas menggunakan temperatur tinggi yaitu diatas 70°C yang diperoleh dari *steam* atau pemanas listrik yang dipasang mengelilingi barrel. Pemanasan dan kompresi menyebabkan terjadinya gelatinisasi (S. S. Muley et al., 2017). Ekstrusi dingin merupakan proses yang sama tetapi tidak menggunakan input energi panas tambahan dan hanya mengandalkan panas yang berasal dari proses friksi yang suhunya pun berada di bawah 70°C. Proses ekstrusi ini juga dapat dikelompokkan menjadi dua bagian berdasarkan kadar air yaitu ekstrusi kering dan ekstrusi basah. Kadar air pada ekstrusi kering yaitu 12-18% sedangkan ekstrusi basah kadar airnya yaitu 30-40% .

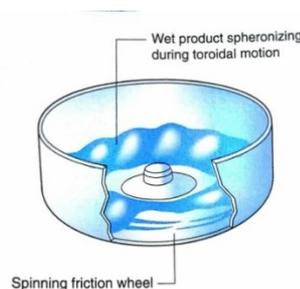
Menurut Agoes, Goeswin (2006), proses ekstrusi mengikuti tahapan berikut:

1. Pencampuran dan pembentukan massa basah, zat dan bahan tambahan dicampurkan dengan pengikat yang sesuai atau air.
2. Pembentukan massa bentuk batangan, dimana massa dibentuk menjadi berbentuk silinder dengan diameter yang seragam.
3. Tahapan pemotongan, batang silinder dipotong menjadi panjang yang sama.
4. Tahapan pembulatan, potongan massa silinder dibundarkan menjadi bentuk bola atau sferis dalam tahap sferonisasi yang berputar 360° dengan berbagai kecepatan.



Gambar II.3. Skema proses ekstrusi

Sferonisasi adalah suatu teknik untuk pembentukan multipartikulat karena ukuran partikel didasarkan pada ukuran mesh celah yang berputar pada alat. Kecepatan dan waktu pada proses ini sangat mempengaruhi kekerasan dan ukuran. Kecepatan yang rendah tidak akan mampu memberikan kepadatan yang cukup untuk membentuk pelet yang sferis, tetapi kecepatan yang terlalu tinggi pun dapat menyebabkan terjadinya aglomerasi, sehingga diperlukan kecepatan dan waktu yang optimal (Pregelatinasi & Ekstrusi-sferonisasi, 2011).



Gambar II.4. Skema proses sferonisasi

Ekstrusi-sferonisasi adalah proses multi-langkah yang dapat menghasilkan partikel bulat berukuran seragam. Keuntungan utama dari metode ini adalah mampu menggabungkan komponen aktif tingkat tinggi tanpa menghasilkan partikel yang lebih besar. Ekstrusi sferonisasi memiliki tahapan yaitu pencampuran, pembentukan massa, ekstrusi, sferonisasi, pengerikan dan pelapisan/coating bila diperlukan (Agoes, 2006).

Mekanisme pembentukannya menurut Agoes (2006) yaitu:

1. Mencampur massa kering
2. Membentuk massa granul
3. Melewati massa granul pada lubang dengan diameter tertentu agar berbentuk batang (ekstrusi)
4. Memotong massa batang dengan panjang tertentu

5. Massa potongan batang diputar menggunakan alat sferonisasi dengan kecepatan tinggi.

II.5 Penyalutan

II.5.1 Definisi Penyalutan

Penyalutan adalah teknik untuk menutupi zat tertentu yang umumnya menutupi zat yang berkhasiat, berbentuk padat, cairan, baik murni maupun campuran. Medium penyalutan terdiri dari *plastizicer*, polimer pembentuk lapis tipis, zat warna dan pelarut. Bahan penyalut yang digunakan sebaiknya memiliki sifat kompatibel secara kimiawi dan tidak bereaksi dengan zat inti (Santoso et al., 2019).

II.5.2 Tujuan penyalutan (*coating*) menurut Siregar (2010)

1. Melindungi zat aktif dari lingkungan sekelilingnya untuk meningkatkan stabilitas.
2. Menutupi cita rasa dan aroma yang kurang sedap
3. Memberikan identitas produk.
4. Mengurangi resiko interaksi antara komponen tidak tercampurkan.

II.5.3 Salut Lapis Tipis

Penyalut lapis tipis merupakan suatu proses yang melibatkan deposisi membran yang terdiri dari polimer, zat pemlastis, pewarna dan zat aktif lainnya yang diperlukan dengan tebal antara 20-200 μm pada suatu permukaan substrat (Agoes, 2010). Salut lapis tipis bertujuan untuk menutup rasa dan bau tidak enak, meningkatkan penampilan produk, meningkatkan identifikasi produk dan lainnya.

II.5.4 Teknik Salut Lapis Tipis

Menurut Agoes, G (2010) salut lapis tipis dengan pembawa air dapat diaplikasikan dengan berbagai macam teknik, seperti berikut:

II.5.4.1 Penyemprotan dari atas (*granulator*)

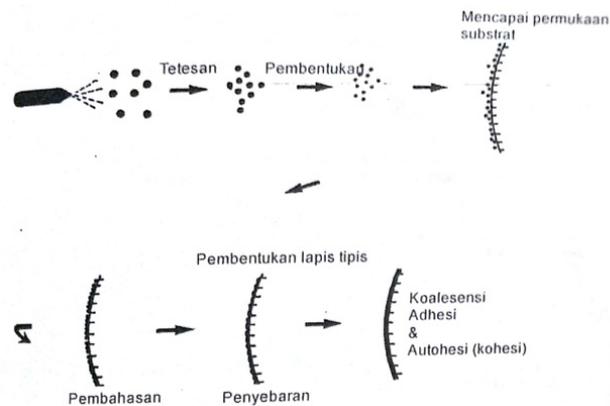
Teknik ini tidak diaplikasikan pada tablet tetapi untuk partikel kecil atau halus dapat disalut dengan teknik ini. Lapis tipis pada teknik ini bersifat *uniform*, akan tetapi pelepasannya tidak tergantung pada ketebalan membran secara sempurna. Substrat yang terfluidisasi dinaikkan ke atas *nozzle* dan disemprot dari atas dengan berlawanan arah. Rentang ukuran betas untuk di salut dari 0,5-1000 kg.

II.5.4.2 Penyemprotan dari bawah (Wurster)

Pola aliran dibentuk oleh suatu partisi dan plat yang berlubang dengan mengontrol aliran udara. Udara dialirkan melalui suatu partisi yang menyebabkan terjadinya fluidisasi dan gerakan ke atas dari inti. Saat partikel keluar dari partisi dan memasuki zona ekspansi sehingga kecepatan udara menjadi menurun dan intinya pun ikut menurun diluar partisi. Teknik ini digunakan untuk partikel yang halus, mampu mengaplikasikan tetesan pada substrat sebelum evaporasi berlangsung dan seara cepat mengevaporasi pelarut pada permukaan air sebelum berpenetrasi menuju inti. Teknik ini juga bermanfaat untuk mengaplikasikan lapis tipis pada pelet, granul dan bahan halus 50 μm dengan sedikit atau tanpa aglomerasi tergantung bahan penyalut.

II.5.4.3 Penyemprotan tangensial (granulator rotary)

Teknik ini dapat digunakan untuk penyalutan pelet, granul dan partikel yang berukuran sekitar 200 μm . Alat ini dapat menghasilkan pelet dari material inti atau serbuk. Rentang ukuran bets untuk disalut antara 1-500 kg. Waktu siklusnya pun sangat cepat dan ketebalan lapis salutnya sangat seragam.



Gambar II.5 Skema proses penyalutan lapis tipis (Agoes, 2010)