



Research Article

Studi Preformulasi Sediaan Farmasi dengan Software EXC-SOL

Prisca S Wicita^{1*}, Dwina R Pomalingo², Widya Nurmalasari³, Vani Rahmasari³, Ruth Michelle³, Afina Dwi Rachmawati³, Bella Puteri Irinda³, Rizki M. Zafiral³, Alyanada Nurafifah³, Ananda Sefriyani Butolo¹, Aprilia Polihito¹

¹Program Studi Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo, Indonesia

²Program Studi Sanitasi Lingkungan Poltekkes Kemenkes Gorontalo, Indonesia

³Jurusan Farmasi Universitas Padjajaran Jatinangor, Indonesia

ABSTRAK

INFO ARTIKEL

Dikirim : Feb 2021

Revisi: Feb 2021

Diterima: Feb 2021

***Corresponding Author:**

Prisca S Wicita,

Program Studi Farmasi

Poltekkes Kemenkes

Gorontalo, Indonesia,

Indonesia,

Telp/Mail:

+62-852-4166-6469

prisca_wicita@poltekkesg

orontalo.ac.id

Preformulasi merupakan tahap awal dalam rangkaian proses pembuatan sediaan farmasi yang berpusat pada sifat-sifat fisika kimia zat aktif serta interaksi dengan komponen lain yang dapat mempengaruhi penampilan obat. Salah satu tahap dalam preformulasi ialah melihat interaksi atau ketidakcampuran bahan-bahan dalam formulasi. Ketidakcampuran atau inkompatibilitas bahan tambahan yang digunakan dapat ditentukan dengan menggunakan software EXC-Sol. Selain inkompatibilitas, software ini dapat menganalisis kebutuhan surfaktan atau emulgator sesuai HLB yang dibutuhkan. Hasil percobaan menunjukkan bahwa pada formulasi pertama yaitu Carbinoxamini Elixir terdapat inkompatibilitas dengan ditandai warna merah pada hasil analisis dan dapat diperoleh jumlah masing-masing bahan pengemulsi dengan menggunakan nilai HLB pada formulasi kedua yaitu emulsi kurkumin.

Kata kunci: Preformulasi, EXC-Sol, Inkompatibilitas, HLB.

PENDAHULUAN

Obat adalah setiap zat kimia yang dimaksudkan untuk tujuan terapeutik tetapi tidak dapat diambil dalam bentuk murni, sehingga diformulasikan ke dalam bentuk sediaan yang sesuai untuk administrasi yang aman dan kompatibel ke dalam tubuh (Honmane, 2017). Formulasi adalah suatu kegiatan pembuatan sediaan yang berfokus pada perancangan komposisi bahan aktif maupun bahan tambahan dan telah melewati studi preformulasi (Hidayat, Zuhrotun, & Sopyan, 2020). Preformulasi merupakan tahap awal

dalam rangkaian proses pembuatan sediaan farmasi yang berpusat pada sifat-sifat fisika kimia zat aktif serta interaksi dengan komponen lain yang dapat mempengaruhi penampilan obat dan perkembangan suatu bentuk sediaan farmasi (Priambodo, 2007).

Preformulasi bertujuan untuk menghasilkan informasi yang berguna bagi formulator dalam mengembangkan bentuk sediaan yang stabil dan ketersediaan hayati yang dapat diproduksi dalam skala besar. Studi preformulasi awal mempelajari sifat fisik dan kimia senyawa dengan sasaran pemilihan formulasi sediaan dalam komposisi yang optimal (Murtini, Gloria, & Yetri, 2018). Tujuan dasar dari aktivitas preformulasi adalah untuk menyiapkan dasar rasional untuk metode preformulasi, untuk memaksimalkan kesempatan dalam mengoptimalkan sebuah produk obat dan penampilannya. Dari sudut pandang seorang formulator tablet, informasi preformulasi yang paling penting adalah studi kestabilan zat tambahan obat (Lieberman, Herbert, & Al, 1990). Preformulasi melibatkan penerapan prinsip-prinsip biofarmasi dengan parameter fisikokimiawi zat obat yang dicirikan dengan tujuan merancang sistem pengiriman obat yang optimal. Studi Preformulasi produk baru dapat pula mencegah terjadinya kesalahan (Ansel, Popovich, & V.L, 2005).

Desain dari bentuk sediaan yang tepat membutuhkan pertimbangan karakteristik fisik, kimia, dan biologi dari semua bahan-bahan yang akan digunakan dalam pembuatan produk. Untuk mempermudah proses praformulasi, Umar, et al (2017) menciptakan sebuah aplikasi bernama "EXC-Sol". Aplikasi ini merupakan aplikasi yang dapat menganalisis inkompatibilitas, menghitung nilai HLB dan nilai tonisitas sediaan cair, menentukan konsentrasi eksipien serta memberikan rekomendasi formula dari jenis sediaan dan zat aktif yang digunakan. EXC-Sol dibuat dengan menggunakan bahasa BASIC yang akan terdiri dari beberapa fitur diantaranya adalah fitur analisis ketidaksesuaian, fitur perhitungan konsentrasi, dan fitur uraian materi yang saling mendukung untuk desain rumus dosis suspensi (Umar et al., 2017). Data EXC-Sol UP ini diperoleh dari buku maupun e-book yang berisi sifat fisikokimia dari tiap eksipien. Sumber-sumber tersebut antara lain Handbook of Pharmaceutical Excipients Edisi ke 5 dan edisi ke 6, Farmakope Indonesia Edisi ke 4, Martindale Edisi 36, Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation Volume 3 dan Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Second Edition, Volume 6 (Umar et al., 2017). Dalam penelitian ini dilakukan studi preformulasi sediaan farmasi dengan memanfaatkan software EXC-Sol.

MATERIAL DAN METODE

Material

Alat yang digunakan adalah komputer dengan aplikasi EXC-Sol. Sementara itu, bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah formulasi dari fornas dan formulasi dengan zat aktif berupa kurkumin.

Metode

Formulasi

Formulasi dari Formularium Nasional yaitu Carbinoxamini Elixir
Tiap 5 ml mengandung:

Tabel 1. Formula Carbinoxamini Elixir

Bahan	Jumlah
Carbinoxamini	4 mg
Etanol 90%	350 ul
Adipic Acid	Qs
Zat tambahan yg cocok	Qs
Aquadestillata	5ml

Tabel 2. Formula Emulsi Kurkumin

Bahan Tambahan	Jumlah
Tween 80; Span 80	Emulagtor : 8%
Aquadestillata	80%
Mineral Oil	12%

Analisis Inkompatibilitas

Membuka aplikasi EXC-Sol. Pada combobox "Pilih Sediaan", Dipilih bentuk sediaan cair/liquid. Kemudian dilakukan pemilihan bahan tambahan yang disesuaikan dengan kategori bahan yang dibutuhkan oleh sediaan dan zat aktif dengan cara meng-klik combobox.

"Kategori Bahan" kemudian pilih kategori bahan yang dicari. Setelah memilih kategori bahan, list bahan tambahan sesuai kategori yang dipilih sebelumnya akan muncul pada combobox "Pilih Bahan". Dilakukan pemilihlah bahan tambahan yang digunakan. Bahan tambahan yang telah dipilih akan muncul pada tabel utama dan secara otomatis dianalisis inkompatibilitasnya. Bahan tambahan yang saling inkompatibel akan

ditandai dengan berubahnya warna latar menjadi merah pada baris bahan tambahan di tabel.

Perhitungan kadar surfaktan

Setelah memilih bahan tambahan (surfaktan), selanjutnya dilakukan perhitungan kadar surfaktan menggunakan nilai HLB. Pilih menu "Analisis", klik "Sediaan Cair", lalu pilih "HLB". Pertama kita pilih "Lihat HLB" untuk memunculkan nilai bahan tambahan (surfaktan) pada tabel. Selanjutnya jika HLB telah muncul, lakukan kembali klik menu "Analisis". Klik "Sediaan Cair", lalu pilih "HLB". Sekarang pilih "Mulai Hitung". Masukkan jumlah emulgator yang ingin digunakan dalam sediaan dalam satuan gram dan HLB butuh. Selanjutnya kadar bahan tambahan (surfaktan) akan muncul pada tabel.

Analisis Preformulasi

Dilakukan analisis terkait inkompatibilitas bahan tambahan, menghitung kadar surfaktan menggunakan fitur perhitungan HLB dan menghitung tonisitas sediaan.

HASIL

Hasil pengecekan inkompatibilitas eksipien dalam formula Carbinoxamini Elixir dengan menggunakan software EXCSol dapat dilihat pada Gambar 1.

Check	Nama Bahan	Kategori	Kadar (%)	Hapus
<input checked="" type="checkbox"/>	Adipic Acid	Flavoring Agents	click	Hapus
<input checked="" type="checkbox"/>	Water	Solvent	click	Hapus
<input checked="" type="checkbox"/>	Alcohol	Solvent	click	Hapus
<input type="checkbox"/>				Hapus

Gambar 1. Inkompatibilitas Eksipien dalam Formula Carbinoxamini Elixir

Berdasarkan EXC-Sol asam adipic memiliki inkompatibilitas dengan alkohol. Disebutkan bahwa asam adipic tidak cocok dengan agen pengoksidasi yang kuat, begitu juga dengan basa kuat dan agen pereduksi. Jika kontak dengan alkohol, glycols, aldehid, epoxides atau senyawa polymerizing lain dapat menghasilkan reaksi yang hebat. Dari

inkompatibilitas tersebut dilakukan perubahan formulasi dengan merubah alkohol sebagai solvent dengan menggunakan pelarut lain yang tidak memiliki inkompatibilitas dengan asam adipic dan dapat melarutkan zat aktifnya.

Dipilih pelarut benzyl alkohol kemudian setelah dicoba kembali dengan software EXC-Sol didapat hasil seperti pada Gambar 2.

Liquid - Flavoring Agents - Adipic Acid - Volum					
Utama Khusus Sterile View					
	Check	Nama Bahan	Kategori	Kadar (%)	Hapus
▶	<input checked="" type="checkbox"/>	Water	Solvent	click	Hapus
	<input checked="" type="checkbox"/>	Benzyl Alcohol	Solvent	click	Hapus
	<input checked="" type="checkbox"/>	Adpic Acid	Flavoring Agents	click	Hapus
*	<input type="checkbox"/>				Hapus

Gambar 2. Hasil Pengecekan Inkompatibilitas Eksipien dengan Formula Baru

Berdasarkan software EXC-Sol tidak terjadi inkompatibilitas antara eksipien yang digunakan, ini menandakan bahwa formulasi yang dipilih aman, stabil, dan dapat digunakan ke tahap selanjutnya. Selain itu dilakukan pengujian inkompatibilitas terhadap formula lain yaitu sediaan emulsi dengan zat aktif dari senyawa bahan alam yaitu kurkumin. Formula didapat dari artikel yang telah melakukan formulasi terhadap senyawa kurkumin. Didapat hasil inkompatibilitas eksipien yang dapat dilihat pada Gambar 3.

Liquid - Jlsifier Oil in Water - --Pilih Bahan-- - Volume Sediaan --Satuan--						
Utama Khusus Sterile View						
	Check	Nama Bahan	Kategori	Kadar (%)	HLB	Hapus
	<input checked="" type="checkbox"/>	Polysorbate (Tween) 80	Emulsifying Agents	click		Hapus
	<input checked="" type="checkbox"/>	Sorbitan Monooleate (Span 80)	Emulsifying Agents	click		Hapus
▶	<input checked="" type="checkbox"/>	Water	Solvent	click		Hapus
	<input checked="" type="checkbox"/>	Mineral Oil	Solvent	click		Hapus
*	<input type="checkbox"/>					Hapus

Gambar 3. Inkompatibilitas Eksipien dengan Zat Aktif Kurkumin

Berdasarkan hasil pengecekan inkompatibilitas dengan menggunakan software EXC-Sol, menunjukkan bahwa tidak terjadi inkompatibilitas antara eksipien yang digunakan, ini menandakan bahwa

formulasi yang dipilih aman, stabil, dan dapat digunakan ke tahap selanjutnya. Kemudian dilakukan perhitungan HLB untuk mengetahui perbandingan penggunaan kedua agen pengemulsi tersebut pada formulasi suatu emulsi, dan didapat hasilnya seperti yang ada pada Gambar 4 berikut:

Check	Nama Bahan	Kategori	Kadar (%)	HLB	Hapus
<input checked="" type="checkbox"/>	Polysorbate (Tween) 80	Emulsifying Agents	5,0093457943925233644859813084	15	Hapus
<input checked="" type="checkbox"/>	Sorbitan Monooleate (Span 80)	Emulsifying Agents	2,9906542056074766355140186916	4,3	Hapus
<input type="checkbox"/>	Water	Solvent	80		Hapus
<input type="checkbox"/>	Mineral Oil	Solvent	12		Hapus
<input type="checkbox"/>					Hapus

Gambar 4. Kadar Surfaktan berdasarkan HLB.

Didapatkan persentasi kadar yang diperlukan saat formulasi secara teoritisnya adalah untuk tween 80 5,009% dan span 80 2,991%.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan inkompatibilitas dan kadar surfakatan dalam suatu formulasi. Ada dua formulasi yang digunakan yaitu carbinoxamini elixir dan emulsi kurkumin. Keduanya dapat ditentukan dengan menggunakan software EXC-Sol. Formulasi pertama yang akan diketahui inkompatibilitasnya menggunakan software EXC-Sol adalah carbinoxamini elixir. Pada sediaan tersebut diketahui zat eksipien yang digunakan terdiri dari Asam adipat sebagai flavouring agent, aquadest, dan alkohol sebagai pelarut. Setelah dianalisis menggunakan EXC-Sol, ternyata terdapat inkompatibilitas antara eksipien asam adipat dengan alkohol. Hal ini dikarenakan asam adipat tidak cocok dengan agen pengoksidasi yang kuat. Begitu juga dengan basa kuat dan agen pereduksi. Jika kontak dengan aldehid, glycols, alkohol atau senyawa polimer lain dapat menghasilkan reaksi yang hebat. Selain itu, pada konsentrasi yang tinggi, alkohol dapat memberikan rasa terbakar. Dari inkompatibilitas tersebut dapat dilakukan perubahan formulasi, bisa merubah zat perasanya dalam hal ini asam adipat. Hal yang paling memungkinkan dan paling mudah untuk dilakukan adalah mengganti zat perasanya bisa dengan rasa lain seperti vanillin, caramel, atau rasa lainnya yang memang tidak terjadi inkompatibilitas dengan alcohol. Hal ini sesuai dengan Rowe, (2009) yang menyatakan hal yang sama dengan aplikasi

EXC-Sol. Perubahan juga dapat dilakukan dengan menggantikan alcohol dengan benzyl alcohol. Pada formulasi sebelumnya, pelarut yang digunakan adalah alcohol dan air serta penambahan asam adipat sebagai perasa. Meskipun asam adipat dapat larut dalam alcohol dan eter, namun terdapat inkompatibilitas. Benzil alcohol adalah alcohol aromatik yang penggunaannya sudah sering untuk sediaan farmasetika seperti sediaan injeksi dan kosmetik. Inilah fungsi dari EXC-Sol yang memudahkan untuk mengetahui inkompatibilitas dari suatu formulasi. Setelah melakukan preformulasi pada formula pertama, selanjutnya dilakukan preformulasi pada formula kedua. Formula kedua merupakan formula yang dapat digunakan untuk Emulsi kurkumin, formula ini diperoleh dari literatur. Berdasarkan hasil pada Software EXC-Sol tidak terjadi inkompatibilitas antara eksipien yang digunakan, ini menandakan bahwa formulasi yang dipilih aman, stabil, dan dapat digunakan ke tahap selanjutnya.

Emulsi adalah campuran dari dua cairan yang tidak bercampur dimana fase yang satu tersebar ke fase lainnya. Pada dasarnya suatu emulsi terdiri dari fase kontinyu yang dikenal sebagai fase eksternal dan fase terdispersi didefinisikan sebagai fase internal (Chrisman, Lima, & Menechini, 2012; Sweeta Akbari & Abdurahman Hamid Nour, 2018). Pada preformulasi ini menggunakan bahan-bahan diantaranya Polysorbate (Tween 80), Sorbitan Monooleate (Span 80), Air, Mineral Oil. Tween 80 dan Span 80 merupakan campuran surfaktan non ionic yang sistem kerjanya sebagai bahan pengemulsi adalah menjaga keseimbangan antara gugus hidrofil dan lipofil (Nurlaela, Sugihartini, & Ikhsanudin, 2012).

Tween 80 termasuk ke dalam golongan surfaktan nonionik (Kesumawardhany & Mita, 2016). Tween 80 atau Polysorbate 80 merupakan ester oleat dari sorbitol di mana tiap molekul anhidrida sorbitolnya berkopolimerisasi dengan 20 molekul etilenoksida. Tween 80 berupa cairan kental berwarna kuning dan agak pahit. Polysorbate digunakan sebagai emulsifying agent pada emulsi topikal tipe minyak dalam air, dikombinasikan dengan emulsifier hidrofilik pada emulsi minyak dalam air, dan untuk menaikkan kemampuan menahan air pada salep, dengan konsentrasi 1 -15% sebagai solubilizer. Tween 80 digunakan secara luas sebagai emulsifying agent Tween 80 larut dalam air dan etanol (95%), namun tidak larut dalam mineral oil dan vegetable oil. Aktivitas antimikroba dari pengawet golongan paraben dapat mengurangi jumlah polysorbate (Departemen Kesehatan RI, 1995). Tween 80 memiliki etilen oksida dan rantai hidrokarbon panjang. Struktur tersebut memberikan karakteristik lipofilik dan hidrofilik, sehingga memungkinkan partisi antara senyawa lipofilik dan protein hidrofilik. Tween 80 berinteraksi dengan gugus polar pada lipid dan memodifikasi ikatan hidrogen serta ikatan ionik (Kesumawardhany & Mita, 2016).

Span 80 mempunyai nama lain sorbitan monooleat (Anah, 2007). Pemerianaanya berupa warna kuning gading, cairan seperti minyak kental, bau khas tajam, terasa lunak. Kelarutannya tidak larut tetapi terdispersi dalam air, bercampur dengan alkohol, tidak larut dalam propilen glikol, larut dalam hampir semua minyak mineral dan nabati, sedikit larut dalam eter. Berat jenis pada 20o C adalah 1 gram (Departemen Kesehatan RI, 1995). Ester sorbitan secara umum dalam formulasi berfungsi sebagai emulsifying agent dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk penggunaan topikal. Ketika digunakan sebagai emulsifying agent tunggal, ester sorbitan menghasilkan emulsi air dalam minyak yang stabil dan mikroemulsi, namun ester sorbitan lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam proporsi polysorbate untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe M/A atau A/M.

Aquades mempunyai fungsi sebagai pelarut mempunyai pemerian berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau. Kelarutan aquades dapat bercampur dengan pelarut polar dan mempunyai stabilitas berupa dalam semua keadaan fisik stabil (es, cairan, udara) dan penyimpanan dalam wadah tertutup baik (Departemen Kesehatan RI, 1995). Inkompatibilitas bereaksi dengan obat-obatan dan eksipien lain yang rentan terhadap hidrolisis, bereaksi keras dengan logam alkali. Kemudian pada preformulasi ini juga menggunakan minyak mineral adalah salah satu dari berbagai campuran yang tidak berwarna, tidak berbau, dari alkana yang lebih tinggi dari sumber mineral, terutama distilasi minyak bumi. Jenis minyak mineral ini adalah minyak transparan, tidak berwarna, terutama terdiri dari alkana dan sikloalkana, yang terkait dengan petroleum jelly dan memiliki kepadatan sekitar 0,8 g / cm³. Dengan software EXC-Sol juga dapat menentukan kadar masing-masing emulgator yang digunakan dengan menggunakan nilai HLB dan jumlah atau berat emulgator yang dibutuhkan. Tween 80 memiliki HLB sebesar 15 yang cocok untuk emulsi minyak dalam air, sedangkan span 80 memiliki HLB 4,3 yang cocok pada emulsi air dalam minyak. Oleh karena itu, penentuan HLB butuh untuk kedua emulgator ini penting dibutuhkan untuk menentukan kadar atau jumlah masing-masing tween dan span 80. Pada penelitian ini didapatkan persentasi kadar yang diperlukan saat formulasi secara teoritisnya adalah untuk tween 80 5,009% dan span 80 2.991%.

KESIMPULAN

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa dapat menyusun formula yaitu Carbinoxamini Elixir (Formularium Nasional Ed. 2) dan emulsi kurkumin dengan menentukan bahan

tambahan serta kadar yang sesuai menggunakan software exc-sol, yaitu tween 80 sebesar 5,009% dan span 80 2.991% (emulsi kurkumin).

UCAPAN TERIMAKASIH

Tidak ada deklarasi

DAFTAR PUSTAKA

- Anah, L. (2007). Pengaruh Ratio Asam Oleat-Sorbitol Pada Produk Sorbitan Monooleat Melalui Proses Esterifikasi. *Jurnal Teknologi Academia ISTA*, 12(1), 117-129.
- Ansel, C. ., Popovich, G. N., & V.L, A. (2005). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. New York: Lippincott Williams and Wilkins.
- Chrisman, E., Lima, V., & Menechini, P. (2012). Crude Oil Emulsion-Composition Stability and Characterization. *M.E.-S. Abdel-Raouf (Ed.), InTech, 3rd Ed., InTech, Janeza Trdine*, 1-240.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia (IV)*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 99-120. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>
- Honmane, S. M. (2017). General Considerations of Design and Development of Dosage Forms: Preformulation Review. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(3), 479-488.
- Kesumawardhany, B., & Mita, S. R. (2016). Review Artikel: Pengaruh Penambahan Tween 80 sebagai Enhancer dalm Sediaan Transdermal. *Farmaka*, 4(2), 1-13.
- Lieberman, Herbert, & Al, E. (1990). *Pharmaceutical Dosage Form:Tablets Volume 1*. New York: Marcell Dekker.
- Murtini, Gloria, & Yetri, E. (2018). *Teknologi Sediaan Solid*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Nurlaela, E., Sugihartini, N., & Ikhsanudin, A. (2012). Optimasi Komposisi Tween 80 Dan Span 80 Sebagai Emulgator Dalam Repelan Minyak Atsiri Daun Sere (Cymbopogon Citratus (D.C) Stapf) Terhadap Nyamuk Aedes Aegypti Betina Pada Basis Vanishing Cream Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Pharmaciana*, 2(1). <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v2i1.652>

- Priambodo, B. (2007). *Manajemen Farmasi Industri*. Yogyakarta: Global Pustaka Utama.
- Rowe, R. . (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients 6th Ed*. London: The Pharmaceutical Press.
- Sweeta Akbari, & Abdurahman Hamid Nour. (2018). Emulsion types, stability mechanisms and rheology: A review. *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies*, 1(1), 14-21.
- Umar, A. ., Yusriadi, & Sulastri, E. (2017). Software Development EXC-Sol as Supporting Suspension Dosage Preformulations. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, 5, 21624-21629.