

Inovasi Teknologi Formulasi Untuk Mengembangkan Produk Obat Bahan Alam yang Berkualitas dan Terstandar

DR.RER.NAT. YOSI BAYU MURTI, APT.

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS GADJAH MADA YOGYAKARTA

Proses pembuatan sediaan Obat Bahan Alam

2



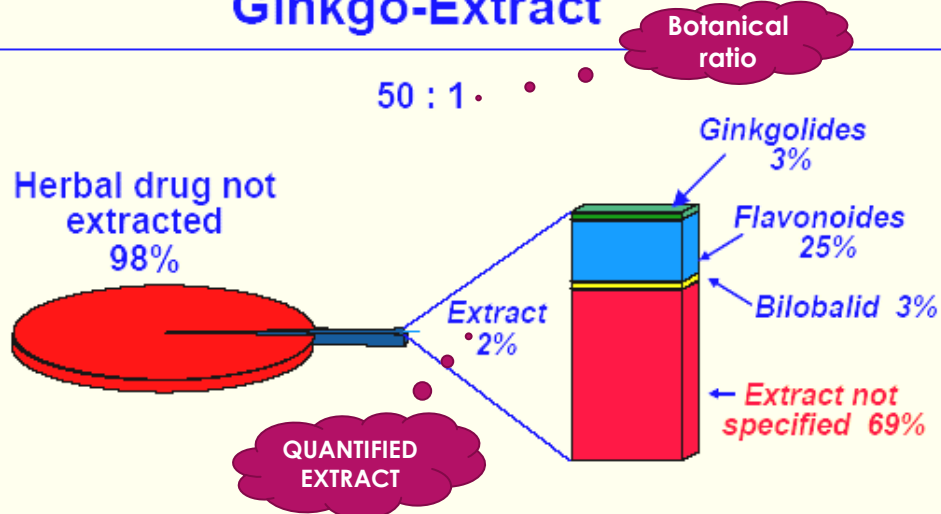
Dr.rer.nat. Yosi B Murti, MSi., Apt



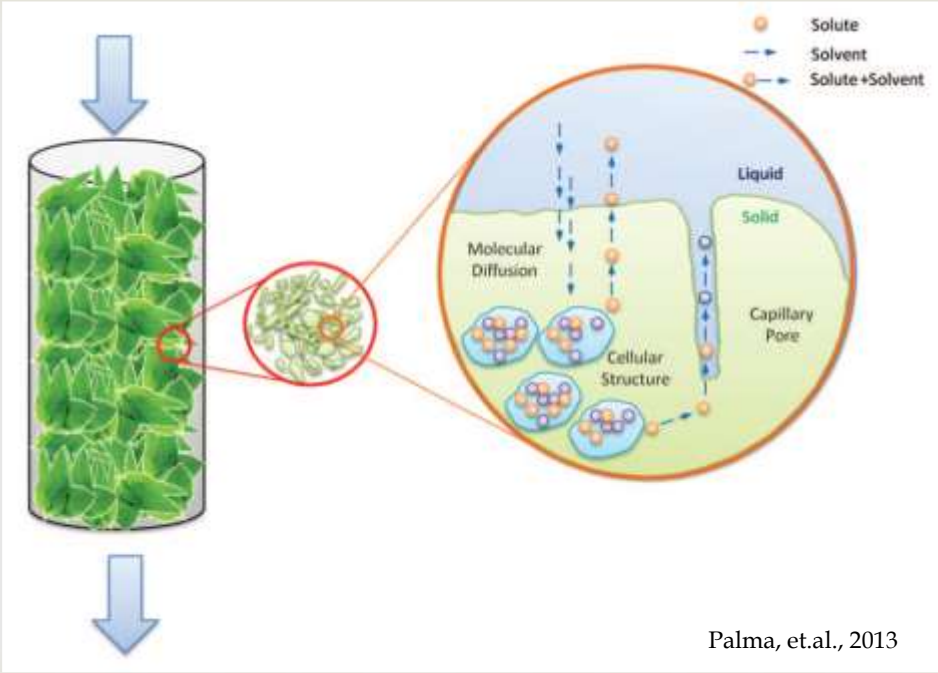
Ekstrak

- **Ekstrak** adalah hasil penyarian dalam bentuk cair, kental atau kering yang dibuat dengan menyari bahan aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut dan cara yang sesuai sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Sering didefinisikan sebagai **native extract**
- **Ekstrak cair** adalah ekstrak berbentuk cair yang diperoleh dari hasil penyarian dengan atau tanpa proses penguapan penyari, hingga memenuhi persyaratan yang ditetapkan.
- **Ekstrak kering** adalah ekstrak berbentuk kering, yang diperoleh dari proses penguapan penyari dengan atau tanpa bahan tambahan, hingga memenuhi persyaratan yang ditetapkan.
 - **DE (Dry extract)** : Native extract + Bahan pengisi/pengering
 - Contoh DE 75 = 75 bagian Native extract + 25 bagian pengisi
- **Ekstrak kental** adalah ekstrak berbentuk kental yang diperoleh dari proses penguapan sebagian penyari, hingga memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Di Industri sering digunakan parameter **total solid** untuk menentukan level ekstrak kental.

Ginkgo-Extract

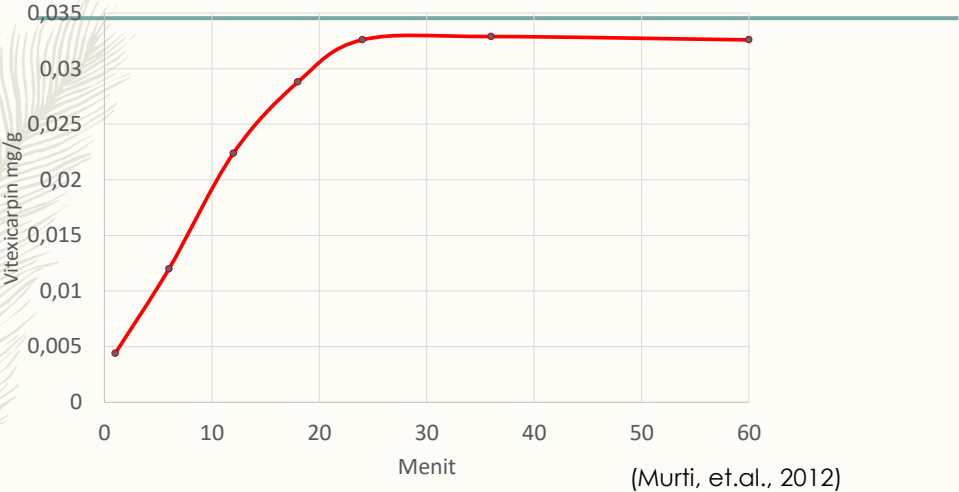


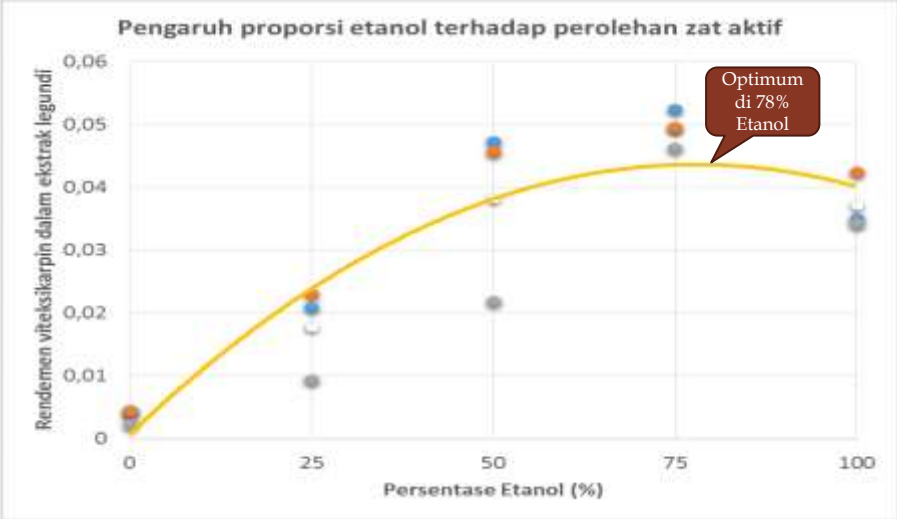
(Calixto, 2000)



Waktu Ekstraksi

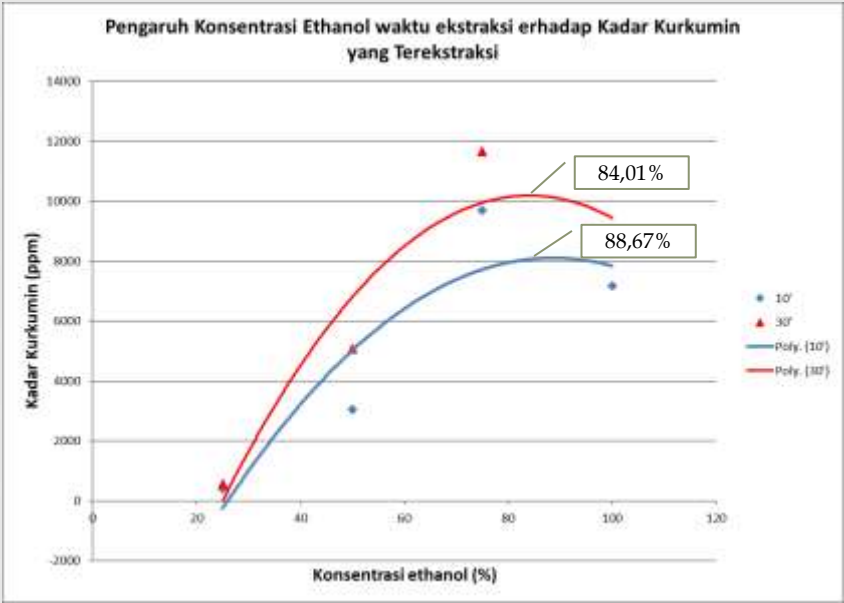
Kinetika Ekstraksi





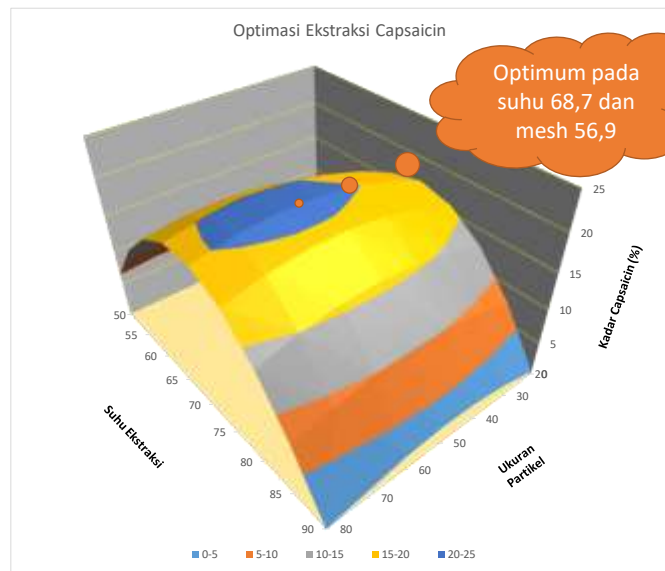
(Murti, et.al., 2012)

11



RSM dalam optimasi ekstraksi multiparametrik

Aplikasi statistik dalam optimasi ekstraksi memungkinkan analisis multiparameter secara simultan



(Triska, et.al., 2012)

Pemilihan pelarut

14

FDA

- ▶ Kelas 3, antara lain aseton, ethanol, etil asetat, propanol, dan propil asetat. Batas paparan 50mg/hari atau setara limit kadar 5000ppm.
- ▶ Kelas 2, jenis pelarut Asetonitril, khloroform, diklorometan, hexan, metanol, toluen, dab metil etil keton. Batas paparan 0,1mg/hari atau setara limit kadar 10ppm.
- ▶ Kelas 1, benzen, karbon tetraklorida, dikloroetana, trikloro etana. Toksik, karsinogen, dan merusak lingkungan.

INDONESIA (PerBPOM no 29 Th 2023)

- ▶ Etanol, air, n-heksan, etil asetat dan metanol
- ▶ Batas residu pelarut ekstraksi selain air :
 - Etanol : 1 % atau 10.000 ppm
 - n- Heksana : 0,029 % atau 290 ppm
 - Etil asetat : 0,5 % atau 5.000 ppm
 - Metanol : 0,3% atau 3.000 ppm
 Penggunaan pelarut selain tersebut di atas harus disertai kajian terkait dengan keamanan dan manfaat.

Gliserin, Glikol, PG dan PEG dalam ekstraksi

- Gliserin, glikol, PG dan PEG (200, 400 atau 600) dalam campuran dengan air sering digunakan untuk ekstraksi bahan alam karena kemampuan melarutkan dan kisaran kelarutan yang luas. Gliserin dan glikol umumnya digunakan dengan kadar 60% terhadap air, propilen glikol 50% terhadap air dan PEG 30% terhadap air.
- Keempat pelarut organik tersebut tidak dapat diuapkan, sehingga cara perolehan kembali ekstrak dilakukan dengan presipitasi.
- Permasalahan terkait penggunaan pelarut-pelarut tersebut adalah adanya cemaran EG dan DEG yang berkaitan dengan kejadian gagal ginjal akut. Sehingga terdapat Batasan yang ketat terkait kontaminasi pelarut tersebut yaitu 30% TDI.

Kaitan indikasi dengan pelarut ekstraksi: Contoh Ekstrak Binahong

Ekstrak air

- Anti inflamasi
- Analgesik

Lin et al., 1994;
Chirayath & Sriram,
2015;

Etanol

Anti obesitas, relaksasi
otot, analgesik,
antioksidan

Wang et al. 2011; Kim
& Choung, 2012;
Yuziani et.al., 2014;
Selawa et al. 2013;
Djamil et al., 2012

Etanol 50°C

Penyembuhan luka

Yuliani et al., 2012;
Isnatin & Prabowo,
2012

Keterkaitan Ekstraksi dan Indikasi Ekstrak: Contoh. Daun Kelor

Ekstrak	Indikasi	pustaka
Ekstrak air panas daun kelor	Antioksidan, antifertility (pd wanita), antiulcer	Shah, 2015; Shukla et al., 1988; Debnath and Guha, 2007
Ekstrak etanol 70% daun kelor	anti-inflamasi/oksidan, anti-infeksi, antidiabetes dan antihiperlipidemi	Vongsak, 2013
Ekstrak air mendidih (bunga, daun, batang, polong dan akar)	Trigonelin (metil nikotinat), antineoplastik	Mathur, 2012
Ekstrak etanol metode maserasi	Sediaan topikal mengatasi kulit kering, analgesik, kolesterol lowering effect, hepatoprotektif,	Ali et.al. 2013; Rao et al., 2008; Ghasi et al., 2000; Hamza, 2010
Ekstrak aseton daun	Antibakterial dan antioksidan	Ratshilivha etal, 2014
Ekstrak etanol-air (1:1)	hiperlipidemia	Rajanandh etal, 2012
Ekstrak air panas dengan tekanan daun	Antioksidan, flavonoid	Matshediso, 2012

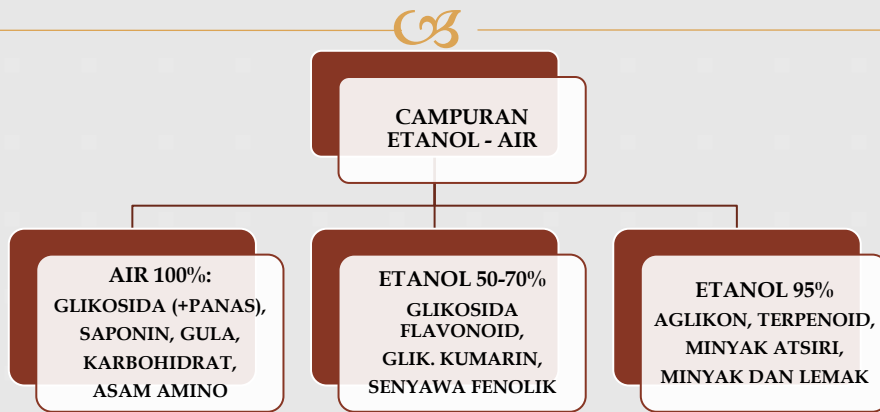
Dr.rer.nat. Yosi B Murti, MSc., d

Keterkaitan kadar marker dan aktivitas



Priyasana dkk, 2023

Kelarutan senyawa yang terkait aktivitas yang di harapkan

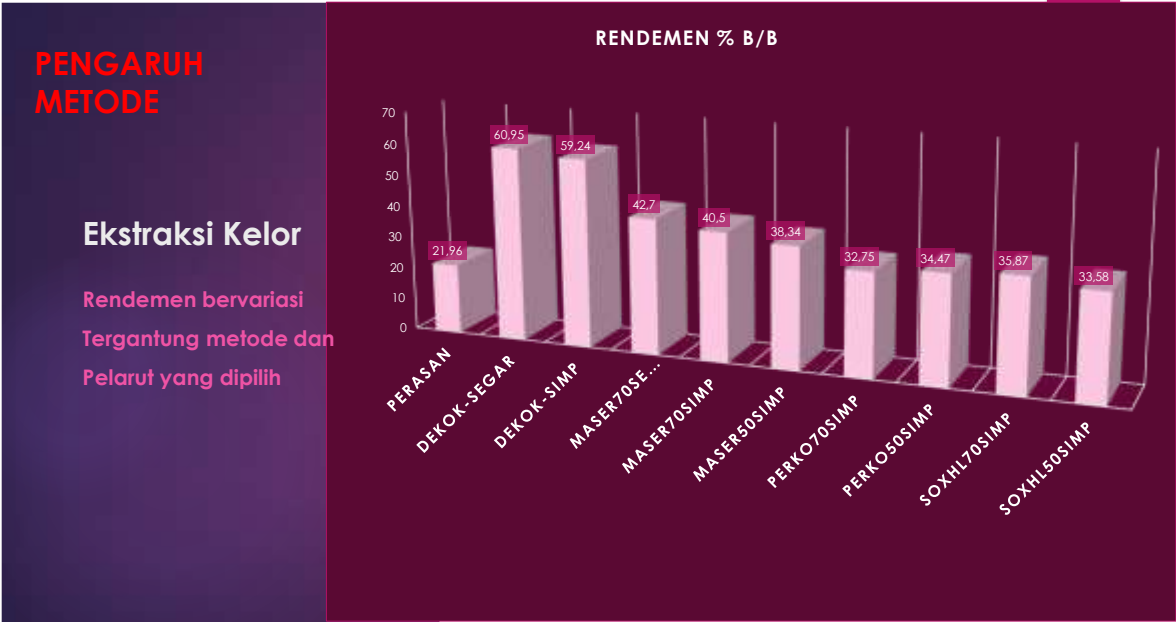


19

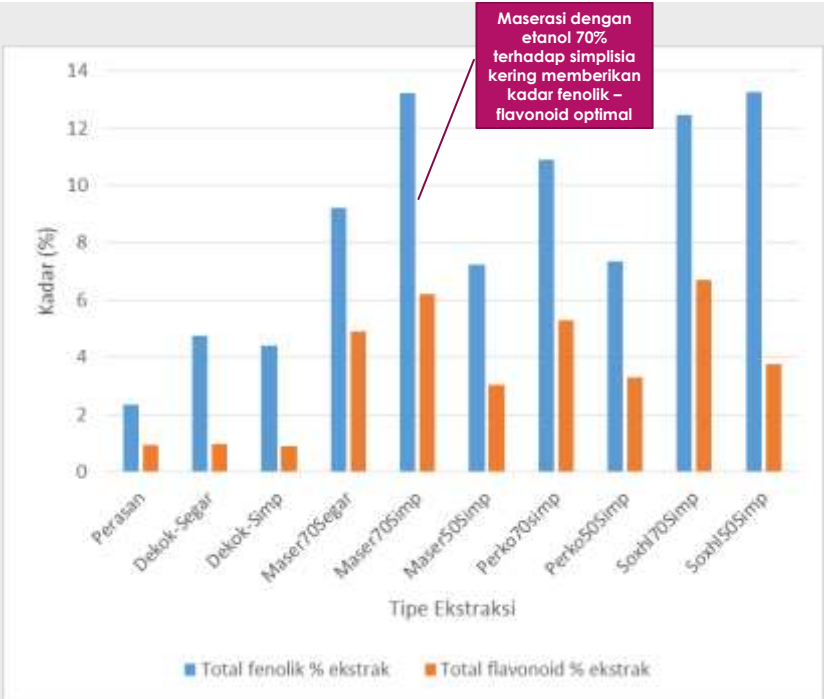
Ekstraksi Herbal

- Bagian tanaman dan pemilihan pelarut ekstraksi berbeda menghasilkan ekstrak dengan indikasi yang berbeda!
- Perlu studi untuk pemilihan simplisia dan cara ekstraksi untuk menghasilkan ekstrak yang aman dan berkhasiat!

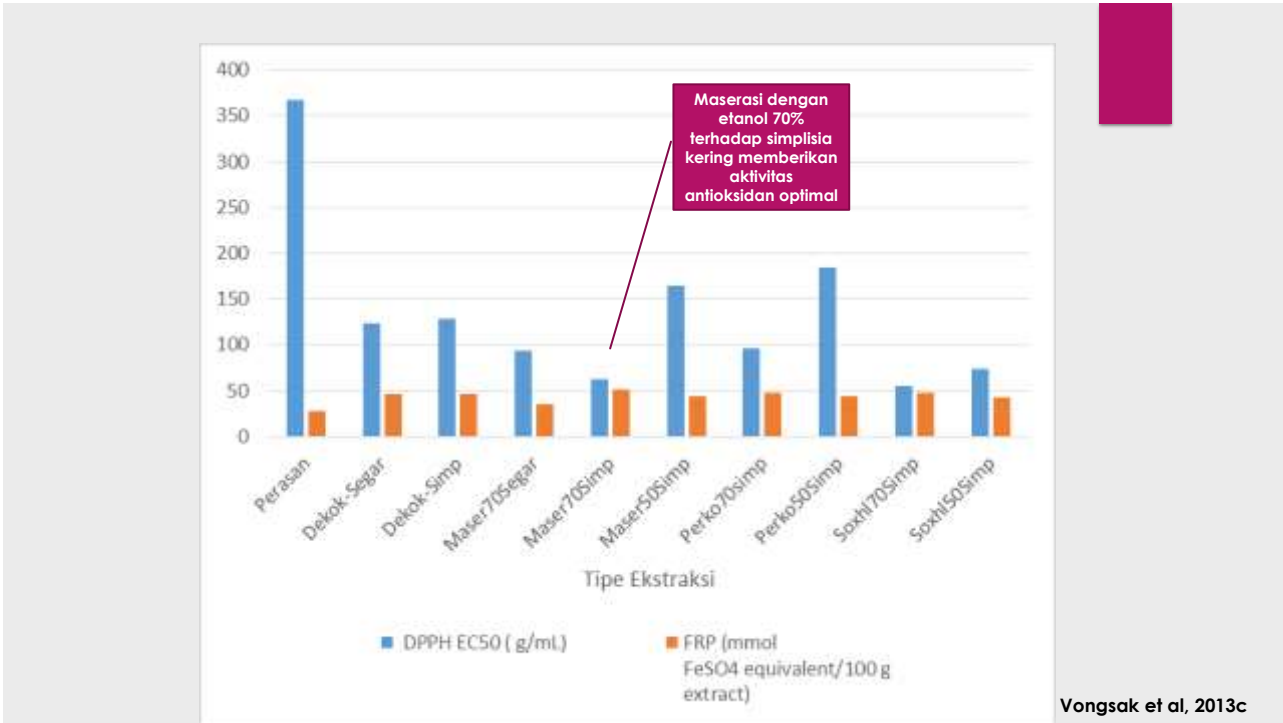
20



Vongsak et al, 2013c



Vongsak et al, 2013c



Ekstraksi dengan bantuan Ultrasonik: Pengaruh ultrasonic selama maserasi

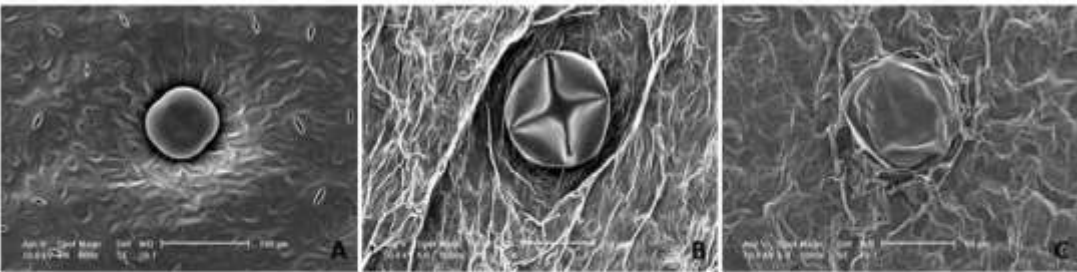


Figure 3.4 Photomicrography of basil leaves in the essential oil extraction (A, intact cells and essential oil glands, B, essential oil gland after conventional maceration, C, basil cells after ultrasound-assisted extraction).

(Pingret, et.al., 2013)

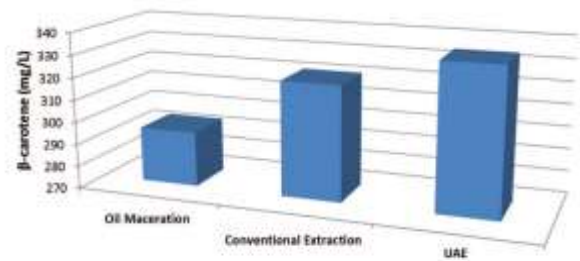
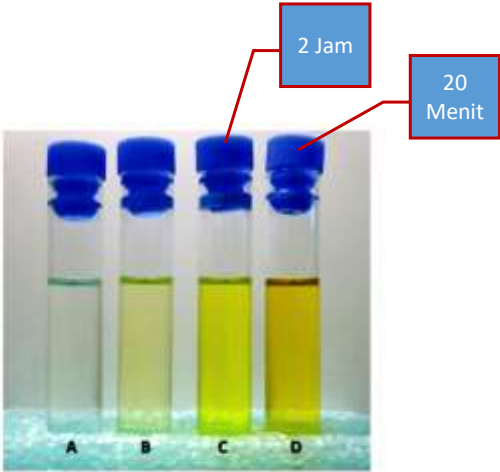


Figure 3.11 Yield of β -carotene obtained from different extraction methods.



β -carotene extracts. (A) Pure sunflower oil; (B) Maceration; (C) Conventional extraction; (D) UAE.

(Pingret, et.al., 2013)

Ultrasonic probe

LAB. SCALE

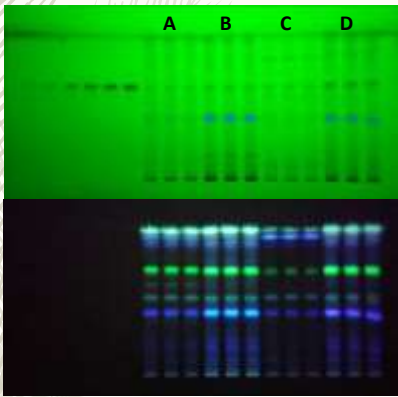


INDUSTRIAL SCALE



27

variasi profil fitokimia ekstrak antar produsen ekstrak



Tiap IEBA mengembangkan dan mengoptimasi ekstraksi berdasarkan sumberdaya dan kesesuaian peralatan yang tersedia serta sumber bahan baku yang berbeda, sehingga terjadi variasi komposisi kimiawi dan kadar marker produknya. Berikut adalah contoh perbandingan ekstrak pasak bumi dari 4 IEBA. Dapat di lihat dari perbandingan profil dan analisis kadar bahwa

1. Kadar euristicumanon tertinggi di produk D > B > C > A
2. Terjadi variasi komposisi kimiawi dengan kemungkinan adanya artefak di produk C

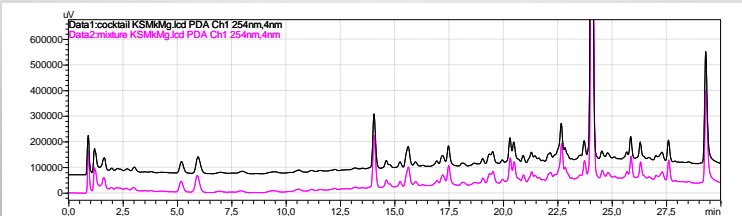
EKSTRAKSI CAMPURAN SIMPLISIA (“COCKTAIL”)

KELEBIHAN

- EFISIEN WAKTU DAN BIAYA
- MEMUDAHKAN PROSES PRODUKSI TERKAIT DENGAN KETERSEDIAAN EKSTRAKTOR

KEKURANGAN

- EKSTRAKSI MASING-MASING KOMPONEN TIDAK OPTIMAL
- VARIASI HASIL EKSTRAKSI LEBIH BESAR TERKAIT DENGAN VARIASI BAHAN BAKU
- TIDAK DIMUNGKINKAN STANDARDISASI EKSTRAK DALAM ARTI KE AJEGAN ZAT AKTIF PERBAHAN BAKU



28

29

TEKNOLOGI FORMULASI

Formulasi dan Penyimpanan

Titik kritis

- ❧ Metode formulasi dan bentuk sediaan
- ❧ Kompatibilitas (kesesuaian) jenis bahan alam dengan bentuk sediaan
- ❧ Kadar air



Formulasi
Konvensional

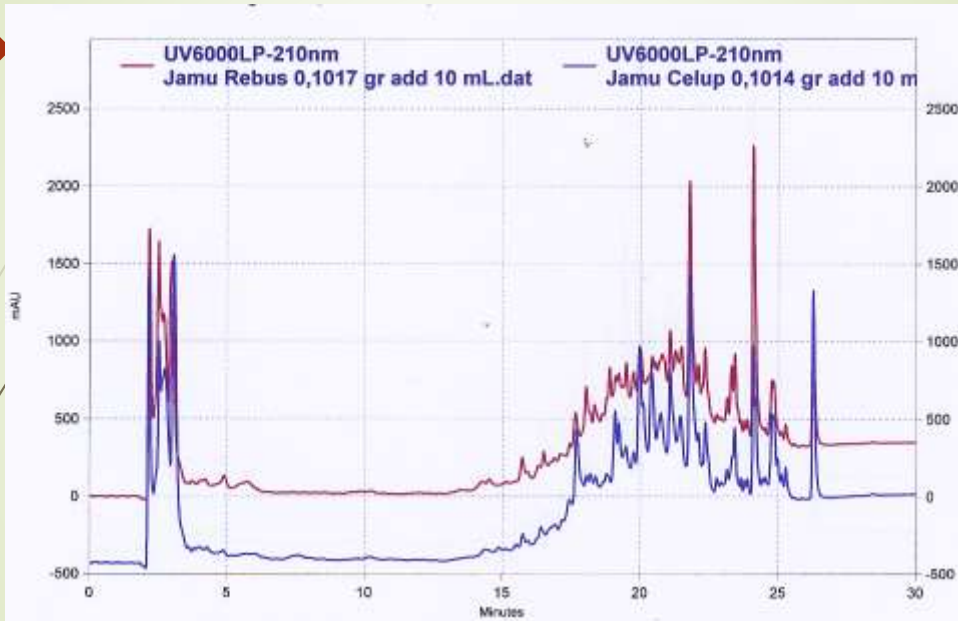


Formulasi
Dispersi Padat

Kasus

- ❧ Pemilihan metode dan bentuk sediaan berpengaruh kepada stabilitas senyawa bahan alam dan kemampuan pelepasan dari bentuk sediaan → efikasi
- ❧ Beberapa jenis bahan alam tidak cocok-sesuai dengan cangkang kapsul gelatin (misal minyak atsiri akan melumerkan cangkang kapsul) → stabilitas sediaan
- ❧ Air menjadi sumber resiko terjadinya pertumbuhan mikroba dan degradasi senyawa aktif

31



Formulasi

- Sifat-sifat ekstrak dapat ditingkatkan dengan penambahan eksipien yang tepat.
- Tujuan formulasi: proteksi zat aktif dari degradasi, peningkatan bioavailabilitas, dan peningkatan karakter fungsional ekstrak
- Kombinasi formulasi dan pemilihan cara penguapan yang tepat mampu meningkatkan sifat-sifat secara simultan, seperti pengecilan partikel dan peningkatan bioavailabilitas

33

Pasca Ekstraksi: Pencampuran ekstrak dalam formula

- Titik kritis dalam formulasi sediaan herbal adalah proses pencampuran ekstrak dengan ekstrak lain serta excipien formulasi (pengisi, pelicin, binder, dll). Jika dilakukan dalam keadaan ekstrak kental, maka pencampuran akan sangat sulit secara teknis dan homogenitas rendah.
- Solusi yang dapat dilakukan adalah pencampuran bahan lain kedalam ekstrak dalam keadaan masih ekstrak cair. Permasalahan yang dihadapi adalah perhitungan perbandingan ekstrak dengan bahan lain sulit dilakukan.

Pengecilan ukuran partikel

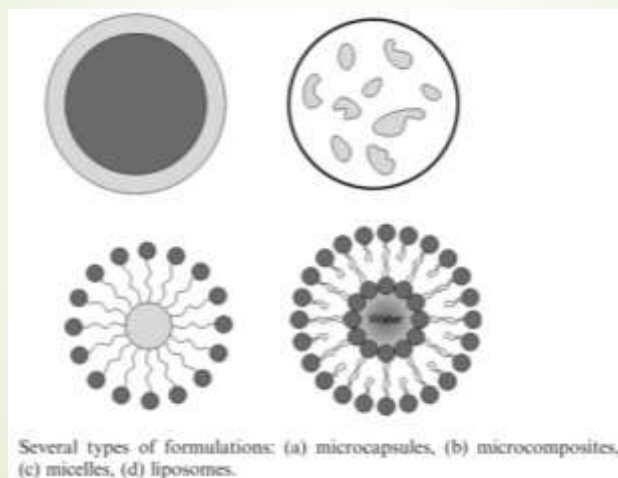
- Ukuran partikel sangat berpengaruh terhadap karakter disolusi dan kemudian absorpsi zat aktif oleh tubuh.
- Secara umum pengecilan partikel dapat dicapai melalui proses mekanis atau dengan presipitasi.
- Partikel berbentuk amorf memiliki kemampuan disolusi lebih baik dari pada kristal, akan tetapi stabilitas lebih baik terjadi pada kristal dibanding amorf.

Metode

- Top down, melalui pengecilan ukuran partikel secara mekanik dengan alat penghancur seperti milling ball atau homogenizer
- Bottom up; pengecilan ukuran partikel dimulai sejak proses penguapan ekstrak dengan kombinasi cairan ekstrak koloidal disertai atomisasi saat proses pengeringan. Contoh spray dryer.

(Martin, et.al., 2013)

Beberapa tipe formulasi



(Martin, et.al., 2013)

37

Teknik pengecilan ukuran partikel

Technique	Compatible starting materials	Products
Milling, homogeneization	Wide range of solid food-pharma compounds	Crystalline micro/nano particles, physical mixtures
Liquid antisolvent	Mostly pharmaceuticals from organic solutions	Crystalline microparticles
Spray-drying	Mostly food products, from aqueous solutions or oil-in-water emulsions	Microparticles, microcapsules filled with solid or liquid active
Emulsion evaporation	Active compounds soluble in organic solvents, carrier/surfactant materials soluble in aqueous/organic solvents (other combinations more complex to process)	Micro/nano capsules filled with solid or liquid active compounds

(Martin, et.al., 2013)

38

Perhatian terkait penggunaan bahan tambahan Gliserin, Glikol, PG dan PEG

- Sifat positif yang dimanfaatkan dalam formulasi:
 - Meningkatkan solubilitas senyawa relative non polar dalam fase berair
 - Penstabil system formulasi dalam perubahan suhu
 - Pengemulsi sediaan dua fase. Memudahkan pencampuran bahan yang bervariasi
 - Pelembab (kosmetik)
 - Pengawet terhadap cemaran mikroba.
- Perhatian terkait cemaran EG dan DEG

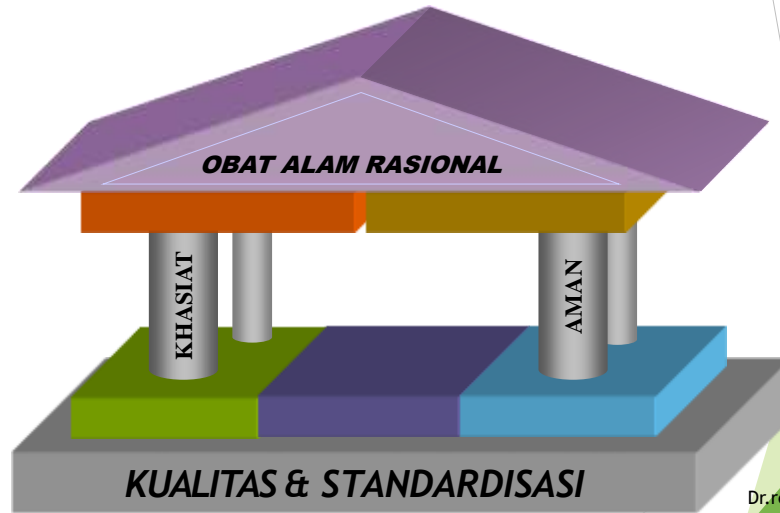
Sumber cemaran EG dan DEG

- Bahan tambahan: propilen glikol (PG), polietilen glikol (PEG), Sorbitol, glikol dan Gliserol
- Penggunaan PEG, glikol atau gliserol untuk ekstraksi
- Hasil degradasi etilen dioksid setelah proses sterilisasi bahan pangan/produk tumbuhan lainnya
- Cemaran antifrozen ke tanah (cemaran ke air tanah)

Batas cemaran EG/DEG

- Sediaan sirup yang menggunakan pelarut yang tercantum pada Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus mengikuti ambang batas sebesar 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*=0,5 mg/kg) etilen glikol dan dietilen glikol yaitu 0,15 mg/kg BB per hari

Kualitas dan Standardisasi adalah dasar dari Konsistensi Efikasi dan Keamanan



Dr.rer.nat. Yosi B Murti, MSi., Apt
(adopsi dari Bauer, 1998)

Penutup

- ▶ Keamanan menjadi hal yang utama untuk diperhatikan dalam produksi obat alami.
- ▶ Konversi sediaan jamu tradisional menjadi berbentuk ekstrak memperkecil volume sediaan yang harus dikonsumsi
- ▶ Memudahkan penggunaan obat alami oleh masyarakat
- ▶ Meningkatkan tingkat higienis sediaan yang dihasilkan
- ▶ Memudahkan kontrol kualitas (standardisasi) obat alami

