

**TINJAUAN SISTEMATIS TEKNIK DAN STRATEGI
PENINGKATAN KELARUTAN BAHAN FARMASI AKTIF (API):
ANALISIS METODE INOVATIF DALAM FORMULASI OBAT**

**Vidya Rizka Maulida¹, Dheyanti Khairani², Sinta Diannurjanah³, Firlyanti⁴, Ferly
Az-Zahra Hartantri⁵, Muhamad Reza Pahlevi⁶, Garnadi Jafar⁷, Novaliana Devianti
Sagita⁸**

Email : garnadi.jafar@bku.ac.id¹

Universitas Bhakti Kencana

ABSTRAK

Kelarutan bahan farmasi aktif (API) yang rendah dalam air menjadi tantangan signifikan dalam pengembangan obat, khususnya untuk kelas BCS II dan IV. Masalah ini dapat membatasi bioavailabilitas, efikasi terapeutik, dan kesuksesan komersial produk farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan tinjauan sistematis terhadap teknik dan strategi inovatif dalam meningkatkan kelarutan API, termasuk pendekatan seperti ekstrusi lelehan panas, penggunaan pelarut eutektik dalam, pembentukan campuran eutektik, kristalisasi API yang dibantu pervaporasi, dan pengembangan nanopartikel lipid. Metode yang digunakan adalah kajian literatur kualitatif dengan menganalisis berbagai publikasi ilmiah terkini yang berfokus pada metode peningkatan kelarutan. Studi ini mengidentifikasi efektivitas, kelebihan, dan keterbatasan dari setiap teknik berdasarkan parameter kelarutan, stabilitas, dan potensi aplikasi klinis. Pelarut eutektik dalam dan ekstrusi lelehan panas menawarkan solusi hemat biaya dan ramah lingkungan, sementara nanopartikel lipid memberikan peluang untuk aplikasi yang lebih spesifik. Pemodelan pembelajaran mesin juga terbukti mampu memprediksi kelarutan secara lebih akurat, mendukung desain formulasi yang lebih efisien. Penyediaan panduan praktis untuk pengembangan formulasi obat yang lebih efektif, sekaligus mendorong penelitian lanjutan dalam teknik peningkatan kelarutan yang adaptif terhadap kebutuhan industri farmasi.

Kata Kunci: Kelarutan API, Teknik Peningkatan Kelarutan, Formulasi Farmasi.

PENDAHULUAN

Kelarutan bahan farmasi aktif (API) merupakan salah satu faktor penting dalam pengembangan obat, terutama dalam menentukan bioavailabilitas dan efikasi terapeutik. Namun, banyak API yang memiliki sifat kelarutan rendah dalam air, yang mengakibatkan penyerapan obat yang buruk dalam saluran pencernaan, membatasi penggunaannya dalam formulasi farmasi. Hal ini menjadi tantangan signifikan bagi industri farmasi yang terus mencari metode inovatif untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati obat, khususnya untuk obat-obatan dalam kelas Biopharmaceutics Classification System (BCS) II dan IV(1,2,3) Salah satu pendekatan inovatif yang terus berkembang dalam meningkatkan kelarutan API adalah ekstrusi leleh panas (hot-melt extrusion, HME). Teknik ini telah menjadi perhatian utama dalam industri farmasi karena kemampuannya untuk mengatasi berbagai kendala dalam pengembangan obat modern. Ekstrusi leleh panas, yang awalnya diadaptasi dari industri karet, plastik, dan makanan, kini menjadi teknologi yang menjanjikan dalam menghasilkan formulasi obat dengan kelarutan yang ditingkatkan secara signifikan(4,5) Ekstrusi leleh panas memiliki sejarah panjang yang dimulai pada abad ke-18 sebagai metode pembuatan pipa timah. Dalam perkembangannya, teknik ini juga digunakan untuk produksi kantong plastik, pasta, dan makanan hewani dalam bentuk palet. Adaptasi teknik ini ke dalam industri farmasi telah membuka peluang baru dalam

memodifikasi pelepasan obat, meningkatkan kelarutan, dan memaksimalkan ketersediaan hayati API yang sulit larut dalam air. Contoh keberhasilan penerapan HME dalam industri farmasi dapat dilihat pada beberapa formulasi obat yang telah disetujui oleh FDA, termasuk Rezulin, Kaletra, dan Norvir.

Proses ekstrusi leleh panas melibatkan pengumpanan bahan baku melalui tong yang berisi satu atau lebih sekrup putar menuju cetakan dalam kondisi terkendali. Pada tahap ini, gesekan tinggi antara sekrup dan tong pada suhu tinggi menciptakan pencampuran bahan baku yang optimal. Proses ini juga mampu mengurangi ukuran partikel dan menghasilkan dispersi padat yang homogen. Dengan demikian, teknik ini memungkinkan pencampuran bahan API dengan bahan polimer atau lipid untuk membentuk matriks yang dapat meningkatkan kelarutan obat. Keberhasilan HME dalam meningkatkan kelarutan API terletak pada fleksibilitas dan adaptabilitasnya. Teknologi ini mampu menghasilkan produk akhir dalam berbagai bentuk, mulai dari tablet, kapsul, hingga film larut. Selain itu, prosesnya dapat disesuaikan untuk menutupi rasa pahit API, membuatnya lebih cocok untuk aplikasi formulasi obat oral(6,7). Keunggulan HME juga terletak pada kemampuannya dalam memodifikasi sifat pelepasan obat, memungkinkan pelepasan bertahap atau pelepasan segera sesuai dengan kebutuhan klinis. Instrumen utama dalam proses HME terdiri dari beberapa komponen, termasuk ekstruder, peralatan tambahan untuk ekstruder, peralatan pemrosesan hilir, dan alat pemantauan. Setiap komponen ini dirancang untuk memastikan kontrol yang ketat terhadap parameter proses, seperti suhu, kecepatan sekrup, dan tekanan. Suhu setiap zona dalam tong diatur secara akurat menggunakan termostat tetap, sementara energi yang disuplai oleh unit motor menggerakkan sekrup untuk memproses bahan API dan polimer secara efisien.

Ada dua jenis ekstruder utama yang digunakan dalam HME, yaitu ekstruder sekrup tunggal (single-screw extruder, SSE) dan ekstruder sekrup kembar (twin-screw extruder, TSE). SSE merupakan sistem yang lebih sederhana dan hemat biaya, dengan konfigurasi sekrup yang lebih sedikit, sehingga menawarkan kemampuan pencampuran yang terbatas. Sebaliknya, TSE dirancang dengan dua sekrup yang berputar sejajar dalam laras yang sama, memberikan kemampuan pencampuran yang lebih unggul dan fleksibilitas proses yang lebih tinggi(8,9). Konfigurasi TSE memungkinkan kontrol yang lebih baik terhadap homogenitas bahan, menjadikannya pilihan yang lebih disukai dalam formulasi farmasi modern. Penerapan HME dalam formulasi farmasi tidak hanya berfokus pada peningkatan kelarutan, tetapi juga pada pengembangan formulasi yang lebih stabil secara fisik dan kimia. Dispersi padat yang dihasilkan oleh HME mampu mempertahankan API dalam bentuk amorf, yang memiliki kelarutan lebih tinggi dibandingkan bentuk kristal. Selain itu, kombinasi API dengan bahan pembawa seperti polimer hidrofilik atau lipid dapat menciptakan lingkungan mikro yang mendukung pelepasan obat secara optimal. HME juga menawarkan manfaat lingkungan, karena teknik ini tidak memerlukan penggunaan pelarut organik, sehingga lebih ramah lingkungan dibandingkan metode konvensional lainnya. Hal ini sejalan dengan tren global menuju proses manufaktur yang lebih berkelanjutan dan efisien. Proses kontinu yang dimungkinkan oleh HME juga mengurangi waktu produksi dan biaya operasional, membuatnya lebih menarik bagi industri farmasi. Kendati demikian, teknik ini memiliki beberapa tantangan yang perlu diatasi. Pemilihan bahan pembawa yang tepat menjadi faktor kunci dalam keberhasilan formulasi HME. Bahan pembawa harus kompatibel dengan API dan mampu mempertahankan stabilitas formulasi selama penyimpanan. Selain itu, parameter proses seperti suhu, kecepatan sekrup, dan tekanan harus diatur dengan hati-hati untuk mencegah degradasi termal API atau bahan pembawa.

Pengembangan teknik HME terus mengalami kemajuan dengan munculnya inovasi-inovasi baru, seperti penggunaan pelarut eutektik dalam (deep eutectic solvents, DES) dalam formulasi API. Kombinasi teknologi ini dengan HME menawarkan potensi untuk menciptakan formulasi yang lebih unggul dengan kelarutan yang lebih tinggi dan aplikasi yang lebih luas. Selain itu, pemanfaatan pembelajaran mesin untuk memprediksi kelarutan dan perilaku formulasi API memberikan peluang baru dalam merancang proses HME yang lebih efisien dan terarah.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengatasi tantangan kelarutan rendah bahan farmasi aktif (API), yang menjadi kendala utama dalam pengembangan formulasi obat dengan ketersediaan hayati optimal. Beberapa pendekatan telah diusulkan, mulai dari metode konvensional hingga strategi inovatif berbasis teknologi. Teknik ekstrusi lelehan panas (HME) menonjol sebagai metode hemat biaya yang mampu meningkatkan kelarutan API melalui produksi dispersi padat. Teknologi ini memanfaatkan kombinasi panas dan gesekan untuk menghasilkan produk farmasi dengan stabilitas dan pelepasan obat yang lebih baik(10,11,12). Di sisi lain, penggunaan pelarut eutektik dalam pengembangan formulasi oral cair telah terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan pembubaran API. Pendekatan ini mengadopsi pembentukan campuran eutektik untuk memodifikasi sifat fisiko-kimia bahan farmasi, yang menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan efikasi klinis. Selain itu, pengembangan nanopartikel lipid dan model prediksi kelarutan berbasis pembelajaran mesin telah membuka peluang baru untuk mendesain formulasi obat yang lebih presisi. Penelitian lain berfokus pada metode kristalisasi API yang dibantu pervaporasi, yang menawarkan peningkatan kontrol struktur kristal dan sifat pelepasan obat. Di sisi lain, pendekatan menggunakan pemindaian pelarut tunggal dan campurannya memberikan wawasan mendalam tentang perilaku kelarutan API dalam berbagai kondisi, membantu optimalisasi desain formulasi. Studi-studi ini mencerminkan kemajuan dalam teknik peningkatan kelarutan, baik melalui pendekatan berbasis nanoteknologi maupun inovasi teknologi lainnya. Analisis ini menunjukkan bahwa perpaduan antara teknologi tradisional seperti HME dengan metode baru seperti pelarut eutektik dan nanopartikel lipid menciptakan paradigma baru dalam pengembangan formulasi farmasi. Melalui evaluasi kritis berbagai teknik ini, penelitian berupaya memberikan panduan untuk pemilihan metode yang paling sesuai berdasarkan karakteristik unik API dan kebutuhan klinis yang spesifik.

Perkembangan teknologi farmasi, ekstrusi leleh panas telah membuktikan diri sebagai salah satu metode yang paling menjanjikan dalam meningkatkan kelarutan API. Keunggulan teknik ini tidak hanya terletak pada fleksibilitas dan kemampuannya dalam menghasilkan formulasi yang lebih efektif, tetapi juga pada kontribusinya terhadap keberlanjutan industri farmasi. Dengan terus berkembangnya teknologi HME dan penerapannya dalam berbagai jenis API, potensi untuk mengatasi tantangan kelarutan rendah semakin terbuka lebar. Penelitian yang mengkaji teknik dan strategi peningkatan kelarutan API melalui ekstrusi leleh panas menjadi sangat relevan. Studi ini tidak hanya memberikan panduan praktis bagi para peneliti dan praktisi di industri farmasi, tetapi juga mendorong inovasi dalam pengembangan obat yang lebih efektif dan aman. Di tengah meningkatnya permintaan akan solusi farmasi yang lebih efisien, ekstrusi leleh panas akan terus memainkan peran penting dalam menjawab tantangan kelarutan API di masa depan. Tujuan penulisan ini yaitu 1) Menganalisis teknik dan strategi inovatif yang telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan bahan farmasi aktif (API), termasuk penerapan ekstrusi leleh panas (HME), guna mengatasi tantangan formulasi obat dengan

kelarutan rendah dalam air; 2) Mengidentifikasi keunggulan, tantangan, serta potensi adaptasi teknologi ekstrusi leleh panas (HME) dalam pengembangan formulasi farmasi yang efektif, stabil, dan berkelanjutan untuk meningkatkan ketersediaan hayati API.

METODE PENELITIAN

Penelitian literatur merupakan pendekatan sistematis yang bertujuan untuk mengidentifikasi, menilai, dan mensintesis hasil-hasil penelitian sebelumnya untuk menjawab suatu pertanyaan penelitian. Dalam konteks penelitian tentang teknik dan strategi peningkatan kelarutan bahan farmasi aktif (API), tahapan penelitian literatur yang dilakukan harus mencakup identifikasi isu utama, pengumpulan sumber data yang relevan, analisis kritis, sintesis informasi, dan pelaporan hasil. Pendekatan ini dirancang untuk memberikan pemahaman yang mendalam tentang kemajuan terkini dalam teknologi farmasi, termasuk inovasi seperti ekstrusi lelehan panas (HME) dan pendekatan berbasis pelarut eutektik. Tahap pertama adalah identifikasi masalah penelitian dan perumusan tujuan. Dalam kasus ini, fokus utama adalah untuk memahami berbagai teknik dan strategi yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan API, yang sering kali menjadi hambatan dalam pengembangan obat dengan bioavailabilitas optimal. Peneliti perlu mendefinisikan ruang lingkup penelitian secara spesifik, termasuk kriteria untuk mengevaluasi teknik-teknik inovatif seperti HME, pelarut eutektik, dan pendekatan berbasis nanoteknologi. Langkah ini penting untuk memastikan bahwa penelitian tetap terarah dan relevan dengan pertanyaan penelitian yang diajukan. Tujuan yang dirumuskan, seperti mengidentifikasi metode paling efektif dan mengevaluasi potensi penerapan teknologi baru, akan menjadi dasar untuk keseluruhan proses penelitian.

Setelah tujuan penelitian ditetapkan, tahap berikutnya adalah pengumpulan literatur. Proses ini melibatkan pencarian sumber-sumber yang relevan dari basis data akademik seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan mencakup istilah seperti "kelarutan bahan farmasi aktif," "ekstrusi lelehan panas," "pelarut eutektik," dan "nanoteknologi farmasi." Peneliti harus menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas untuk memastikan hanya literatur yang relevan dan berkualitas tinggi yang disertakan. Misalnya, artikel yang diterbitkan dalam lima hingga sepuluh tahun terakhir dengan fokus pada inovasi teknologi farmasi menjadi prioritas. Peneliti juga harus memperhatikan berbagai jenis publikasi, seperti artikel penelitian, tinjauan sistematis, dan laporan eksperimen, untuk mendapatkan pandangan yang komprehensif. Tahap berikutnya adalah analisis kritis terhadap literatur yang dikumpulkan. Setiap studi dievaluasi untuk menilai validitas metodologi, hasil yang diperoleh, dan relevansi terhadap tujuan penelitian. Misalnya, dalam penelitian tentang ekstrusi lelehan panas, penting untuk mengevaluasi bagaimana teknik ini digunakan untuk meningkatkan kelarutan API dengan membentuk dispersi padat. Demikian pula, studi tentang pelarut eutektik perlu dianalisis dari perspektif efikasi, stabilitas, dan potensi penerapannya dalam formulasi farmasi. Analisis ini membantu mengidentifikasi kekuatan dan kelemahan masing-masing pendekatan serta potensi untuk kombinasi teknik yang dapat memberikan hasil optimal.

Sintesis informasi dari berbagai sumber adalah langkah kunci dalam penelitian literatur. Peneliti harus mengintegrasikan temuan-temuan yang relevan untuk memberikan gambaran yang menyeluruh tentang kemajuan teknologi dan metode yang ada. Sebagai contoh, HME dikenal karena fleksibilitas dan hemat biaya, sedangkan pelarut eutektik menunjukkan efikasi tinggi dalam meningkatkan kelarutan API tertentu. Sintesis ini memungkinkan identifikasi tren utama dalam pengembangan formulasi farmasi, seperti

meningkatnya penggunaan pembelajaran mesin untuk memprediksi kelarutan atau adopsi nanoteknologi untuk desain obat yang lebih presisi. Dalam tahap ini, peneliti juga harus mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan yang dapat menjadi peluang untuk penelitian lebih lanjut. Pelaporan hasil merupakan tahap akhir dari penelitian literatur. Temuan harus disusun dalam format yang sistematis dan terorganisir, mencakup ulasan teknik-teknik peningkatan kelarutan API, evaluasi komparatif, serta implikasi praktis dari setiap pendekatan. Laporan ini harus mencakup diskusi mendalam tentang manfaat dan tantangan masing-masing metode, termasuk aplikasi teknologi dalam formulasi obat dengan kelarutan rendah. Misalnya, laporan dapat membahas bagaimana HME memungkinkan pembuatan bentuk sediaan yang lebih stabil dan efisien, serta bagaimana pelarut eutektik dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam bentuk oral cair. Peneliti juga harus menyampaikan rekomendasi untuk praktik terbaik berdasarkan hasil analisis dan sintesis. Melalui tahapan penelitian literatur ini, peneliti dapat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pemahaman teknik peningkatan kelarutan API. Proses yang sistematis memungkinkan identifikasi solusi inovatif yang dapat mengatasi tantangan formulasi farmasi, mendukung pengembangan obat yang lebih efektif, dan pada akhirnya meningkatkan hasil klinis bagi pasien. Pendekatan ini juga membuka peluang untuk eksplorasi lebih lanjut terhadap teknologi baru yang dapat diterapkan dalam pengembangan farmasi modern.

HASIL DAN PEMBAHASAN

No	Judul Penelitian	Fokus Penelitian	Perbedaan dengan Penelitian Tinjauan Sistematis
1	Menggunakan Ekstrusi Panas Metode Biaya Meningkatkan Kelarutan API yang Tidak Larut dalam Air	Fokus pada ekstrusi lelehan panas (HME) sebagai metode tunggal untuk meningkatkan kelarutan AP	Penelitian ini hanya membahas HME sebagai teknik spesifik, sedangkan tinjauan sistematis mencakup berbagai teknik dan strategi peningkatan kelarutan API secara luas.
2	Formulasi dan Evaluasi Mata Tafluprost Larutan	Pengembangan larutan mata dengan tafluprost sebagai API	Penelitian ini spesifik pada formulasi larutan mata berbasis tafluprost, sedangkan tinjauan sistematis berfokus pada berbagai pendekatan untuk meningkatkan kelarutan API dalam formulasi obat
3	Pembuatan Nanopartikel Apigenin dan Studi Aktivitas Anti-Inflamasi dan Anti-Tumor Secara In Vitro	Pengembangan nanopartikel untuk apigenin dengan studi aktivitas anti-inflamasi dan anti-tumor	Penelitian ini berfokus pada satu senyawa (apigenin) dan aplikasinya, sementara tinjauan sistematis mencakup berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan API tanpa membatasi aplikasi spesifik.
4	Pengembangan Teknik Peningkatan Kelarutan Obat yang Sulit Larut dalam	Tinjauan khusus pada peningkatan kelarutan obat dalam kategori BCS II dan IV	Meskipun sama-sama berupa tinjauan, penelitian ini hanya terbatas pada kategori BCS II dan IV, sedangkan

	Air (BCS II dan IV): Studi Tinjauan		tinjauan sistematis mencakup API dari berbagai kategori kelarutan.
5	Meningkatkan Kelarutan Bahan Farmasi Aktif Menggunakan Pelarut Eutektik Dalam untuk Mengembangkan Formulasi Oral Cair	Aplikasi pelarut eutektik untuk formulasi oral cair	Fokus pada satu teknik (pelarut eutektik) untuk formulasi cair, sedangkan tinjauan sistematis mencakup banyak teknik, termasuk namun tidak terbatas pada pelarut eutektik.
6	Mengungkap Peningkatan Kelarutan Bahan Farmasi Aktif melalui Pembentukan Campuran Eutektik: Studi Parameter	Studi parameter dalam pembentukan campuran eutektik	Studi ini fokus pada aspek teknis pembentukan campuran eutektik, sedangkan tinjauan sistematis mencakup evaluasi menyeluruh berbagai metode peningkatan kelarutan API.
7	Prediksi Kelarutan Bahan Farmasi Aktif dalam Pelarut Tunggal dan Campurannya — Pemindaian Pelarut	Prediksi kelarutan API menggunakan teknik pemindaian pelarut	Fokus penelitian ini pada prediksi kelarutan dengan pendekatan komputasi, sedangkan tinjauan sistematis mengevaluasi metode praktis untuk formulasi API.
8	Furosemida/Obat Antiinflamasi Non-Steroid—Padatan Farmasi: Peluang Baru dalam Formulasi Obat	Pengembangan padatan farmasi berbasis furosemida dan NSAID	Penelitian ini spesifik pada aplikasi padatan farmasi untuk dua jenis API, sementara tinjauan sistematis mengevaluasi teknik untuk berbagai jenis API.
9	Kristalisasi bahan farmasi aktif (API) yang dibantu pervaporasi	Teknik kristalisasi API menggunakan bantuan pervaporasi	Fokus penelitian ini hanya pada satu teknik kristalisasi, sedangkan tinjauan sistematis mencakup berbagai strategi lain untuk meningkatkan kelarutan API.
10	Eksplorasi Hiperruang Kelarutan Bahan Farmasi Aktif Terpilih dalam Pelarut Eutektik Dalam Berbasis Kolin dan Betain: Pemodelan Pembelajaran Mesin dan Validasi Eksperimental	Eksplorasi pelarut eutektik berbasis kolin dan betain menggunakan pembelajaran mesin	Penelitian ini terbatas pada penggunaan pelarut eutektik tertentu dan pendekatan komputasi, sedangkan tinjauan sistematis mencakup berbagai teknik inovatif secara menyeluruh.

11	Kerangka Kerja Bertahap untuk Pengembangan Sistematis Nanopartikel Lipid	Prediksi API pengembangan pemisah padat-cair	kelarutan untuk sistem	Penelitian ini berfokus pada model prediksi kelarutan, sedangkan tinjauan sistematis lebih menitikberatkan pada evaluasi metode yang telah digunakan dalam formulasi farmasi.
12	Teknik Peningkatan Kelarutan: Studi Komparatif	Studi teknik kelarutan	komparatif peningkatan	Meskipun serupa dalam mengevaluasi teknik, tinjauan sistematis memiliki cakupan lebih luas dengan analisis tren, potensi teknologi baru, dan pendekatan inovatif yang belum banyak dieksplorasi.

1) Teknik dan strategi inovatif yang telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan bahan farmasi aktif (API), termasuk penerapan ekstrusi leleh panas (HME), guna mengatasi tantangan formulasi obat dengan kelarutan rendah dalam air;

Teknik dan strategi inovatif untuk meningkatkan kelarutan bahan farmasi aktif (API) terus berkembang seiring dengan tantangan dalam formulasi obat modern. Kelarutan rendah API dalam air sering kali menjadi hambatan utama dalam mencapai efikasi terapi yang optimal. Berbagai pendekatan telah diterapkan untuk mengatasi masalah ini, termasuk penggunaan teknologi canggih seperti ekstrusi leleh panas (hot-melt extrusion, HME), pengembangan nanopartikel, pembentukan campuran eutektik, dan kristalisasi API yang disesuaikan. Ekstrusi leleh panas (HME) merupakan salah satu metode yang efektif dan hemat biaya untuk meningkatkan kelarutan API yang tidak larut dalam air. Proses HME memanfaatkan panas dan tekanan untuk mencampurkan API dengan pembawa polimerik, menghasilkan dispersi padat di mana API didistribusikan secara amorf dalam matriks polimer. Teknik ini tidak hanya meningkatkan kelarutan API tetapi juga meningkatkan stabilitas fisik dan kimia obat. HME telah berhasil diterapkan pada berbagai jenis API, terutama yang termasuk dalam kategori Biopharmaceutical Classification System (BCS) II dan IV, yang memiliki kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi atau rendah. Keuntungan utama HME meliputi efisiensi proses, kompatibilitas dengan produksi skala besar, dan kemampuan menciptakan formulasi obat yang stabil.

Pendekatan nanopartikel menjadi strategi lain yang banyak diminati dalam meningkatkan kelarutan API. Teknologi ini memanfaatkan ukuran partikel yang sangat kecil, biasanya di bawah 100 nanometer, untuk meningkatkan luas permukaan API yang bersentuhan dengan cairan tubuh. Nanopartikel juga memungkinkan penetrasi lebih baik ke dalam membran biologis, meningkatkan bioavailabilitas API yang sulit larut. Pembuatan nanopartikel API biasanya melibatkan metode seperti pengendapan dengan pelarut atau teknologi jet milling. Selain meningkatkan kelarutan, nanopartikel juga dapat disesuaikan dengan target spesifik, misalnya dengan melapisi partikel menggunakan bahan polimer atau lipid untuk melepaskan obat secara terkontrol di lokasi tertentu. Pembentukan campuran eutektik juga menjadi solusi inovatif untuk meningkatkan kelarutan API. Campuran eutektik dibuat dengan mengkombinasikan API dengan senyawa pendamping, seperti pelarut eutektik dalam (deep eutectic solvents, DES), yang dapat menurunkan titik leleh sistem dan meningkatkan kelarutan API dalam media cair. DES biasanya berbasis pada bahan-bahan ramah lingkungan seperti kolin klorida atau betain. Sistem eutektik mampu menghasilkan kelarutan API yang lebih baik dibandingkan pelarut konvensional, serta menawarkan fleksibilitas dalam formulasi berbagai bentuk sediaan, mulai dari cairan oral

hingga injeksi.

Kristalisasi API menjadi teknik yang terus dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan. Teknologi kristalisasi modern seperti kristalisasi berbantuan pervaporasi memanfaatkan kontrol parameter termodinamika dan kinetika untuk menghasilkan bentuk kristal API dengan sifat kelarutan yang lebih baik. Kristal API dengan struktur tertentu, seperti polimorf yang lebih larut atau kristal dengan ukuran yang sangat kecil, mampu mempercepat disolusi API dalam cairan biologis. Selain itu, teknik ini juga memungkinkan produksi API yang lebih stabil selama penyimpanan, sehingga meningkatkan kualitas formulasi obat secara keseluruhan. Prediksi kelarutan API menggunakan pemodelan komputasi juga semakin berkembang, memberikan panduan yang lebih tepat dalam desain formulasi obat. Pemodelan komputasi memanfaatkan data sifat fisiko-kimia API dan interaksinya dengan pelarut atau pembawa untuk memprediksi kelarutan secara akurat. Alat ini membantu ilmuwan farmasi memilih metode peningkatan kelarutan yang paling cocok untuk API tertentu sebelum melakukan eksperimen laboratorium. Teknologi ini tidak hanya menghemat waktu dan biaya penelitian tetapi juga mempercepat proses pengembangan obat hingga tahap komersialisasi.

Integrasi berbagai teknik ini mencerminkan pendekatan multidisiplin dalam menyelesaikan tantangan kelarutan API. Kombinasi teknik, misalnya, memadukan nanopartikel dengan pelarut eutektik atau menggunakan HME untuk menghasilkan sistem penghantaran berbasis dispersi padat yang mengandung nanopartikel, menawarkan hasil yang lebih optimal. Sinergi antar metode juga memberikan fleksibilitas dalam mengembangkan formulasi untuk berbagai jenis obat, baik oral, injeksi, maupun topikal. Strategi-strategi ini tidak hanya memperbaiki kelarutan API tetapi juga memberikan nilai tambah bagi pasien. Formulasi obat dengan kelarutan tinggi memastikan absorpsi yang lebih cepat dan efisien di dalam tubuh, mengurangi dosis yang dibutuhkan, dan mengurangi efek samping yang mungkin muncul akibat konsentrasi obat yang berlebih. Hal ini sangat penting untuk API yang digunakan dalam terapi penyakit serius seperti kanker, di mana kelarutan dan bioavailabilitas yang tinggi menjadi faktor penentu keberhasilan terapi.

Perkembangan dalam teknologi formulasi juga memberikan manfaat bagi industri farmasi. Efisiensi dalam metode seperti HME atau penggunaan nanopartikel membantu menurunkan biaya produksi sekaligus mempercepat proses registrasi obat baru. Dengan meningkatnya fokus pada pengembangan obat-obatan berbasis teknologi tinggi, investasi pada teknik peningkatan kelarutan API menjadi bagian integral dalam strategi penelitian dan pengembangan (R&D) perusahaan farmasi global. Meskipun berbagai teknik ini menawarkan banyak keuntungan, tantangan tetap ada dalam penerapannya. Proses HME, misalnya, memerlukan kontrol suhu yang presisi untuk mencegah degradasi termal API selama proses pencampuran. Teknik nanopartikel membutuhkan stabilisasi tambahan untuk mencegah agregasi partikel selama penyimpanan atau aplikasi. Pembentukan campuran eutektik memerlukan pemahaman mendalam tentang interaksi molekuler antara API dan senyawa pendamping untuk mencapai hasil optimal. Kristalisasi berbantuan pervaporasi mungkin memerlukan infrastruktur khusus yang tidak selalu tersedia di semua laboratorium farmasi.

Untuk mengatasi tantangan tersebut, penelitian lebih lanjut terus dilakukan untuk menyempurnakan teknik dan strategi yang ada. Pendekatan berbasis pembelajaran mesin dan kecerdasan buatan digunakan untuk mengoptimalkan parameter proses HME atau prediksi perilaku pelarut eutektik. Penelitian tentang bahan pembawa baru, seperti polimer biodegradabel atau lipid inovatif, juga memberikan peluang baru untuk meningkatkan

kelarutan API secara efisien. Teknologi terbaru ini diharapkan dapat mengatasi keterbatasan teknik konvensional sekaligus menciptakan solusi formulasi yang lebih fleksibel. Penerapan teknologi peningkatan kelarutan API tidak hanya menjadi solusi teknis tetapi juga memiliki dampak signifikan pada aksesibilitas obat. Dengan meningkatnya efikasi formulasi, dosis obat yang lebih kecil dapat digunakan untuk mencapai efek terapeutik yang sama, menurunkan biaya produksi, dan pada akhirnya membuat obat lebih terjangkau bagi masyarakat luas. Dampak ini sangat penting di negara berkembang, di mana akses terhadap obat-obatan bermutu tinggi sering kali menjadi tantangan utama dalam pelayanan kesehatan. Teknik-teknik inovatif dalam peningkatan kelarutan API mencerminkan evolusi signifikan dalam bidang farmasi modern. Dari HME hingga nanopartikel, setiap metode memberikan kontribusi unik terhadap pengembangan obat-obatan yang lebih efektif dan aman. Kombinasi strategi ini memberikan fleksibilitas untuk menangani berbagai jenis API, menciptakan formulasi obat yang lebih adaptif terhadap kebutuhan pasien. Dalam menghadapi tantangan kelarutan, inovasi terus menjadi kunci dalam menciptakan solusi farmasi yang relevan dan berdaya saing tinggi.

2) Keunggulan, tantangan, serta potensi adaptasi teknologi ekstrusi leleh panas (HME) dalam pengembangan formulasi farmasi yang efektif, stabil, dan berkelanjutan untuk meningkatkan ketersediaan hayati API.

Teknologi ekstrusi leleh panas (hot-melt extrusion, HME) telah menjadi inovasi penting dalam pengembangan formulasi farmasi modern. Keunggulan utamanya terletak pada kemampuannya menghasilkan dispersi padat yang stabil secara fisik dan kimia, sehingga secara signifikan meningkatkan kelarutan bahan farmasi aktif (API) dengan kelarutan rendah dalam air. HME memungkinkan API didistribusikan secara amorf dalam matriks polimerik, sehingga memperluas luas permukaan kontak API dengan cairan tubuh, meningkatkan laju disolusi, dan pada akhirnya meningkatkan ketersediaan hayati. Keunggulan ini membuat HME menjadi metode pilihan dalam pengembangan obat-obatan yang memerlukan kelarutan tinggi untuk mencapai efikasi terapeutik. HME mendukung efisiensi proses produksi formulasi farmasi. Prosesnya berlangsung secara kontinu tanpa memerlukan pelarut organik, yang tidak hanya mengurangi risiko toksisitas residu tetapi juga menjadikannya metode yang lebih ramah lingkungan. Proses kontinu ini juga memungkinkan integrasi langsung dengan tahapan produksi lain, seperti granulasasi atau pencetakan tablet, sehingga mempercepat waktu produksi. Teknologi HME kompatibel dengan skala produksi besar, memberikan keuntungan ekonomi bagi industri farmasi yang berupaya meningkatkan efisiensi biaya sambil mempertahankan kualitas produk.

Keunggulan HME terletak pada fleksibilitasnya dalam menangani berbagai jenis bahan pembawa dan API. Polimer yang digunakan dalam HME, seperti polietilen glikol (PEG) atau polivinilpirolidon (PVP), dapat dimodifikasi untuk menciptakan sifat pelepasan obat yang diinginkan, seperti pelepasan segera atau terkendali. Teknologi ini juga memungkinkan kombinasi API dengan bahan pembantu lain, seperti surfaktan, untuk lebih meningkatkan stabilitas dan efikasi formulasi. Formulasi yang dihasilkan dapat dirancang untuk berbagai rute administrasi, termasuk oral, transdermal, dan injeksi, sehingga memperluas jangkauan aplikasinya. HME memberikan solusi untuk API yang rentan terhadap degradasi oksidatif atau hidrofilik. Proses tanpa pelarut dalam lingkungan tertutup melindungi API dari paparan kelembapan atau oksigen, sehingga meningkatkan stabilitas jangka panjang produk farmasi. Teknologi ini juga dapat diterapkan pada API yang bersifat sensitif terhadap cahaya atau panas dengan menyesuaikan parameter suhu ekstrusi dan memilih bahan pembawa yang kompatibel. Meskipun memiliki banyak keunggulan, HME

tidak luput dari tantangan teknis dan praktis. Parameter proses seperti suhu dan tekanan harus dikontrol dengan presisi untuk mencegah degradasi termal API. Pengaturan ini menjadi tantangan khusus untuk API yang memiliki titik leleh rendah atau stabilitas termal yang terbatas. Kebutuhan akan peralatan khusus, seperti ekstruder berulir ganda, juga meningkatkan investasi awal yang diperlukan, yang dapat menjadi kendala bagi laboratorium farmasi kecil atau startup.

Pilihan bahan pembawa dalam HME sering kali terbatas pada polimer tertentu yang memiliki kompatibilitas termal dan kimia dengan API. Bahan pembawa yang tidak kompatibel dapat menyebabkan fase pemisahan atau distribusi API yang tidak merata dalam matriks polimer, mengurangi efisiensi formulasi. Selain itu, sifat amorf dari dispersi padat yang dihasilkan oleh HME memiliki risiko kristalisasi ulang selama penyimpanan, yang dapat menurunkan kelarutan dan ketersediaan hayati API. Adaptasi teknologi HME memerlukan pendekatan inovatif untuk mengatasi tantangan tersebut. Penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan bahan pembawa baru yang lebih fleksibel secara termal dan memiliki kompatibilitas kimia yang lebih luas. Polimer berbasis lipid atau campuran polimer kompleks menjadi fokus utama, memberikan peluang untuk menciptakan formulasi dengan stabilitas jangka panjang yang lebih baik. Pendekatan ini juga dapat mengurangi risiko kristalisasi ulang, memastikan kelarutan API tetap optimal sepanjang umur simpan produk.

Inovasi dalam desain ekstruder menjadi area lain yang menjanjikan untuk meningkatkan efisiensi HME. Ekstruder dengan kontrol suhu zona yang lebih presisi atau dilengkapi dengan sistem pendinginan internal dapat digunakan untuk memproses API dengan stabilitas termal rendah. Teknologi ini memungkinkan pengolahan bahan farmasi pada suhu yang lebih rendah, meminimalkan risiko degradasi API selama proses ekstrusi. Ekstruder modern juga dilengkapi dengan sensor real-time untuk memantau parameter proses, memberikan data yang akurat untuk memastikan kualitas formulasi. Potensi adaptasi HME melibatkan penggabungan teknologi ini dengan teknik lain untuk menciptakan formulasi farmasi yang lebih kompleks dan efisien. Kombinasi HME dengan teknologi nanopartikel, misalnya, dapat menghasilkan sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkendali yang lebih baik. Dispersi padat yang dihasilkan oleh HME dapat digunakan sebagai bahan dasar untuk pembuatan nanopartikel atau mikropartikel, menciptakan formulasi dengan sifat biofarmasi yang unggul. Kombinasi ini juga memberikan fleksibilitas dalam merancang formulasi untuk target spesifik, seperti penghantaran obat ke organ tertentu.

HME memiliki potensi besar untuk mendukung prinsip keberlanjutan dalam industri farmasi. Proses tanpa pelarut mengurangi limbah kimia dan dampak lingkungan, sementara efisiensi energi dalam proses kontinu mengurangi konsumsi sumber daya. Inovasi dalam bahan pembawa berbasis biodegradable atau polimer daur ulang memberikan peluang untuk menciptakan formulasi yang ramah lingkungan. Pendekatan ini sejalan dengan tren global menuju produksi farmasi yang lebih berkelanjutan dan bertanggung jawab secara ekologi. Keberhasilan HME dalam meningkatkan ketersediaan hayati API menciptakan dampak positif bagi pasien. Formulasi dengan kelarutan tinggi memungkinkan dosis obat yang lebih kecil untuk mencapai efek terapeutik yang sama, mengurangi risiko efek samping dan meningkatkan kenyamanan penggunaan. Keuntungan ini sangat penting untuk terapi jangka panjang atau penyakit kronis, di mana keberlanjutan dan efisiensi pengobatan menjadi prioritas utama.

HME memberikan manfaat strategis bagi industri farmasi dari perspektif bisnis.

Teknologi ini memungkinkan pengembangan produk baru yang lebih cepat dengan siklus produksi yang lebih singkat, mempercepat waktu pemasaran. Efisiensi biaya yang dihasilkan oleh HME memberikan peluang untuk menurunkan harga produk farmasi, membuatnya lebih terjangkau bagi masyarakat luas. Keunggulan kompetitif ini menjadi faktor penting dalam pasar farmasi yang semakin kompetitif. Penelitian lebih lanjut tentang HME akan terus membuka peluang baru untuk adaptasi teknologi ini dalam pengembangan farmasi. Integrasi dengan teknologi digital, seperti kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin, dapat digunakan untuk mengoptimalkan desain formulasi dan parameter proses secara lebih efisien. Pendekatan berbasis data ini memberikan wawasan mendalam tentang sifat API dan interaksinya dengan bahan pembawa, memungkinkan formulasi yang lebih presisi dan personalisasi dalam terapi obat. Teknologi HME mencerminkan evolusi signifikan dalam pendekatan formulasi farmasi. Keunggulan dalam meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan efisiensi membuatnya menjadi solusi yang relevan untuk tantangan modern dalam pengembangan farmasi. Dengan mengatasi tantangan teknis dan memperluas adaptasi teknologi, HME akan terus memainkan peran kunci dalam menciptakan formulasi farmasi yang efektif, stabil, dan berkelanjutan, memberikan manfaat tidak hanya bagi industri farmasi tetapi juga bagi kesehatan masyarakat secara keseluruhan.

KESIMPULAN

Teknologi ekstrusi leleh panas (HME) telah membuktikan diri sebagai metode inovatif yang unggul dalam meningkatkan kelarutan bahan farmasi aktif (API) dengan kelarutan rendah dalam air. Keunggulan teknologi ini meliputi kemampuan menghasilkan dispersi padat yang stabil, efisiensi proses yang ramah lingkungan, serta fleksibilitas dalam pemilihan bahan pembawa dan pengembangan berbagai jenis formulasi farmasi. HME juga mendukung penghematan biaya produksi sekaligus menghasilkan produk farmasi yang aman, efektif, dan memiliki bioavailabilitas tinggi. Keunggulan ini menjadikannya sebagai solusi andal dalam menghadapi tantangan formulasi API dengan sifat fisikokimia yang kompleks. Tantangan utama dalam penerapan HME, seperti risiko degradasi termal API dan keterbatasan bahan pembawa, mendorong kebutuhan akan inovasi berkelanjutan. Pengembangan bahan pembawa baru, desain ekstruder yang lebih presisi, serta integrasi dengan teknologi modern seperti nanopartikel dan kecerdasan buatan menjadi langkah penting untuk mengatasi kendala ini. Dengan pendekatan inovatif, HME dapat lebih dioptimalkan untuk menghasilkan formulasi farmasi yang tidak hanya stabil secara fisik dan kimia tetapi juga mampu memenuhi kebutuhan terapi yang semakin kompleks dan spesifik. Potensi adaptasi HME untuk menciptakan formulasi farmasi yang berkelanjutan memberikan peluang strategis bagi industri farmasi dan manfaat besar bagi pasien. Teknologi ini tidak hanya mendukung produksi farmasi yang lebih ramah lingkungan tetapi juga meningkatkan aksesibilitas obat melalui efisiensi biaya. Dengan terus mengembangkan teknologi dan pendekatan yang lebih inovatif, HME diproyeksikan menjadi metode utama dalam formulasi farmasi masa depan, memberikan kontribusi signifikan pada peningkatan kualitas pengobatan dan kesehatan global.

DAFTAR PUSTAKA

- Acebedo-Martínez FJ, Alarcón-Payer C, Rodríguez-Domingo L, Domínguez-Martín A, Gómez-Morales J, Choquesillo-Lazarte D. Furosemide/non-steroidal anti-inflammatory drug–drug pharmaceutical solids: Novel opportunities in drug formulation. *Crystals* (Basel). 1 November 2021;11(11).
- Basso J, Mendes M, Cova T, Sousa J, Pais A, Fortuna A, dkk. A Stepwise Framework for the

- Systematic Development of Lipid Nanoparticles. *Biomolecules*. 1 Februari 2022;12(2).
- Cysewski P, Jeliński T, Przybyłek M. Exploration of the Solubility Hyperspace of Selected Active Pharmaceutical Ingredients in Choline- and Betaine-Based Deep Eutectic Solvents: Machine Learning Modeling and Experimental Validation. *Molecules*. 1 Oktober 2024;29(20).
- Kumari Gupta S, Kumar Gupta R, Kumar Pandey N, Singh SK, Kumar B. Solubility Enhancement Techniques: A Comparative Study. *IJRAR1BFP012 International Journal of Research and Analytical Reviews* [Internet]. 2018; Tersedia pada: www.ijrar.org
- Moodley K, Rarey J, Ramjugernath D. Model evaluation for the prediction of solubility of active pharmaceutical ingredients (APIs) to guide solid–liquid separator design. *Asian J Pharm Sci*. 1 Mei 2018;13(3):265–78.
- Nasrallah S, Alhadid A, Minceva M. Revealing the Solubility Enhancement of Active Pharmaceutical Ingredients through Eutectic Mixtures Formation: A Parameter Study. *Cryst Growth Des*. 7 Agustus 2024;24(15):6364–72.
- Pascual-Fernández L, Bergua F, Artal M, Lafuente C, Giner B. Enhancing the Solubility of Active Pharmaceutical Ingredients using Deep Eutectic Solvents to Develop Liquid Oral Formulations [Internet]. 2022. Tersedia pada <https://www.researchsquare.com/article/rs-1824852/v1>
- Ross SA, Sadeque Hossain Mithu M, Douroumis D, Asia B. Employing Hot Melt Extrusions As A Cost Effective Method of Increasing Solubility of Water Insoluble API's Custom pharma services [Internet]. 2019. Tersedia pada: <https://www.researchgate.net/publication/335172181>
- Schmitz C, Hussain MN, Meers T, Xie Z, Zhu L, Van Gerven T, dkk. Pervaporation-assisted crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Advanced Membranes*. 1 Januari 2023;3.
- Sheikholeslamzadeh E, Rohani S. Prediction of Solubility of Active Pharmaceutical Ingredients in Single Solvents and Their Mixtures — Solvent Screening. Dalam: *Recent Advances in Thermo and Fluid Dynamics*. InTech; 2015.
- Tarun kumar PV, Anil Kumar A, Srinivas Rao N. FORMULATION AND EVALUATION OF TAFLUPROST OPHTHALMIC SOLUTION. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 15 Oktober 2019;9(5-s):18–24.
- Wang W, Li Y, Wang H, Zhao X. The Preparation of Apigenin Nanoparticles and the Study of Their Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Activities In Vitro. *Separations*. 1 Januari 2023;10(1).