ADIKARYA PRATAMA
GLOBALINDO

EDITOR:
apt. Arista Wahyu Ningsih, S.Farm., M.Si.

FITOFARMASI

PENULIS

apt. Arista Wahyu Ningsih, S.Farm., M.Si.
Ivan Charles S.Klau, S.Farm., M.Farm.
apt. Agustinus Alfred Seran, S.Farm., M.Farm.
Julia Megawati Djamal, S.Farm., M.Farm.
Mustika Endah Pratiwi, S.Farm., M.Farm.
apt. Yani Ambari.,S.Farm., M.Farm.
apt. Dewi Rahmawati, S.Farm., M.Farm.
apt. Marthy Meliana Ariyanti Jalmav, S.Farm., M.Farm.
apt. Shinta Mayasari, M.Farm, Klin.
apt. Yunita Dyah Kusumaningrum, S.Farm., M.Farm, Klin.
apt. Melia Eka Rosita, M.Farm., M.Pharm. Sci.
apt. Bella Fevi Aristia, S.Farm., M.Farm.

FITOFARMASI

apt. Arista Wahyu Ningsih, S.Farm., M.Si.
Ivan Charles S.Klau, S.Farm., M.Farm.
apt. Agustinus Alfred Seran, S.Farm., M.Farm.
Julia Megawati Djamal, S.Farm., M.Farm.
Mustika Endah Pratiwi, S.Farm., M.Farm.
apt. Yani Ambari.,S.Farm., M.Farm.
apt. Dewi Rahmawati, S.Farm., M.Farm.
apt. Marthy Meliana Ariyanti Jalmav, S.Farm., M.Farm.
apt. Shinta Mayasari, M.Farm, Klin.
apt. Yunita Dyah Kusumaningrum, S.Farm., M.Farm, Klin.
apt. Melia Eka Rosita, M.Farm., M.Pharm. Sci.
apt. Bella Fevi Aristia, S.Farm., M.Farm.

ADIKARYA PRATAMA
GLOBALINDO

FITOFARMASI

Penulis:

apt. Arista Wahyu Ningsih, S.Farm., M.Si.
Ivan Charles S.Klau, S.Farm., M.Farm.
apt. Agustinus Alfred Seran, S.Farm., M.Farm.
Julia Megawati Djamal, S.Farm., M.Farm.
Mustika Endah Pratiwi, S.Farm., M.Farm.
apt. Yani Ambari.,S.Farm., M.Farm.
apt. Dewi Rahmawati, S.Farm., M.Farm.
apt. Marthy Meliana Ariyanti Jalmav, S.Farm., M.Farm.
apt. Shinta Mayasari, M.Farm, Klin.
apt. Yunita Dyah Kusumaningrum, S.Farm., M.Farm, Klin.
apt. Melia Eka Rosita, M.Farm., M.Pharm. Sci.
apt. Bella Fevi Aristia, S.Farm., M.Farm.

ISBN: 978-623-09-7886-9
Tebal: viii + 230 hlm., 23 x 15.5 cm
Januari 2024

Editor: **apt. Arista Wahyu Ningsih, S.Farm., M.Si.**
Penata Letak: **Liska Rahmayana**
Penata Sampul: **Adiktiya Harahap**

Penerbit:
PT. ADIKARYA PRATAMA GLOBALINDO
Dusun Tegalsari RT 001/RW 004, Desa Jumoyo, Kec. Salam
Kabupaten Magelang, Provinsi Jawa Tengah
HP/WA: 08989999951, Email: apgpers@gmail.com
Website: www.adpraglobalindo.my.id

ANGGOTA IKAPI

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
Dilarang memperbanyak isi buku ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku. Tak lupa juga mengucapkan salawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW, karena berkat beliaulah kita dapat keluar dari kegelapan menuju jalan yang lebih terang.

Kami juga ingin mengucapkan terima kasih kepada semua orang yang telah membantu menyukseskan buku ini, mulai dari penulisan hingga pencetakan, termasuk instansi kami yang selalu mendukung pengembangan dosen, kolega kami, penerbit, dan banyak pihak lain yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu.

Buku yang berjudul 'Fitofarmasi' ini telah selesai kami buat secara semaksimal dan sebaik mungkin agar menjadi manfaat bagi pembaca yang membutuhkan informasi dan pengetahuan mengenai bagaimana pengembangan produk farmasi yang berbahan dasar dari bahan alam atau herbal.

Dalam buku ini, tertulis bagaimana prosedur pra formulasi, formulasi dan evaluasi pengembangan produk farmasi bahan alam dan juga bagaimana materi yang disajikan yang relevan dengan mata kuliah mengenai fitofarmasi yang menjadi alternatif pegangan bagi mahasiswa dan dosen yang menempuh studi tersebut.

Kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna dan masih mengandung banyak kesalahan dan kelalaian. Oleh karena itu, kami mohon agar para pembaca memberikan umpan balik dan rekomendasi terkait isi buku ini sehingga kami dapat terus meningkatkan standarnya.

Demikian buku ini kami buat, dengan harapan agar pembaca dapat memahami informasi dan juga mendapatkan wawasan mengenai pengembangan produk farmasi bahan alam serta dapat bermanfaat bagi masyarakat dalam arti luas. Terima kasih.

Sidoarjo, 29 November 2023

penulis

DAFTAR ISI

	Hal
BAB 1 Bahan Baku Obat Bahan Alam……..	1
BAB 2 Senyawa Marker……..	23
BAB 3 Kualitas Bahan Baku Obat Bahan Alam……..	39
BAB 4 Kulaitas Produk Obat Bahan Alam……..	55
BAB 5 Formulasi Umum Sediaan Bahan Alam…….	77
BAB 6 Formulasi Obat Bahan Alam Sediaan Likuida……..	96
BAB 7 Formulasi Obat Bahan Alam Sediaan Semisolida……..	118
BAB 8 Formulasi Obat Bahan Alam Sediaan Solida……..	131

BAB 9 Studi Pre Klinis Obat Bahan Alam..... 146

BAB 10 Studi Klinis Obat Bahan Alam..... 162

BAB 11 Pre Registrasi Obat Bahan Alam..... 177

BAB 12 Registrasi Obat Bahan Alam..... 191

BAB I
BAHAN BAKU OBAT BAHAN ALAM

1. PENDAHULUAN FITOFARMASI

Fitofarmasi mengacu pada bidang studi yang menggabungkan ilmu farmasi dengan penelitian tumbuhan, terutama tumbuhan obat. Fitofarmasi bertujuan untuk mengeksplorasi, mengidentifikasi, mengisolasi, dan memahami senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam tumbuhan, khususnya yang memiliki potensi farmakologis atau terapeutik. Senyawa-senyawa ini kemudian dapat digunakan dalam pengembangan obat-obatan alami, suplemen makanan, atau produk-produk kesehatan lainnya. Fitofarmasi bertujuan untuk mengeksplorasi, mengidentifikasi, mengisolasi, dan memahami senyawa-senyawa kimia yang terdapat dalam tumbuhan, khususnya yang memiliki potensi farmakologis atau terapeutik. Proses ini melibatkan langkah-langkah berikut:

1. **Mengeksplorasi:** Fitofarmasi dimulai dengan penelitian dan eksplorasi tumbuhan untuk mengidentifikasi spesies yang memiliki potensi sebagai sumber senyawa bioaktif. Ini melibatkan pencarian dan pengumpulan berbagai jenis tumbuhan obat yang digunakan dalam pengobatan tradisional dan tumbuhan lain yang belum dijelajahi.
2. **Mengidentifikasi**: Setelah tumbuhan yang menjanjikan telah diidentifikasi, penelitian lebih lanjut dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam tumbuhan tersebut. Ini dapat melibatkan analisis komponen kimia menggunakan berbagai teknik laboratorium.

3. **Mengisolasi**: Langkah berikutnya adalah mengisolasi senyawa-senyawa bioaktif dari tumbuhan. Ini dilakukan dengan teknik ekstraksi kimia yang sesuai. Hasil ekstraksi berupa senyawa aktif yang dapat digunakan dalam penelitian lebih lanjut.
4. **Memahami**: Setelah senyawa aktif berhasil diisolasi, langkah selanjutnya adalah memahami mekanisme kerja dan potensi farmakologis senyawa tersebut. Ini melibatkan uji biologi dan penelitian lebih lanjut tentang bagaimana senyawa tersebut dapat digunakan dalam pengobatan atau dalam pengembangan produk-produk kesehatan.

2. SEJARAH FITOFARMASI

Sejarah fitofarmasi adalah sejarah penggunaan tumbuhan dan produk tumbuhan dalam pengobatan dan perawatan kesehatan. Praktik ini telah ada selama ribuan tahun di berbagai budaya di seluruh dunia. Berikut adalah beberapa poin penting dalam sejarah fitofarmasi:

Peradaban kuno: Penggunaan tumbuhan dalam pengobatan telah tercatat dalam catatan-catatan sejarah peradaban kuno seperti Mesir Kuno, Tiongkok, India, Yunani, dan Roma. Tumbuhan seperti jamu tradisional Tiongkok dan Ayurveda India adalah contoh praktik-fitofarmasi yang kuno.

Yunani Kuno: Perkembangan fitofarmasi mencapai puncaknya pada masa Yunani Kuno. Tokoh-tokoh seperti Hippocrates dan Dioscorides membuat kontribusi besar dalam mengumpulkan pengetahuan tentang tumbuhan obat dan metode ekstraksi serta penggunaannya.

Pertengahan Abad Pertengahan: Selama Abad Pertengahan, pengetahuan tentang fitofarmasi dipertahankan oleh para sarjana Arab dan Eropa. Buku-buku seperti "Canon of Medicine" oleh Avicenna (Ibnu

Sina) dan "The Herbal" oleh John Gerard menjadi sumber utama pengetahuan tentang tumbuhan obat.

Periode Modern: Pada abad ke-19 dan awal abad ke-20, pemahaman ilmiah tentang fitofarmasi berkembang pesat. Isolasi zat aktif dari tumbuhan obat menjadi lebih umum, yang mengarah pada perkembangan obat-obatan seperti morfin, kinin, dan digitalis. Kini, berbagai obat modern masih berasal dari tumbuhan atau memiliki akar dalam penelitian fitofarmasi.

Pengembangan Obat Modern: Meskipun obat-obat modern sering kali disintesis secara kimia, fitofarmasi masih menjadi sumber inspirasi untuk pengembangan obat-obatan baru. Kandungan aktif dalam tumbuhan masih digunakan dalam pengobatan alamiah, dan penelitian terus dilakukan untuk mengeksplorasi potensi obat-obat baru yang berasal dari tumbuhan. Pengembangan obat modern adalah proses yang kompleks dan panjang yang melibatkan banyak tahapan, uji klinis, dan regulasi.

3. PERAN FITOFARMASI TERHADAP PENGEMBANGAN OBAT BAHAN ALAM

Fitofarmaka, atau yang dikenal juga sebagai obat herbal atau obat tradisional, memainkan peran penting dalam pengembangan obat berbahan alam.

Berikut beberapa peran fitofarmaka dalam pengembangan obat berbahan alam:

- **Sumber Bahan Aktif**: Tumbuhan, seperti tanaman obat, mengandung senyawa-senyawa aktif yang memiliki potensi farmakologis. Fitofarmaka digunakan sebagai sumber bahan aktif untuk mengembangkan obat-obatan alam. Bahan obat atau bahan

aktif dalam obat-obatan dapat berasal dari berbagai sumber, termasuk tumbuhan, hewan, mikroorganisme, dan senyawa kimia sintetis.

- **Penelitian dan Identifikasi Senyawa:** Ilmuwan dan peneliti mempelajari tanaman obat untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa kimia yang memiliki aktivitas farmakologis. Dengan memahami senyawa-senyawa ini, mereka dapat mengembangkan obat-obatan alam yang lebih efektif.
- **Pengembangan Formula:** Fitofarmaka digunakan sebagai dasar untuk merancang formula obat berbahan alam yang aman dan efektif. Ini mencakup pemilihan dosis yang tepat dan cara pengolahan yang benar.
- **Studi Farmakologi:** Fitofarmaka digunakan dalam penelitian farmakologi untuk memahami mekanisme kerja dan interaksi dengan tubuh manusia. Ini penting untuk memastikan keamanan dan efikasi obat-obatan berbahan alam.
- **Pengembangan Obat Tradisional:** Fitofarmaka digunakan dalam pengembangan obat tradisional yang digunakan dalam berbagai praktik pengobatan alternatif dan komplementer.
- **Peran dalam Pengobatan Penyakit:** Fitofarmaka dapat digunakan untuk mengembangkan obat berbahan alam untuk berbagai penyakit, termasuk penyakit menular, penyakit degeneratif, dan gangguan kesehatan lainnya.
- **Studi Klinis:** Fitofarmaka sering kali menjadi subjek penelitian klinis untuk menguji keefektifan dan keamanannya pada manusia.

4. BAHAN BAKU OBAT HERBAL PART I (SIMPLISIA)

Obat herbal semakin populer di seluruh dunia, terutama di negara-negara berkembang seperti di Afrika, Asia, dan Amerika Latin. Di sana, obat herbal digunakan sebagai pelengkap pengobatan primer yang mereka terima. Sementara itu, di negara maju, peningkatan penggunaan obat herbal disebabkan oleh usia harapan hidup yang lebih panjang, prevalensi penyakit kronik yang semakin meningkat, serta kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu seperti kanker (Sukandar E Y, 2006).

- **DEFINISI SIMPLISIA DAN PENGGOLONGANNYA**

Dalam kehidupan sehari-sehari, kita ketahui bahwa banyak masyarakat didunia ini sudah kenal bahwa sebagian dari tanaman ini adalah obat. Kita sering melihat bahwa

sebagian orang menggunakan tumbuhan sebagai bahan makanan, sedangkan dalam dunia kedokteran diketahui bahwa sebagian tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai obat. Sejalan dengan perkembangan teknologi, kita orang Indonesia khususnya Apoteker harus memiliki pemahaman yang lebih baik tentang jaringan yang terkandung dalam tanaman, terutama kesederhanaan obat. Simplisia adalah tumbuhan alam atau herbal yang belum diolah dan dikeringkan yang banyak digunakan sebagai bahan baku industri farmasi. Simplisia dapat berupa simplisia tumbuhan, simplisia hewan, dan simplisia pelican (mineral). Pengeringan sederhana bertujuan untuk mengurangi kadar air bahan. Pengeringan merupakan langkah terpenting dalam menjaga stabilitas sambungan

Dalam kehidupan sehari-sehari, kita ketahui bahwa banyak masyarakat didunia inisudah kenal bahwa sebagian dari tanaman ini adalah obat. Kita sering melihat bahwa sebagian orang menggunakan tumbuhan sebagai bahan makanan, sedangkan dalam duniakedokteran

diketahui bahwa sebagian tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai obat. Simplisia adalah tumbuhan alam atau herbal yang belum diolah dan dikeringkan yang banyak digunakan sebagai bahan baku industri farmasi. Simplisia dapat berupa simplisia tumbuhan, simplisia hewan, dan simplisia pelican (mineral).

Simplisia menurut (Departemen Kesehatan RI) merupakan bahan alami yangdimanfaatkan sebagai obat-obatan herbal/tradisional yang belum mengalami pengolahanapapun. Simplisia menurut (Farmakope Edisi II Tahun 2017) adalah bahan obat alamyang telah dikeringkan dan digunakan untuk pengobatan.

Penggolongan simplisia terbagi atas 3 jenis yaitu simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia mineral (pelikan).

- Simplisia Nabati

  Simplisa nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau yang dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya, atau zat-zat nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya.

  Simplisia nabati terdiri dari dua jenis, yaitu

  - Simplisia basah adalah tumbuhan segar yang belum dikeringkan,
  - Simplisia kering adalah tumbuhan yang telah dikeringkan, dan digunakan untuk pengobatan serta belum mengalami pengolahan . Suhu pengeringan tidak boleh lebihdari 60 , dan dapat dibentuk menjadi serbuk simplisia.

Gambar 1:

Simplisia nabati

- Simplisia Hewani

Simplisia hewani biasanya berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Contohnya adalah minyak ikan dan madu (Gunawan, 2010).

Gambar 2: Simplisia newani

- Simplisia Mineral/Pelikan

Simplisia ini berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau yang telah diolah dengan cara sederhana dan belum termasuk zat kimia murni .

Gambar 3: Simplisia mineral

- **MANFAAT SIMPLISIA DALAM PENGEMBANGAN OBAT HERBAL**

  Berbagai manfaat dalam pengembangan obat herbal, antara lain:

  1. Sumber Bahan Alam: Simplisia merupakan bahan dasar dalam pembuatan obat herbal. Dengan menggunakan simplisia, kita dapat memanfaatkan sumber daya alam yang melimpah untuk menghasilkan obat herbal yang berkualitas.
  2. Keanekaragaman Kandungan Aktif: Simplisia mengandung berbagai senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, tanin, dan lain-lain. Kandungan ini memiliki potensi untuk memberikan efek terapeutik pada tubuh manusia.
  3. Penggunaan Tradisional yang Terbukti: Beberapa simplisia telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan herbal selama berabad-abad. Penggunaan yang telah teruji ini dapat menjadi dasar untuk mengembangkan obat herbal modern yang aman dan efektif.
  4. Potensi Efek Samping yang Rendah: Dalam pengembangan obat herbal, simplisia cenderung memiliki potensi efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintetis. Hal ini karena bahan alami cenderung lebih mudah diuraikan oleh tubuh manusia.
  5. Dukungan Lingkungan: Pengembangan obat herbal berbasis simplisia juga dapat memberikan dampak positif bagi lingkungan. Penggunaan bahan alami dapat mengurangi ketergantungan pada bahan kimia sintetis yang dapat merusak lingkungan.

Dalam keseluruhan, penggunaan simplisia dalam pengembangan obat herbal memiliki banyak manfaat yang meliputi sumber bahan alam, keanekaragaman kandungan aktif, penggunaan tradisional yang terbukti, potensi efek samping yang rendah, dan dukungan terhadap lingkungan.

- **FAKTOR – FAKTOR PENENTU KUALITAS SIMPLISIA**

1. Bahan baku simplisia

Berdasarkan bahan bakunya, simplisia dapat diperoleh dari tanaman liar dan tanaman yang dibudidayakan. Jika simlisia diambil dari tanaman yang dibudidayakan maka keseragaman umur, masa panen, galur (asal,usul,garis keturunan) tanaman dapat dipantau. Sementara jika diambil dari tanaman liar maka banyak kendala dan variabilitas yang tidak bisa dikendalikan seperti asal tanaman, umur, dan tempat tumbuhan.

2. Proses pembuatan simplisia

Dalam proses pembuatan simplisia ada beberapa tahapan yang harus dilakukan. Tahapan tersebut meliputi :

a). Pengumpulan bahan baku

Kualitas bahan baku ditentukan oleh tahapan yang dilakukan dalam pengumpulan bahan baku tersebut. Salah satu tahapan yang berpersn dalam hal ini yaitu masa panen. Masa panen dilakukan sesuai dengan tanaman, yaitu sebagai berikut.

1. Biji

Pengambilan biji dapat dilakukan pada saat mulai mengeringnya buah atau sebelum semua nya pecah.

2. Buah

Pengambilan buah tergantung tujuan dan pemanfaatan kandungan aktifnya. Panen buah bisa dilakukan saat menjelang

masak (misalnya Piper ningrum), setelah benar-benar masak (misalnya adas), atau dengan cara melihat perubahan warna/bentuk dari buah yang bersangkutan (misalnya jeruk, papaya).

3. Bunga

- **PROSES PEMBUATAN SIMPLISIA**

  Dalam proses pembuatan simplisia di bagi dalam beberapa macam yaitu:

  1. Pengumpulan atau Pengelolaan Bahan Baku

     Kadar senyawa aktif dalam suatu simplisia berbeda-beda antara lain tergantung pada bagian tanaman yang digunakan, umur tanaman atau bagian tanaman pada saat panen, waktu panen, dan lingkungan tempat tumbuh. Waktu panen sangat erat hubunganya dengan pembentukan senyawa aktif di dalam bagian tanaman yang akan dipanen. Di samping waktu panen yang dikaitkan dengan umur, perlu diperhatikan pula saat panen dalam sehari (Agoes, 2007).

  2. Sortasi Basah

     Sortasi basah dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia. Misalnya pada simplisia yang dibuat dari akar suatu tanaman obat, bahan-bahan asing seperti tanah, kerikil, rumput, batang, daun, akar yang telah rusak serta pengotor-pengotor lainnya harus dibuang (Laksana, 2010).

  3. Pencucian

Setelah disortir bahan harus segera dicuci sampai bersih. Pencucian bertujuan untuk menghilangkan kotoran dan mengurangi mikroba-mikroba yang menempel pada bahan.

4. Perajangan

   Perajangan atau pengubahan bentuk bertujuan untuk memperluas permukaan sehingga lebih cepat kering tanpa pemanasan yang berlebih. Pengubahan bentuk dilakukan dengan menggunakan pisau tajam yang terbuat dari bahan steinles.

5. Pengeringan

   Pengeringan dapat dilakukan antara suhu 30^0-90^0 C. Pengeringan dilakukan untuk mengeluarkan atau menghilangkan air dari suatu bahan dengan menggunakan sinar matahari.

6. Sortasi kering

   Sortasi setelah pengeringan merupakan tahap akhir pembuatan simplisia. Tujuan sortasi untuk memisahkan benda-benda asing dan pengotor-pengotor lain yang masih ada dan tertinggal pada simplisia kering.

7. Pengepakan dan Penyimpanan

   Pengemasan dapat dilakukan terhadap simplisia yang sudah dikeringkan. Setelah bersih, simplisia dikemas dengan menggunakan bahan yang tidak beracun atau tidak bereaksi dengan bahan yang disimpan.

5. BAHAN BAKU OBAT HERBAL PART II (EKSTRAK)

Bahan baku obat herbal ekstrak dapat bervariasi tergantung pada jenis obat herbal yang ingin dibuat. Namun, beberapa bahan baku umum

yang digunakan dalam pembuatan ekstrak obat herbal antara lain daun, akar, bunga, buah, dan biji tanaman tertentu. Beberapa contoh tanaman yang sering digunakan sebagai bahan baku ekstrak obat herbal adalah kunyit, jahe, temulawak, sambiloto, dan lidah buaya.

- **DEFINISI EKSTRAK DAN PENGGOLONGANNYA**

Ekstrak merupakan suatu produk hasil pengambilan zat aktif melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut, yang mana pelarut yang digunakan diuapkan kembali sehingga zat aktif ekstrak menjadi pekat. Bentuk dari ekstrak yang dihasilkan dapat berupa ekstrak kental atau ekstrak kering tergantung jumlah pelarut yang diuapkan. (Marjoni, 2016).

Penggolongan ekstrak di bagi menjadi 3 macam yaitu (Marjoni, 2016) :

1) Ekstrak cair adalah ekstrak hasil penyarian bahan alam dan masih mengandung pelarut.
2) Ekstrak kental adalah ekstrak yang telah mengalami proses penguapan dan sudah tidak mengandung cairan pelarut lagi, tetapi konsistensinya tetap cair pada suhu kamar.
3) Ekstrak kering adalah ekstrak yang telah mengalami proses penguapan dan tidak lagi mengandung pelarut dan berbentuk padat (kering).

- **MACAM – MACAM METODE EKSTRAKSI DAN PERBEDAANYA**

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Hasil dari ekstraksi disebut ekstrak. Menurut Departemen Kesehatan RI

(2000) metode yang banyak digunakan untuk ekstraksi bahan alam. Macam-macam metode ekstraksi di bagi menjadi 2 macam yaitu:

1. **Metode ekstraksi cara dingin**

   Metode ini artinya tidak ada proses pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung, tujuannya untuk menghindari rusaknya senyawa yang dimaksud rusak karena pemanasanan. Jenis ekstraksi dingin adalah :

✓ Maserasi

Maserasi merupakan proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruangan. Prosedurnya dilakukan dengan merendam simplisia dalam pelarut yang sesuai dalam wadah tertutup. Pengadukan dilakukan untuk meningkatkan kecepatan ekstraksi. Kelemahan dari maserasi yaitu prosesnya membutuhkan waktu yang cukup lama. Beberapa senyawa juga tidak terekstraksi secara efisien jika kurang terlarut pada suhu kamar (27ºC). Ekstraksi secara maserasi dilakukan pada suhu kamar (27ºC), sehingga tidak menyebabkan degradasi metabolit yang tidak tahan panas.

Metode maserasi dapat dilakukan dengan modifikasi sebagai berikut :

- Modifikasi maserasi melingkar
- Modifikasi maserasi digesti
- Modifikasi Maserasi Melingkar Bertingkat
- Modifikasi remaserasi
- Modifikasi dengan mesin pengaduk (Sudjadi, 1988).

✓ Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Proses keberhasilan ekstraksi

dengan cara perkolasi dipengaruhi selektifitas pelarut, kecepatan alir pelarut dan suhunya, ukuran simplisia tidak boleh terlalu halus, karna dapat menyumbat pori-pori saringan perkolator.

2. Metode ekstraksi cara panas

Metoda ini pastinya melibatkan panas dalam prosesnya. Dengan adanya panas secara otomatis akan mempercepat proses penyarian dibandingkan cara dingin. Jenis jenis ekstraksi panas:

- Refluks

  Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya merupakan ekstraksi berkesinambungan. Bahan yang akan 8 diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu di panaskan sampai mendidih. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam.

- Soxhlet

  Metode ekstraksi soxhlet merupakan metode ekstraksi dengan prinsip pemanasan dan perendaman sampel. Hal itu menyebabkan terjadinya pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel. Dengan demikian, metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut ke dalam pelarut organik.

- Digesti

  Digesti merupakan maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperature ruangan (kamar), adalah secara umum dilakukan pada temperature 40-50ºC.

- Infusa

  Infusa merupakan ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98ºC) selama waktu tertentu (15-20 menit).

- Dekokta

Dekokta merupakan infusa pada waktu yang lebih lama (≥300ºC) dan temperatur sampai titik didih air.

- **MENJELASKAN KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN MASING – MASING METODE EKSTRAKSI**

1. **Metode ekstraksi dengan cara dingin**

   - **Maserasi**

Keuntungan metode maserasi adalah :

- Alat yang dipakai sederhana, hanya dibutuhkan bejana perendam.
- Biaya operasionalnya relatif rendah.
- Prosesnya relatif hemat penyari.
- Tanpa pemanasan.

Kerugian dari metode maserasi adalah :

- Proses penyarian tidak sempurna, karena zat aktifnya hanya mampu terekstraksi sebesar 50% saja.
- Prosesnya lama, butuh waktu beberapa hari.
- Penyarianya kurang sempurna (dapat terjadi kejenuhan cairan penyari sehingga kandungan kimia yang tersari terbatas).

   - **Perkolasi**

Keuntungan antara lain sebagai berikut :

- Tidak terjadi kejenuhan.
- Pengaliran meningkatkan difusi (dengan dialiri cairan penyari sehingga zat seperti terdorong untuk keluar dari sel).

Kerugian antara lain sebagai berikut :

- Cairan penyari lebih banyak.

- Resiko cemaran mikroba untuk penyari air karena dilakukan secara terbuka.

2. Metode ekstraksi dengan cara panas

Refluk

- Keuntungan yaitu digunakan untuk mengekstraksi sampel2 yang memiliki tekstur kasar.
- Kerugian yaitu butuh volume total pelarut yang besar dan sejumlah manipulasi operator.

Sokhlet

Keuntungan antara lain sebagai berikut :

- Cairan penyari yang diperlukan lebih sedikit dan secara langsung diperoleh hasil yang lebih pekat
- Serbuk simplisia disari oleh penyari yang murni sehingga dapat menyari zat aktif lebih banyak
- Penyari dapat diteruskan sesuai dengan keperluan tanpa menambah volume cairan penyari.

Kerugian antara lain sebagai berikut :

- Waktu yang dibutuhkan untuk ekstraksi cukup lama, sehingga kebutuhan energinya tinggi, dan bahan terekstraksi yang terakumulasi dalam labu mengalami beban panas dalam waktu yang cukup lama.
- Pemanasan berlebih terhadap kandungan kimia dalam serbuk, sehingga tidak cocok untuk zat kimia yang termolabil.
- Jumlah bahan terbatas (30-50 gram).
- Tidak bisa dengan penyari air (harus solvent organik), sebab titik didih air 100°C harus dengan pemanasan tinggi untuk menguapkannya.

- Memerlukan energi listrik.

- Digesti

  Keuntungan dari pemanasan antara lain sebagai berikut :

- Kekentalan pelarut brkurang, sehingga dapat mengakibatkan berkurangnya lapisan2 batas.
- Daya melarutkan cairan penyari akan meningkat.
- Koefisien difusi berbanding lurus dengan suhu absolut dan berbanding terbalik dengan kekentalan.

- Dekok

  Kelebihan dari metode ini antara lain:

  - Peralatan sederhana, mudah dipakai.
  - Biaya murah.
  - Dapat menyari simplisia dengan pelarut air dalam waktu singkat.

  Kelemahan dari metode ini:

  - Sari yang dihasilkan tidak stabil dan mudah tercemar oleh bakteri dan kapang.

SOAL PILIHAN GANDA

1. Suatu produk hasil pengambilan zat aktif melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut, yang mana pelarut yang digunakan diuapkan kembali sehingga zat aktif ekstrak menjadi pekat adalah……

A. Ekstraksi

B. Maserasi

C. Ekstrak

D. Pelarut

2. Proses penarikan senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan / bagian tumbuhan menggunakan pelarut yang sesuai adalah...
   A. Ekstrak
   B. Pengeringan
   C. Perajangan
   D. Ekstraksi
3. Dibawah ini yang termasuk ke dalam metode ekstraksi dingin, kecuali...
   A. Maserasi
   B. Remaserasi
   C. Sokhlet
   D. Perkolasi
4. Di bawah ini yang termasuk ekstraksi panas adalah…..
   1. Maserasi
   2. Perkolasi
   3. Soxhlet
   4. Infundasi
   5. Dekoktasi

   A. 1, 2, 3

B. 1, 3, 4
C. 3, 4, 5
D. 2, 3, 5

5. Cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi adalah
   A. Perkolasi
   B. Maserasi
   C. Dekoktasi
   D. Soxhlet
6. Yang tidak termasuk kedalam proses pembuatan simplisia adalah :....
   A. Pengumpulan bahan baku
   B. Sortasi basah
   C. Pencucian
   D. Pencampuran
7. Metode penyarian dengan menyari dalam air pada suhu temperatur terukur 96-98ºC) selama waktu tertentu (15-20 menit) adalah....
   A. Infudasi
   B. Dekoktasi
   C. Maserasi
   D. Soxhletasi
8. Metode penyarian dengan menyari dalam air pada suhu temperatur terukur temperature 40-50ºC adalah....
   A. Infudasi
   B. Dekoktasi
   C. Digesti
   D. Perkolasi

9. Proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan pada temperatur kamar, disebut metode.....
    A. Perkolasi
    B. Infudasi
    C. Maserasi
    D. Soxhletasi
10. Ekstrak yang dapat dibedakan berdasarkan konsistensinya, kecuali :
    A. Ekstrak cair
    B. Ekstrak kental
    C. Ekstrak kering
    D. Ekstrak solid

SOAL URAIAN

1. Sebutkan dan jelaskan 3 penggolongan ekstrak?
2. Apa keuntungan dan kerugian dari refluks?
3. Sebutkan dan jelaskan 3 penggolongan simplisia?
4. Sebutkan tokoh-tokoh yang terlibat dalam perkembangan fitofarmasi mencapai puncaknya pada masa Yunani Kuno?
5. Sebutkan manfaat simplisia dalam pengembangan obat herbal?

DAFTAR PUSTAKA

Gunawan, D. 2010. Ilmu Obat Alam (Farmakognosi) Jilid 1.Penebar Swadaya. Jakarta

Kementerian Kesehatan RI. 2017. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Sukandar E Y, Tren dan Paradigma Dunia Farmasi, Industri-KlinikTeknologi Kesehatan, disampaikan dalam orasi ilmiah Dies Natalis ITB, http://itb.ac.id/focus/ focus_file/orasi-ilmiah-dies-45.pdf, diakses Januari 2006.

Agoes, G. (2007). Teknologi bahan alam (sf-2). (edisi revisi). Bandung: Penerbit ITB

Laksana, Toga, dkk, 2010, *Pembuatan Simplisia dan Standarisasi Simplisia*, UGM, Yogyakarta.

Marjoni, R. 2016 Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi. Jakarta: CV. Trans Info Media..

Biodata Penulis:

Ivan Charles S. Klau, S.Farm., M.Farm

lahir di Hanemasin, pada 6 Agustus 1990. Biasa sering disapa Charles. Telah menyelesaikan studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta Tahun 2017, dan S2 Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta Tahun 2019. Saat ini penulis bekerja sebagai dosen di Universitas Anwar Medika Sidoarjo.

BAB 2
SENYAWA MARKER

A. Definisi Senyawa Marker

European Medicines Agency (EMEA) mendefinisikan senyawa penanda sebagai bahan kimia atau kombinasi senyawa dari produk obat herbal yang digunakan untuk tujuan pengendalian kualitas, terlepas dari potensi manfaat terapeutik komponen tersebut.

Penanda kimiawi, sering dikenal sebagai senyawa penanda, adalah zat yang ditemukan dalam bahan alami dan digunakan untuk standardisasi dan identifikasi.Senyawa penanda juga dipakai sebagai tanda dan merupakan suatu senyawa identitas suatu simplisia pada tanaman tertentu. Senyawa marker berupa senyawa yang Tunggal dan murni mengidentifikasikan suatu kandungan dari produk tradisional yang dia bisa memiliki efek farmakologi ataupun tidak dan biasanya digunakan untuk keperluan quality control.

Proses pemilihan senyawa sebagai penanda harus berdasarkan kepada kelompok varietas dan faktor-faktor yang lain seperti stabilitas, kemudahan analisis, waktu dan biaya analisis, efek terapetik, indikator dari kualitas produk atau stabilitas atau pengguna sebelumnya oleh penelitian yang lain. Senyawa penanda dapat digolongkan menjadi empat yang didasarkan pada bioaktifitasnya. Empat golongan ini meliputi senyawa aktif, penanda analitik dan penanda negatif. Senyawa aktif adalah senyawa yang diketahui aktivitas farmakologi dan khasiatnya, tetapi khasiatnya belum dibuktikan secara klinis. Penanda analitik adalah senyawa yang dipilih untuk determinasi secara kuantitatif. Senyawa dengan penanda analitik dimungkinkan atau tidak mempunyai aktivitas biologis. Senyawa ini membantu identifikasi positif dari bahan tanaman atau ekstrak

tumbuhan atau digunakan untuk tujuan standardisasi. Penanda negatif adalah senyawa yang mempunyai sifat alergi atau toksik atau mengganggu bioavailabilitasnya (Patterson, 2006).

B. Fungsi dan Tujuan Dari Senyawa Marker

1. Identifikasi Adulteran

   Di Cina, kurap dan jamur diobati dengan gamboges (Tenghuang), turunan resin dari Garcinia hanburyi Hook. Asam gambogic dan asam gambogenik, dua kelompok xanthone yang terpoliprenilasi, diidentifikasi sebagai komponen utama dan bioaktif dari gamboges. Dalam penelitian Songlin et al. sebelumnya, delapan gugus xanton digunakan sebagai bahan kimia penanda stabilitas untuk membedakan pemalsuan gamboges dari sampel asli dengan menggunakan metode HPLC-UV (Songlin et al., 2008).

2. Membedakan obat herbal dari sumber yang lain

   Stemona tuberosa, S. Sessilifolia, dan S. Japonica adalah tiga spesies Stemonae yang menjadi sumber Radix Stemonae (Baibu) yang merupakan obat herbal yang digunakan untuk tujuan insektisida dan antitusif. Bukti farmakologis dari Radix Stemonae mendukung sifat antitusif dan insektisida dari alkaloid batang. Dari penyelidikan ini diketahui bahwa komposisi kimia ketiga spesies berbeda. Tiga spesies memiliki alkaloid tipe krumin, sedangkan S. japonica dan S. Sessilifolia memiliki alkaloid tipe protostemonin seperti maistemonin dan protostemonin. Selain itu, Stemona tuberosa adalah satu-satunya spesies yang mengandung alkaloid tipe stchoneurin, termasuk stemoninin, neotuberostemonin, dan tuberostemonin. Tiga spesies Stemona yang berbeda dapat dibedakan dengan menggunakan alkaloid Stemona sebagai bahan kimia penanda aktif (Songlin et al., 2008).

3. Menentukan periode panen yang optimal

   Salah satu obat tradisional Cina yang sering digunakan untuk mengobati gangguan jantung dan otak adalah rhizoma chuanxiong. Senkyunolide A adalah komponen penanda yang dimiliki tanaman ini. Menurut Songlin dkk. (2008), sebagian besar komponen bioaktif ini digunakan sebagai bahan kimia penanda untuk mengidentifikasi masa panen yang ideal.

4. Verivikasi lokasi panen

   Dengan menggunakan bahan kimia penanda aktif chromin, steomonin, neotuberostemonin, atau tuberostomin, empat profil kimiawi S. Tuberosa dari berbagai wilayah geografis telah ditentukan. Tanaman tersebut dikumpulkan dari sejumlah kota di Cina, termasuk Yudu di provinsi Jiangxi, Shanglin di provinsi Guangxi, Masupo dan Baoshan di provinsi Yunan, serta Erbian dan Shizhu di provinsi Sichuan. Menurut temuan tersebut, tanaman-tanaman tersebut memiliki jumlah kromin yang rendah dan tingkat steomonin, neotuberostemonin, atau tuberostomin yang tinggi (Songlin et al., 2008).

5. Mengevaluasi metode pengolahan

   Mayoritas herbal memerlukan pengolahan untuk mengurangi efek racunnya. Radix Aconiti, misalnya, adalah obat tradisional yang terkenal dan kuat yang dibuat dari akar Aconitum carmichaeli Debx. Diester-diterpen, atau alkaloid Aconitum termasuk aconitine, mesaconitine, dan hypaconitine, adalah bahan berbahaya. Alkaloid ini terhidrolisis membentuk alkaloid monoester selama pemrosesan. Dibandingkan dengan alkaloid diester, alkaloid monoester kurang beracun. (2008) Songlin et al.

6. Penilaian Kualitas komponen tanaman

Radix astragali sering diidentifikasi berdasarkan panjang, diameter, dan karakteristik fisiknya. Telah diketahui dengan baik bahwa bahan bioaktif yang bertanggung jawab atas khasiat obat Radix astragali adalah isoflavonoid dan saponin. Setelah penyelidikan, tidak ada perubahan konsentrasi isoflavonoid antara kulit kayu dan xilem atau antara akar tebal dan tipis. Temuan ini menyiratkan bahwa akar kecil Radix astragali memiliki kualitas yang lebih tinggi (Songlin et al., 2008).

7. Uji Stabilitas untuk Produk

   Kualitas produk dalam jangka waktu yang lama dan waktu paruh dinilai dengan menggunakan uji stabilitas. Lima bahan kimia penanda berfungsi sebagai penanda untuk menilai stabilitas produk QGS. Sebagai contoh, selama tiga bulan, empat uji stabilitas yang dipercepat dilakukan di ruang dengan suhu 40 ± 2 ° C dan tingkat kelembapan 75 ± 5%. Selama waktu ini, kelima penanda tetap konstan; hanya pheonol yang menunjukkan penurunan kecil dari awal produksi sekitar 5% (Songlin et al., 2008).

8. Diagnosis Keracunan Herbal

   Dalam teknik skrining, bahan kimia beracun dapat berfungsi sebagai senyawa penanda. Salah satu contohnya adalah diagnosis cepat toksisitas aconite akut menggunakan HPLC-MS pada sampel urin. Untuk membuat teknik skrining LC-MS, lima pasang alkaloid aconite dipilih sebagai molekul penanda (Songlin et al., 2008).

C. Persyaratan Senyawa Marker

syarat-syarat senyawa penanda adalah bersifat khas, mempunyai struktur kimia yang jelas, dapat diukur kadarnya dengan metode analisis yang biasa digunakan, bersifat stabil, tersedia dan dapat diisolasi (Purnomo, 2008). Senyawa penanda tidak selalu senyawa aktif tetapi dapat juga senyawa khas untuk bahan tertentu. Senyawa penanda dapat digolongkan menjadi

empat golongan meliputi senyawa aktif, senyawa utama, senyawa identitas, dan senyawa actual.

1. Senyawa Aktif adalah senyawa yang langsung bertanggung jawab terhadap aktivitas. Contohnya sepeti Saponin ginsenoside pada tanaman gingseng (Panax Gingseng)
2. Senyawa Utama atau disebut juga senyawa mayor atau senyawa dominan adalah senyawa yang secara kuantitatif lebih dominan didalam suatu tanaman obat. Contohnya Curcumin didalam rimpang kunyit (Curcuma Longa) meskipun senyawa tersebut belum tentu bertanggung jawab langsung terhadap aktivitas farmakologi.
3. Senyawa Identitas merupakan senyawa yang khas, unik, eksklufif dan hanya terdapat paada suatu tanaman obat. Misalnya seperti lunamarin, lunakrin dan lunasin yang terdapat pada daun santeho (Lunasia amara Blanco).
4. Senyawa Aktual adalah senyawa apapun, asalkan terdapat pada tanaman yang dapat diidentifikasi.

D. Pengelompokan Senyawa Marker

1. Pengelompokan Senyawa Penanda berdasarkan EMEA
   1.1 Senyawa penanda Identitas

   Menyatakan zat yang ditetapkan sebagai penanda dan secara eksklusif digunakan untuk analisis (Songlin et al., 2008).

   1.2 Senyawa penanda Aktif

   Senyawa yang bertindak sebagai penanda adalah zat atau kombinasi zat yang memiliki efek pengobatan (Songlin et al., 2008).
2. Pengelompokan Senyawa penanda Menurut Srinavasan
   2.1 Senyawa penanda Aktif

Menyatakan zat dengan khasiat terapeutik dan efek farmakologis (Songlin, et al., 2008).

2.2 Senyawa penanda dengan sifat Analitik

Zat yang tidak memiliki efek farmakologis atau terapeutik (Songlin, dkk., 2008).

2.3 Senyawa penanda berbahaya

Senyawa yang menunjukkan sifat alergi dan toksik (Songlin *et al.*, 2008).

Traditional Chinese medicine dan penelitian modern telah mengumpulkan informasi mengenai toxic component pada tanaman obat tradisional. Salah satu contohnya ialah aristolochic acid (Aas) dan pyrrolizidine alkaloids (Pas) yang dapat menyebabkan nefrotoksik dan hepatotoksik (3).

Penggunaan tiga contoh simplisia obat tradisional yang mengandung AAs (*Radix Aristolochiae Fangchi (Guangfangji), Caulis Aristolochiae Manshuriensis (Guanmutong),* dan *Radix Aristolochiae (Qingmuxiang)* telah dilarang beredar di China sejak 2004. AAs kini digunakan sebagai senyawa marker untuk menguji tanaman yang berpotensi nefrotoksik (3).

Begitu juga pada PAs, yang dapat menyebabkan hepatic veno-oclusive. Terdapat sekitar 6000 lebih tanaman yang diduga mengandung zat ini. WHO sendiri telah mengatur tentang hal ini yaitu pada WHO guideline, kadar terkecil yang dapat menyebabkan veno-oklusif pada manusia ialah 15μg/kg/day (3).

3. Pengelompokan Senyawa penanda seperti yang dinyatakan oleh Songlin *et al.*

3.1 Elemen terapetik

Obat herbal diakui memiliki manfaat terapeutik langsung dari komponen obatnya. Menurut Songlin dkk. (2008), zat-zat

ini dapat berfungsi sebagai bahan kimia penanda untuk pengujian kualitatif dan kuantitatif.

Contoh pada daun *Ginkgo biloba* L. (Yinxing) yang mengandung cincin lakton terpena dan menjadi khas dari tanaman ini. Egb 761 (contoh produk yang berasal dari ekstrak daun *Ginkgo biloba)* memiliki khasiat terapi penyakit kardiovaskular,mengatasi gangguan ingatan, dan penyakit kognitif lainnya yang terkait dengan demensia. Efek tersebut ditimbulkan oleh senyawa flavonoid dan lakton terpena yang terdapat pada tanaman. Maka dari itu, kedua senyawa tersebut menjadi senyawa marker untuk quality control ekstrak daun *Ginkgo biloba* (3).

3.2 Elemen atau komponen aktif

Obat herbal berbeda secara struktural dan kimiawi dengan komponen bioaktif. Kombinasi dari bioaktivitas mereka menghasilkan dampak terapeutik, bahkan ketika satu komponen yang bekerja sendiri tidak memiliki efek terapeutik langsung (Songlin et al., 2008).

3.3 Elemen pelengkap

Bioaktivitas dan dampak terapeutik tidak secara langsung dipengaruhi oleh komponen sinergis. Namun, mereka bekerja bersama untuk meningkatkan bioaktivitas komponen lain dan meningkatkan keuntungan terapeutik dari pengobatan herbal (Songlin et al., 2008).

3.4 Elemen Identitas

Komponen Identitas dari obat herbal haruslah merupakan bahan yang khas atau unik agar dapat memberikan kontribusi terhadap efek terapeutik (Songlin et al., 2008).

3.5 Elemen Utama

Komponen Major merupakan senyawa yang memiliki kandungan terbesar dalam tanaman. Kelompok bukan komponen identitas dan memiliki bioaktivitas yang belum diketahui pasti. Komponen major digunakan untuk analisis kualitatifa dan kuantitatif dari obat herbal khususnya untuk evaluasi stabilitas dan diferensiasi (Songlin et al., 2008).

3.6 Elemen pembanding

Komponen korelatif merupakan komponen yang memiliki kedekatan hubungan dengan yang lainnya. Contohnya saja dapat menjadi prekusor produk atau metabolit dari suatu reaksi kimia atau enzimatis. Komponen korelatif dapat digunakan sebagai senyawa marker untuk menguji kualitas obat tradisional yang berasal dari lokasi berbeda dan pada waktu penyimpanan yang berbeda pula (Songlin et al., 2008).

3.7 Komponen berbahaya

zat-zat dengan kualitas beracun dan menyebabkan alergi (Songlin et al., 2008).

3.8 Elemen Umum

Senyawa yang sering terdapat dalam tanaman dikenal sebagai komponen umum. Untuk tujuan kontrol kualitas, sidik jari digunakan untuk mengidentifikasi komponen umum. Contoh pada lobetyolin (suatu poliasetilena) yang merupakan marker pada *Radix Codonopsis (Dangshen)* yang didapatkan dari akar spesies *Codonopis*. Lobetyolin bisa menjadi senyawa marker yang terlebih dahulu diidentifikasi dengan HPLC-UV fingerprint untuk membedakan *Radix Codonopsis* dari penambahan-penambahan zat lainnya (3).

Namun dikarenakan senyawa kimia tersebut bisa memiliki lebih dari satu sifat, maka satu senyawa bisa masuk di beberapa

kategori. Contohnya saja ginkgolida A, B, dan C, dan bilobalide bukan hanya characteristic component *Ginkgo biloba*. Ginsenoside Rg1, Re, dan Rb1 merupakan main component dan bioactive component dari *Panax ginseng* (3).

Tabel 1. Rangkungan Kategori senyawa Marker

Kategori	Tujuan Kontrol Kualitas	Kekurangan
Komponen Terapetik	Mengindikasi *efficacy*	Tidak selalu didapatkan
Komponen Toksik	Pemastian keamanan	Membutuhkan penelitian mendalam tentang toksisitas
Komponen Bioaktif	Mengindikasi *efficacy*	Tidak mewakili kualitas secara keseluruhan
Komponen Utama	Uji stabilitas dan konsistensi	Tidak mengindikasikan keseluruhan kualitas
Komponen Identitas	Identifikasi kualitatif	Tidak selalu didapatkan
Komponen Sinergis	Mengeluarkan aksi sinergis dari multi komponen	Memerlukan studi farmakologi yang luas
Komponen pembanding	Memperkirakan durasi penyimpanan, teknik ekstraksi, dan lokasi pengumpulan	Memerlukan studi fitokimia yang luas
Komponen dasar	menunjukkan kualitas umum ketika dikombinasikan dengan spektrum sidik jari.	Mengumpulkan data analisis

E. Metode Analisis Senyawa Marker

1. Tinjauan Literatur

   Seperti yang diilustrasikan pada gambar di samping, banyak bahan kimia penanda yang terdapat pada berbagai tanaman menurut farmakope Cina (Songlin et al., 2008).

Tabel 2. Chemical markers shared various herbal medicines in the Chinese pharmacopoeia (2005 Enlish version)

Chemical marker	Herb	Page no.
Paeoniflorin	*Radiks Paeoniae Alba*	222
	Radiks Paeoniae Rubra	223
Chlorogenic acid	*Flos Lonicerae*	62
	Flos Chrysanthemi	70
	Folium Pyrosiae	57
	Flos Loniceae Japanicae	62
	Herba Sausureae Involucratae	151
Hyperoside	*Folium Crataegi*	69
	Herba Hyperici Perforati	139
Rutin	*Folium Mori*	74
	Flos sophorae	65
	Herba Saussureae Involucratae	151
Naringin	*Exocarpium Citri Grandis*	52
	Fructus Aurantii	83
	Rhizoma Drynariae	264
Berberine	*Rhizoma Coptidis*	256
	Cortex Phellodendrom Amuren	47
	Cortex Phellodendrom Cinensis	48
	Caulis Mahoniae	26
Quercetin	*Herba Euphobiae Humifusa*	137
	Folium Apocyni Veneti	67
	Herba Lysimachiae	143
Ferulic Acid	*Radix Angelicae Sinensis*	191
	Rhizoma ed Radix Ligustici	266
Scutellarin	*Herba Scutellariae Barbatae*	153
	Herba Erigerontis	135
Osthole	*Fructus Cnidii*	90
	Radix Angeniceae Pubescentis	190
Gentiopicrin	*Radix Gentiniceae Pubescentis*	216
	Radix ed Rhizoma Gentianae	204
Buddleoside	*Flos Buddlejae*	54
	Flos Chrysanthemi Indici	58

2. Elemen Primer

Dalam menentukan senyawa marker dapat diketahu melalui studi literatur yang ada namun pada beberapa kasus, tanaman tidak diketahui senyawa marker atau senyawa yang memberikan efek terapinya (Kamboj, 2012) sehingga untuk menentukan marker pada tanaman tersebut dipilih komponen mayor yang ada pada tanaman.

Komponen mayor dapat memberikan pengaruh yang besar terhadap efek terapetik yang ditimbulkan (Songlin *et al.*, 2008).

3. Profil metabolit

   Metabolit Profiling adalah suatu metode identifikasi dan penentuan kuantitatif dari sejumlah besar metabolit, yang umumnya berhubungan dengan jalur metabolit spesifik (Ellis et al., 2007). Penggunaan profil metabolit dapat memberikan tampilan komparatif fungsi gen. Profil metabolit memiliki potensi tidak hanya dapat memberikan wawasan lebih dalam proses regulasi yang kompleks, tetapi juga dapat menentukan fenotipe secara langsung (Fiehn et al., 2000)

4. Profil sidik jari

   Metode senyawa sidik jari telah dipublikasikan sebagai tehnik yang sangat baik untuk kontrol kualitas dari obat herbal. Senyawa sidik jari adalah bentuk unik yang mengindikasikan adanya kelipatan senyawa marker di dalam sampel (Songlin *et al.*, 2008).

F. Soal Pilihan Ganda

1. Metode untuk identifikasi dan penentuan kuantitatif berbagai metabolit, yang sebagian besar terkait dengan jalur metabolit tertentu. adalah metode analisis senyawa marker berdasarkan :
   A. Metode *fingerprinting*
   B. Metode metabolit profiling
   C. Metode komponen mayor
   D. Metode Studi literarut
2. Teknik atau metode kontrol kualitas senyawa obat herbal yang menindikasikan bentuk unik yang yang ditandai dengan adanya kelipatan senyawa marker di dalam sampel adalah:
   A. Metode komponen mayor
   B. Metode studi literatur
   C. Metode metabolit profiling
   D. Metode *fingerprinting*
3. Metode penentuan penanda yang diketahui dari tinjauan bahan penelitian tanpa memerlukan pengetahuan sebelumnya tentang bahan kimia penanda atau senyawa yang memiliki efek terapeutik; untuk mengidentifikasi penanda dalam tanaman, konstituen utama dipilih. disebut
   A. Metode studi literatur
   B. Metode *fingerprinting*
   C. Metode metabolit profiling
   D. Metode komponen mayor
4. Bahan kimia penanda yang ditujukan hanya untuk penggunaan analitis disebut….
   A. Senyawa marker identitas
   B. Senyawa marker aktif
   C. Senyawa marker analisis

D. Senyawa marker toksik

5. Senyawa marker yang tidak memiliki efek terapi dan farmakologi deisebut….
   A. Senyawa marker toksik
   B. Senyawa marker aktif
   C. Senyawa marker analisis
   D. Senyawa marker idenntitas
6. Kelompok senyawa yang memberikan aktivitas terapi adalah:
   A. Senyawa marker analisis
   B. Senyawa marker aktif
   C. Senyawa marker toksik
   D. Senyawa marker identitas
7. Senyawa apapun, asalkan terdapat pada tanaman yang dapat diidentifikasi disebut:
   A. Senyawa identitas
   B. Senyawa aktif
   C. Senyawa aktual
   D. Senyawa utama
8. Senyawa yang memiliki sifat yang khas, unik, eksklufif dan hanya terdapat paada suatu tanaman obat tertentu, merupakan pengertian dari:
   A. Senyawa identitas
   B. Senyawa aktual
   C. Senyawa aktif
   D. Senyawa utama
9. Senyawa yang secara kuantitatif lebih dominan didalam suatu tanaman obat disebut :
   A. Senyawa aktif
   B. Senyawa utama

C. Senyawa actual

D. Senyawa identitas

10. Berikut merupakan fungsi dan tujuan dari senyawa marker, kecuali….

A. Identifikasi Adulteran

B. Evaluasi kualitas dari bagian tumbuhan

C. Menentukan Waktu Panen Terbaik

D. Studi literatur

Soal Uraian

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan senyawa identitas dan berikan contohnya.
2. Sebutkan Pengelompokan Senyawa Marker Menurut Srinavasan
3. Sebutkan Pengelompokan Senyawa Marker Menurut EMEA
4. Sebutkan metode analisis senyawa marker:
5. Jelaskan tujuan uji stabilitas produk dan contohnya:

DAFTAR PUSTAKA

Bigoniya, P., & Bigoniya, D. (2019). Clinical Trials on Herbal Drugs: Opportunities and Challenges. *The Pharma Review, March-April*, 29-34. doi: https://www.researchgate.net/publication/344097748

Rasheed, N.M.A et al. 2012. Chemical marker compounds and their essential role in quality control of tradisionalmedicines. Institute of Chemical Technology Tarnaka. India

Kamboj, Anjoo. 2012. Analytical Evaluation of Herbal Drugs. Drug Discovery Research in Pharmacognosy. Intech. pg 31-35.

Ellis, D.I., Dunn, W.B., Griffin, J.L., Allwood, J.W., Goodacre, R., 2007, Metabolic Fingerprinting as A Diagnostic Tool, Pharmacogenomic Review, 8(9), 12431266

Fiehn, O., Kopka, J., Dormann, P., Altmann, T., Trethewey, R.N., Willmitzer, L., 2000, Metabolite profiling for plant functional genomics, Nat. Biotech. 18, 1157–1161

D Yuan et al. 2003. Studies on the marker compounds for standardization of traditional Chinese medicine "polyporus sclerotum". Shenyang Pharmaceutical University: JepangKushwaha Swatantra K. S. 2010. Role of Markers in the Standardization of Tradisional Drugs. Pranveer Singh Institute of Technology, Kanpur: India

Li Songlin et al. 2008. Chemical markers for the Quality Control of Herbal Medicines. Chinese Medicine Laboratory: China

Rasheed, N.M.A et al. 2012. Chemical marker compounds and their essential role in quality control of tradisionalmedicines. Institute of Chemical Technology Tarnaka. India

Wickramasinghe. 2006. An article of Quality Control, Screening, Toxicity, and Regulation of Herbal Drugs from book "Modern Phytomedicineí". Wiley-Vch : Weinhem

apt. Agustinus Alfred Seran, S.Farm., M.Farm.

Lahir di Besikama Malaka - Nusa Tenggara Timur, pada tanggal 16 Agustus 1993 dan sekarang berdomisili di wilayah Krian Sidoarjo – Jawa Timur. Menyelesaikan program Sarjana Farmasi di Universitas Almarisah Madani Makassar pada tahun 2017, kemudian melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker dan Magister Farmasi (Minat Sains Teknologi) di Universitas Setia Budi Surakarta pada Tahun 2018 – 2022. Saat ini menjadi dosen pengajar pada Program studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Anwar Medika Sidoarjo khususnya pada departemen Biologi Farmasi. Beberapa Matakuliah yang diampuh adalah: Fitokimia, Farmakognosi, Teknologi Sediaan Bahan Alam, Obat Tradisional, Botani Farmasi dan Kosmetik Bahan Alam. Adapun pekerjaan lain selain menjadi pengajar adalah sebagai Apoteker Penanggung Jawab atau Praktisi Apoteker yang aktif berpraktek di Apotek.

BAB III
KUALITAS BAHAN BAKU OBAT BAHAN ALAM

1. DEFINISI KUALITAS DALAM SUATU BAHAN BAKU OBAT ALAM

Tumbuhan obat adalah bahan alam atau sediaan yang diperoleh dari tumbuhan yang mempunyai khasiat obat dan mempunyai pengaruh positif bagi kesehatan. Tumbuhan obat atau bahan baku obat alami dapat berupa bahan baku atau bahan hasil olahan dari tumbuhan. Obat herbal diterima secara luas di beberapa negara berkembang dan maju. Hingga saat ini, ada 80% penduduk berasal dari negara berkembang dan 65% penduduk berasal dari negara maju yang telah menggunakan tanaman obat atau obat alami standar dalam pengobatan tradisional. Bahan baku obat alami bermutu tinggi ynag bersumber dari alam maupun dari pemasok yang bermutu yang bersertifikat sehingga dapat digunakan sebagai bahan baku utama dalam proses produksi obat tradisional sehingga menghasilkan produk akhir yang bermutu tinggi, dengan manfaat Kesehatan yang tinggi. Bahan Alami atau pengobatan alami Standar secara khusus berarti semua bahan organik yang diproduksi oleh alam yang merupakan subjek penelitian aktif dan tradisional dan telah dibuktikan melalui penggunaan secara turun temurun memiliki khasiat baik segar maupun menyehatkan seperti memiliki sifat kering. Ekstrak atau senyawa individu yang tercipta selama pembersihan. Obat alami atau obat tradisional adalah obat jadi yang bahan bakunya berasal dari alam, misalnya tumbuhan, hewan, atau bahan. Diantaranya adalah jamu, obat tradisional, dan obat herbal.

Terdapat 2 Jenis bahan baku yaitu :

1) Bahan baku langsung

   Bahan baku langsung merupakan semua bahan standar yang diperoleh dari produk jadi yang sudah melalui tahap pengolahan. Biaya yang dikeluarkan

untuk pembelian bahan jadi atau bahan baku hampir sama dengan jumlah produk jadi yang dihasilkan.

2) Bahan mentah impersonal bahan baku antara atau disebut juga bahan baku antara, yaitu, bahan baku yang berperan dalam proses produksi, namun tidak secara langsung sebagai produk jadi.

Untuk memperoleh bahan baku mutu yang baik, terlebih dahulu dilakukan pengujian atau pengujian terhadap bahan baku untuk menentukan bahan baku mana yang mutunya lebih rendah atau mutunya buruk. Jika kualitas bahan baku memenuhi standar yang ditetapkan, Anda dapat mengharapkan untuk menerima produk berkualitas tinggi.

Mutu bahan obat alami dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu ketersediaan bahan baku, ketersediaan obat dalam jenis dan jumlah yang cukup, jaminan efektivitas yang baik, mutu keabsahan obat alami yang dipasarkan, dan jaminan efektivitasnya. Perlindungan penduduk dan penggunaan obat-obatan yang tidak tepat yang dapat merugikan atau membahayakan masyarakat.

2. KONTROL KUALITAS BAHAN BAKU OBAT ALAM BERDASARKAN FARMAKOPE

Pengobatan tradisional adalah sebagaian serangakai pengetahuan, keterampilan dan praktik-praktik yang berdasarkan teori, keyakinan dan pengalaman masyarakat yang mempunyai adat budaya yang berbeda-beda. Berdasarkan bukti dan pengalaman (empiris) yang diturunkan dari generasi ke generasi, pengobatan tradisional masih digunakan oleh masyarakat di Indonesia dan negara lain dan telah menjadi warisan budaya negara yang terbukti mempunyai efek khasiat terhadap kesehatan masyarakat.

Tumbuhan alami atau bahan standar yang digunakan dalam pengobatan tradisional atau pengobatan lainnya dapat mencakup:

1). Bahan mentah berupa bahan segar atau bubuk kering.

2). Ekstrak dapat berupa bahan baku segar, ekstrak atau rebusan, galena atau ekstrak kering.

Bahan standar yang digunakan mempengaruhi proses atau tahapan dalam pembuatan Simplisia bubuk kering (penggilingan), yang selanjutnya mempengaruhi proses ekstraksi. Bentuk kayu dan akar umumnya keras, cara pengolahan lainnya biasanya, bahan-bahan tersebut dipotong menjadi potongan-potongan tipis atau dihaluskan secara kasar, tergantung padametode yang digunakan dalam industri tertentu.

3. STANDARISASI OBAT TRADISIONAL

Standarisasi bahan baku obat baik ekstrak maupun simplisia merupakan syarat yang dapat dicapai dalam bentuk keterulangan mutu produk farmasi dan terapeutik. Upaya standardisasi hendaknya dipengaruhi oleh persyaratan peraturan yang diperlukan dengan mengacu pada peraturan yang sudah ditetapkan.

Standardisasi juga harus dilakukan dengan berbagai metode, termasuk penggunaan pengujian multivariat. Pembakuan suatu obat, baik dalam bentuk ekstrak maupun penyederhanaannya, tidaklah sulit apabila bahan aktifnya diketahui murni. Prinsipnya standardisasi dapat dikelompokkan pada bahan aktif, golongan bahan aktif, atau jenis senyawa (apabila bahan aktif tersebut belum diketahui secara pasti). Ketika upaya standardisasi melibatkan obat-obatan bermerek, tujuannya hanyalah untuk menentukan kualitas bahan obat. Standardisasi juga mengacu pada serangkaian proses yang mencakup berbagai metode analisis kimia berdasarkan data farmakologi, termasuk analisis fisik dan mikrobiologi berdasarkan kriteria keamanan atau toksikologi ekstrak alam atau simplisia. Selain itu, upaya standardisasi sedang dilakukan untuk meningkatkan mutu dan keamanan produk dengan tujuan lebih meningkatkan manfaat kualitatif obat-obatan berbahan dasar alami. Mutu yang terstandar

berarti memenuhi persyaratan yang distandarisasi, yaitu kimia, biologi, dan farmasi.

Standardisasi Standar Nasional Indonesia (NIS) adalah proses perumusan, pendefinisian, penerapan dan revisi standar. Produk obat alami yang keamanan dan efektivitasnya telah dibuktikan secara ilmiah melalui studi praklinis dan bahan bakunya terstandar. Mutu Simplisia kering dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: Waktu panen, lokasi tanam, Tingkat penggilingan dan tahapan produksi serbuk kering yang mempengaruhi kandungan kimia aktif pada serbuk simplisia kering. Komposisi kimia bahan standar antara lain glikosida, alkaloid, minyak atsiri, karbohidrat, flavonoid, steroid, saponin dan tanin. Selain itu, dalam pembuatan Simplisia juga harus memperhatikan mutu asal Simplisia, seperti: suhu, keasaman, sinar matahari, kelembaban, kandungan zat anorganik pada tempat tumbuh dan mikroorganisme perusak. Oleh karena itu, standardisasi sangat penting untuk menjamin kualitas produk yang diterima baik. Besar kecilnya bahan baku atau kehalusan serbuk Simplisia mempengaruhi proses pembuatan ekstrak, karena semakin halus serbuk maka semakin besar pula luas permukaan dan bahan aktif ekstrak tumbuhan tersebut yang dapat ditarik. Untuk pembuatan serbuk digunakan alat dengan tingkat kehalusan tertentu, karena alat yang digunakan untuk membuat serbuk juga dapat mempengaruhi mutu ekstrak atau mutu komposisi kimia Simplisia.

a. STANDARISASI BAHAN BAKU OBAT ALAM BENTUK SIMPLISIA

Simplisia merupakan bahan standar yang diperoleh dari tumbuhan yang belum mengalami pengolahan selain pengeringan. Standarisasi Simplisia diperlukan karena komposisi kimia tanaman obat sangat beragam dan bergantung pada banyak faktor. Untuk mencapai hasil yang dapat dicapai, diperlukan standarisasi dalam kesederhanaan. Kandungan kimia yang dapat dijadikan sebagai standar dalam penentuan kandungan kimia atau kandungan

kimia yang berperan sebagai penanda (*marker*) atau sidik jari pada kromatogram.

Pengobatan tradisional seringkali menganjurkan untuk menanam dan menanam sendiri tanaman Simplisia alami dengan harapan memperoleh Simplisia yang bermutu baik. Simplisia merupakan bahan baku obat alami yang belum mengalami pengolahan dalam bentuk apapun selain itu simplisia merupakan bahan kering kecuali dinyatakan lain. Simplisia dapat diberikan dalam bentuk bahan segar atau dalam bentuk bubuk kering sesuai standar farmakope. Simplisia terdiri dari tiga genera, yaitu Simplisia tumbuhan, hewan, dan mineral.

Standardisasi sederhana yang digunakan sebagai bahan baku obat harus memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam monografi yang diterbitkan secara resmi oleh Departemen Kesehatan. Standardisasi Simplisia perlu dilakukan untuk memperoleh bahan baku yang seragam sehingga pada akhirnya dapat menghasilkan efek farmakologis terhadap tanaman.Pemerintah Indonesia melalui Kementerian Kesehatan (BPOM) mulai mendorong terciptanya standar dan tolok ukur standarisasi bahan obat alami.

b. STANDARISASI BAHAN standar OBAT ALAM BENTUK EKSTRAK

Ekstraksi merupakan suatu pemisahan kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan dengan menggunakan berbagai pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai suatu keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dan konsentrasi dalam sel tumbuhan. Ada dua zat cair yang tidak dapat bercampur yaitu air dan pelarut organik. Beberapa metode ekstraksi tersedia. Salah satu metode yang paling sederhana dan umum digunakan adalah metode maserasi. Maserasi adalah salah satu metode ekstraksi yang paling populer dengan menggunakan bubuk simplisia dan pelarut yang sesuai dalam wadah inert yang tertutup rapat.

Namun metode maserasi ini juga memiliki kelemahan karena menghabiskan sebagian besar pelarut yang digunakan dan beberapa senyawa sulit dihilangkan. Di sisi lain, metode maserasi juga menghindari risiko kerusakan senyawa Simplisia yang bersifat termolabil.

Untuk memperoleh ekstrak yang berkualitas, perlu ditetapkan parameter standarisasi ekstrak, baik nonspesifik maupun spesifik. Normalisasi ekstrak dilakukan dengan menggunakan dua parameter yaitu parameter spesifik dan non spesifik. Penentuan berbagai parameter, antara lain parameter organoleptik (bentuk, bau, rasa dan warna), kandungan ekstrak larut air, kandungan ekstrak etanol dan kandungan fitokimia. Penentuan parameter non spesifik seperti cemaran mikrobiologi, kadar abu dan cemaran logam berat. Identitas ekstrak sangat penting dalam uji pendahuluan untuk identifikasi preventif bagian tanaman yang digunakan. berdasarkan persyaratan keamanan dan mutu bahan baku obat tradisional, dimana bentuk ekstraknya harus memenuhi persyaratan keamanan dan mutu tertentu. Persyaratan tersebut mencakup parameter seperti identitas, kemurnian, mutu dan standarisasi bahan standar obat alami, yang juga diperlukan untuk menjamin konsistensi mutu, keamanan, dan kinerja obat yang diproduksi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan ekstraksi dibagi menjadi tiga faktor yaitu jenis bahan penyederhana, pelarut yang digunakan dan teknologi. Jenis bagian tumbuhan yang dijadikan simplisia jelas dipengaruhi oleh sifat alami bahan, tempat asal, proses pembuatan bahan, kadar air dan ukuran partikel. Dalam memilih pelarut, berbagai kriteria dan sifat harus diperhatikan, antara lain: toksisitas rendah, mudah menguap pada suhu rendah, kurang reaktifitas dengan senyawa dan bahan pengawet lain .

Faktor lain yang juga harus diperhatikan saat memilih pelarut adalah senyawa antara jumlah bahan yang diekstraksi, laju ekstraksi, jumlah senyawa yang diekstraksi, kemudahan penanganan ekstrak dan sifat toksik pelarut, dalam uji biologis dan sifat toksik pelarut yang terkandung dalam

ekstrak.Pelarut ekstraksi yang umum termasuk air, etanol, metanol, kloroform, eter, dan aseton. Untuk menentukan jenis pelarut, beberapa faktor harus diperhatikan selain kelarutan bahan aktif:

1). Selektivitas,

2). Pemilihan pelarut yang mudah,

3). Viskositas

4). Titik didih dan titik beku,

5). Toksik dan mudah terbakar,

7). Stabilitas Fisika dan kimia,

8). Ketersediaan bahan dan harga terjangkau

Pelarut yang paling sering digunakan dalam suatu ekstrasi adalah etanol, eter dan air, serta campuran etanol dan air. Perbedaan metode ekstraksi mempengaruhi jumlah dan komposisi metabolit sekunder bahan aktif yang diekstraksi. Metode ekstraksi umumnya bergantung pada jenis ekstraksi, waktu ekstraksi, suhu, sifat pelarut, konsentrasi pelarut, polaritas, suhu, pH pelarut, ukuran partikel penyederhana, dan rasio penyederhana/pelarut. Secara keseluruhan, menyempurnakan materi itu mudah

4. PARAMETER STANDAR UNTUK BAHAN BAKU OBAT ALAM

Parameter mutu simplisia juga diterbitkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dalam bentuk *Guidelines for Good Agricultural and Harvesting Practices* (GACP) tanaman obat, yang menerapkan standar bahan obat alami dari zaman dahulu hingga saat ini, dimana masih banyak masyarakat yang percaya bahwa tanaman obat dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Namun banyak dari terapi herbal tersebut yang tidak terstandarisasi, sehingga keamanan, efektivitas dan kualitasnya tidak dapat dijamin. Setiap tanaman yang digunakan untuk pengobatan memerlukan standarisasi untuk menjamin mutu, keamanan dan efektivitas farmakologi obat, maka diperlukan penelitian.

2 jenis pengujian yang dilakukan yaitu parameter spesifik dan parameter non spesifik.

1). Parameter spesifik

a. Simplisia Identity atau identitas simplisia adalah untuk menjelaskan ciri-ciri khusus Simplisia. Tes ini menggunakan observasi langsung atau mata telanjang. Mengamati ukuran, bentuk, warna dan bau Simplisia serta mengetahui asal usul Simplisia dengan memeriksa hasil identifikasi tumbuhan yang dilakukan oleh badan terakreditasi dan daerah asal Simplisia.

b. Uji di bawah mikroskop. Studi mikroskopis bertujuan untuk melihat lebih dekat kondisi sederhana dengan menggunakan alat yang disebut mikroskop. Sedikit pengamatan melalui lensa mikroskop. Pengamatan mikroskopis meliputi pengamatan melintang dan membujur pada daun, batang, stolon, dan akar, serta pengamatan identifikasi spesifik fragmen pada debu Simplisia dengan menggunakan mikroskop yang perbesarannya dapat diatur sesuai kebutuhan.

c. Uji organoleptik, yaitu pengujian yang menggunakan indra manusia atau uji indera untuk mengukur penerimaan suatu produk untuk penerapan mutu. Perbedaannya dengan ciri identitas organoleptik adalah untuk memastikan bahwa bahan Simplisia tidak mempunyai cacat seperti pembusukan pada bagian Simplisia, kerusakan atau lubang yang tidak memenuhi standar Simplisia sehingga digunakan sebagai obat. Pengujian yang memanfaatkan indra manusia disebut uji organoleptik atau uji sensorik dan mengacu pada metode pengujian yang Dimana melibatkan manusia. Uji organoleptik memegang perananan penting dalam penerapan mutu kualitas sediaan. Uji organoleptik dapat menunjukkan tanda-tanda kerusakan, penurunan kualitas, dan kerusakan lain pada produk.

d. Penentuan kandungan ekstrak larut air, kandungan ekstrak larut air ditimbang 1 g ekstrak dengan menggunakan metode maserasi, sediaan dimasukkan kedalam botol tertutup dengan 20 ml air dan menggunakan pelarut kloroform selama 24 jam dan diaduk berulang kali selama 6 jam pertama. Kemudian diamkan selama 18 jam dan saring. Tergantung pada tingkat pengisian, 4 ml filtrat diuapkan dalam bejana datar, kemudian residu dipanaskan hingga 105 °C hingga tercapai berat konstan.Kandungan sari laut dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

Kadar sari larut air = $\frac{berat\ sari\ air\ (g)}{berat\ ekstrak\ (g)}$ x $\frac{20}{4}$ x 100%

e. Penentuan kandungan sari laut dalam ekstrak larut etanol 1 g ekstrak dimaserasi dalam botol tertutup dengan 20 ml etanol 96% selama 24 jam,diaduk berulang kali selama 6 jam, kemudian didiamkan selama 18 jam dan segera disaring. untuk menghindari penguapan etanol. Uapkan 4 ml filtrat dalam wadah dangkal dan horizontal dan tunggu hingga pelarut dan residumenguap. Sisanya kemudian dipanaskan hingga 105°C hingga terbentuk massa yang stabil. Kandungan etanol ekstrak air laut dapat dihitung dengan menggunakan rumus Kadar ekstrak larut etanol :

Kadar Sari Larut Etanol = $\frac{berat\ sari\ etanol\ (g)}{berat\ ekstrak\ (g)}$ x $\frac{20}{4}$ x 100%

2). Dalam Parameter Non-spesifik mencakup pengujian secara

a. Derajat penyusutan pada saat pengeringan, dimana 1 g ekstrak ditimbang ke dalam wadah yang sebelumnya dipanaskan terlebih dahulu sampai mencapai suhu 105°C kurang lebih 30 menit kemudian ditimbang. Kemudian dioleskan sambil sesekali diaduk hingga terbentuk lapisan dengan ketebalan 5-10 mm, setelah itu dikeringkan pada suhu kamar hingga massa tetap berbentuk padat. Buka tutupnya, masukkan mug ke dalam pengering dan biarkan pada suhu kamar. Massa konstan yang

dihasilkan kemudian dicatat. Hasil persentase penyusutan pengeringan dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

Susut pengeringan = $\frac{Bobot\ ekstrak\ kering\ (g)}{Bobot\ ekstrak\ basah\ (g)}$ x 100%

b. Penentuan kadar air. Ekstrak sebanyak 1 g ditimbang ke dalam tangki yang telah dikalibrasi, kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 105 °C selama ± 3 jam. Kemudian masukkan ke dalam desikator hingga mencapai suhu kamar dan catat massa yang dihasilkan. Rumus untuk menentukan kadar air adalah:

Kadar air = $\frac{A-B}{A}$ x 100%

c. Penentuan kadar abu total 1 g ekstrak ditimbang dan ditempatkan dalam wadah silikat yang telah diberi penerangan dan ditimbang sebelumnya. Ekstrak kemudian dimasak perlahan dalam oven sampai karbonnya habis, kemudian didinginkan dalam desikator dan ditimbang hingga tercapai berat konstan.Kemudian hitung kadar abu total yang dinyatakan dalam % (b/b) dengan menggunakan rumus:

Kadar abu tidak larut asam = $\frac{bobot\ abu\ (g)}{bobot\ ekstrak\ (g)}$ x 100%

d. Penentuan kepadatan. Piknometer kosong ditimbang. Piknometer kemudian diisi dengan air suling dan ditimbang. Air suling diambil dari piknometer, dikeringkan, ditambahkan ekstrak cair dan suhu piknometer yang diisi diatur menjadi 25°C. Kemudian ditimbang dengan membagi massa ekstrak dengan massa air dalam piknometer pada suhu 25°C, sesuai rumus:

$\frac{Bobot\ ekstrak\ cair\ (g)}{bobot\ air\ (g)}$ x bobot jenis cair ($\frac{g}{ml}$)

e. Parameter residu pelarut, 2 g ekstrak dilarutkan dalam air hingga volume 25 ml kemudian dipindahkan ke labu destilasi pada suhu destilat 78,5 Kemudian catat hasil destilasi hingga hasil destilasi kurang lebih dua mililiter dari volume cairan yang dianalisis (distilasi selama 2 jam atau

hentikan aliran). Kemudian tambahkan air hingga 25 ml. Berdasarkan penentuan massa jenis, massa jenis zat cair kemudian ditentukan pada suhu 25°C.

f. Logam Berat Secara umum, parameter kontaminasi logam berat menentukan kandungan logam berat, biasanya menggunakan spektroskopi serapan atom (AAS) atau instrumen lain yang sesuai. Tujuan dari parameter ini adalah untuk memastikan bahwa ekstrak tidak mengandung logam berat seperti Hg, Pb, Cd, dll.melebihi nilai yang ditentukan karena akan menimbulkan efek toksik dan membahayakan kesehatan.

g. Kontaminasi Mikroba:Parameter kontaminasi mikroba umumnya digunakan untuk menentukan atau mengidentifikasi keberadaan patogen melalui analisis mikrobiologi bahan untuk memastikan bahwa ekstrak tidak mengandung mikroorganisme patogen dan non-patogen yang melebihi batas tertentu karena hal ini akan mempengaruhi stabilitas. Ekstrak dan memiliki efek berbahaya pada kesehatan.

A. SOAL PILIHAN GANDA

Jawablah dengan teliti.

1. Penentuan identitas simplisia dengan menggunakan sebuah alat yang bisa mengamati benda berukuran mikro, termasuk pengujian…
   a. Organoleptis
   b. Makroskopis
   c. Mikroskopis
   d. Penetapan kadar sari
2. Penentuan Cemaran Logam, biasanya dikaitkan dengan metode alat…
   a. Spektrofotometeri Serapan Atom
   b. Angka Kapang Kamir
   c. Piknometer
   d. Timbangan analitik/digital
3. Alat Pendinginan yang digunakan pada penetapan kadar abu total dan penetapan kadar air, adalah…
   a. Desikator
   b. Piknometer
   c. Oven
   d. Cawan
4. Penentuan Cemaran Mikroba termasuk pada parameter…
   a. Parameter Spesifik
   b. Parameter Non-Spesifik
   c. Standarisasi
   d. Ekstraksi
5. Di bawah ini merupakan Parameter Spesifik, *kecuali*…
   a. Uji Mikroskopis
   b. Uji Organoleptis
   c. Penentuan Cemaran Logam

d. Penentuan Kadar Sari Larut Etanol

6. semua bahan baku yang merupakan bagian dari barang jadi yang dihasilkan. Merupakan definisi dari…
   a. bahan baku langsung
   b. bahan baku tidak langsung
   c. bahan baku alam
   d. bahan baku tradisional
7. Bahan baku berasal dari tumbuhan yang belum mengalami pengolahan, kecuali pengeringan. Adalah definisi dari…
   a. Simplisia
   b. Ekstrak
   c. Sampel
   d. Bahan Baku Obat
8. Standarisasi yang dilakukan untuk mengetahui mutu suatu simplisia meliputi…
   a. Penentuan Kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol
   b. Parameter Spesifik dan Non Spesifik
   c. Penentuan Cemaran Mikroba dan Cemaran Logam
   d. Penetapan Kadar Abu total dan Kadar Air
9. Suatu metode pemisahan suatu zat yang didasarkan pada perbedaan kelarutan terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda, biasanya yaitu air dan yang lainnya berupa pelarut organic merupakan definisi dari…
   a. Ekstraksi
   b. Maserasi
   c. Simplisia
   d. Standarisasi
10. Proses penentuan spesifikasi bahan berdasarkan parameter tertentu untuk mencapai tingkat kualitas standar merupakan definisi dari…

a. Standarisasi
b. Maserasi
c. Ekstraksi
d. Simplisia

B. SOAL URAIAN/ESSAY

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan Ekstraksi!
2. Sebutkan Pengujian yang masuk kategori Parameter Spesifik!
3. Tuliskan rumus Susut Pengeringan!
4. Apa tujuan dari Pengujian Mikroskopik?
5. Apa tujuan dilakukannya Standarisasi Pada Bahan Baku Obat atau Simplisia?

DAFTAR PUSTAKA

Euis Reni Yuslianti, Boy.M. Bactiar, Dewi Fatma Suniarti, & Afifah B. Sutjiatmo. (2016). Standarisasi Farmasetikal Bahan Alam Menuju Fitofarmaka untuk Pengembangan Obat Tradisional Indonesia. *Dentika Dental Journal*, 179-185.

Indonesia Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jendral Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Farmakope Indeonesia Edisio VI.- Jakarta Kementerian Kesehatan RI 2020.

Marpaung, M. P., & Anggun Septiyani. (2020). Penentuan Parameter Spesifik dan Nonspesifik Ekstrak Kental Etanol Batang Akar Kuning (Fibraurea chloroleuca Miers). *Journal of Pharmacopolium*, 1-10.

Nonong Hanugrah, A. (. (2016, Oktober 21). Pengujian Organoleptik. *Portal Resmi Provinsi Sumatera Barat*.

Tiyaningsih, D. A. (2007). Studi Makroskopis, Mikroskopis dan Skrining Fitokimia "Marsilea crenata Presl.". *ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga*, 3-30.

JULIA MEGAWATI DJAMAL, S.FARM., M.FARM

Sebagai tenaga pengajar yang bergelut dibidang Teknologi Farmasi, penulis menempuh Pendidikan di Program Studi D3 Farmasi di Universitas Negeri Gorontalo pada tahun 2011 dan melanjutkan Program Sarjana di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi pada tahun 2015 dan melanjutkan studi S2 di jurusan Sains di Universitas Setia Budi Surakarta pada tahun 2018. Penulis pernah menjadi salah satu Dosen di Universitas Muhammadiyah Kudus pada tahun 2020 sampai 2021. Pada tahun 2022 penulis menjadi dosen tetap di Universitas Muhammadiyah Manado sampai sekarang. Penulis memiliki peminatan di bidang Teknologi Farmasi dan Bahan Alam.

No WA: 081217617600

Email Penulis: juliamegawatidjamal.08@gmail.com

BAB 4

KUALITAS PRODUK OBAT BAHAN ALAM

1. DEFINISI KUALITAS DALAM SUATU PRODUK FARMASI

Obat alami adalah bahan, ramuan bahan, atau produk yang berasal dari sumber daya alam, baik berupa tumbuhan, hewan, mikroba, mineral, atau bahan lainnya yang dapat berupa sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang berdasarkan data empiris dan/atau ilmiah, telah digunakan untuk pemeliharaan, peningkatan, pencegahan penyakit, pengobatan, dan/atau pemulihan kesehatan selama beberapa generasi, atau yang telah terbukti efektif, aman, dan berkualitas tinggi (Yuli Widiyastuti, 2020).

Obat bahan alam dibagi menjadi 4 macam yaitu jamu, fitofarmaka, obat herbal terstandarisasi, dan obat alami lainnya. Obat-obatan alami harus aman, efektif, dan berkualitas tinggi. Obat bahan alam dikatakan bermutu atau berkualitas jika memenuhi kriterian kemanan, khasiat, dan mutu sebagaimana kualitas yang dimaksud adalah sebagai berikut:

a. Menggunakan produk yang mematuhi standar keamanan dan kualitas;
b. dibuat dengan CPOTB;
c. memenuhi monografi resmi, referensi ilmiah, Farmakope Herbal Indonesia, dan/atau persyaratan lain yang diakui; dan
d. efektivitas yang telah ditunjukkan oleh tradisi, ilmu pengetahuan, atau penelitian empiris

Bahan yang memenuhi persyaratan keamanan dan mutu berupa bahan berkhasiat dan/atau bahan tambahan. Satu-satunya bentuk zat efektif yang dapat digunakan dalam produksi obat alami adalah simplisia, ekstrak, atau fraksi ekstrak. Bahan tambahan yang dapat digunakan dalam

pembuatan obat bahan alam harus sesuai dengan ketentuan perundang-undangan.

Uji statbilitas dilakukan untuk tujuan memenuhi standar kualitas, dilakukan pada temperature dan kelembapan zona IVb sesuai dengan pedoman mengenai uji stabilitas yang berlaku. Temperatur dan kelembapan zona IVb merupakan temperature dan kelembapan pada negara dengan tipe iklim panas dan kembapan tinggi. Jika pada zona IVb menyatakan bahwa produk tidak stabil, perusahaan diharuskan untuk memberikan alasan dan melakukan pengujian stabilitas pada kelembaban dan suhu yang tepat. Pelaku usaha harus menyerahkan protokol dan dokumentasi uji praklinis untuk ditinjau apabila Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka meminta data pendukung dari uji praklinis pada hewan percobaan. Pelaku usaha harus menyerahkan protokol dan dokumentasi uji klinik untuk ditinjau dalam hal Fitofarmaka meminta data pendukung dari uji klinik pada manusia.

2. KONTROL KUALITAS PRODUK FARMASI BERDASARKAN FARMAKOPE

Kriteria dan ketentuan umum, yang selanjutnya disebut sebagai "Ketentuan Umum". Pedoman dasar untuk menafsirkan dan menerapkan standar, ujian, nilai, dan spesifikasi FHl lainnya diuraikan dalam Ketentuan Umum. Jika ada penyimpangan dari Ketentuan Umum, maka penyimpangan tersebut akan secara eksplisit dinyatakan dalam monograf atau lampiran dari tes umum yang berlaku, bersama dengan penjelasan mengenai tujuan khususnya. Frasa "kecuali dinyatakan lain" digunakan dalam Ketentuan Umum untuk menyoroti keberadaan pengecualian tersebut. Oleh karena itu, harus diakui bahwa bahasa yang tepat yang digunakan dalam standar, ujian, nilai, dan spesifikasi lainnya mengikat jika bertentangan dengan Ketentuan Umum. Demikian pula,

Ketentuan Umum berlaku jika tidak ada bahasa yang menyatakan sebaliknya.

Farmakope Herbal Indonesia adalah farmakope yang mencakup sediaan ekstrak dan monografi simplisia. Farmakope ini merupakan standar untuk ekstrak dan simplisia yang digunakan sebagai obat. Nama buku ini dapat disingkat menjadi FHI. Semua deskripsi yang terdapat dalam monografi sesuai dengan persyaratan mutu simplisia dan ekstrak yang bersangkutan. Jika simplisia atau ekstrak tidak memenuhi standar mutu tertentu, maka tidak dapat dianggap sebagai mutu FHI. Kriteria mutu ini hanya berlaku untuk simplisia dan ekstrak yang digunakan untuk tujuan pengobatan; tidak berlaku untuk penggunaan lain.

3. STANDARISASI PRODUK FARMASI

Standarisasi produk farmasi obat tradisional meliputi spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi.

Spesifikasi untuk Bahan Awal dan Bahan Pengemas

Nama ilmiah atau nomenklatur binomial tanaman (genus, spesies, subspesies, variasi, dan penemu, seperti Linnaues) harus disertakan dalam spesifikasi bahan baku yang berasal dari tanaman. Informasi terkait lainnya, seperti nama kultivar dan kemotipe, harus diberikan sesuai kebutuhan.

b) informasi mengenai asal usul tanaman, termasuk negara atau wilayah asal, pertanian, kapan dipanen, bagaimana cara panen, apakah pestisida digunakan, dan potensi kontaminasi radioaktif.;

c) bagian tanaman yang digunakan, jika memungkinkan;

d) Penjelasan mengenai sistem pengeringan diperlukan jika simplisia kering akan digunakan.;

e) deskripsi komposisi tanaman, baik mikroskopis maupun makroskopis, dan hasil uji identifikasi yang sesuai - jika memungkinkan, termasuk uji

untuk mengidentifikasi komponen yang memiliki aksi atau penanda obat yang sudah ada. Dalam situasi ketika bahan tanaman kemungkinan besar akan dirusak atau diperdagangkan, pengujian khusus diperlukan. Untuk alasan identifikasi, harus ada spesimen otentik yang tersedia untuk perbandingan;

g) ditentukan dengan menggunakan farmakope yang berlaku untuk menentukan kadar air bahan tanaman;

h) penentuan kriteria yang dapat diterima dan tingkat konstituen efek terapeutik yang diketahui atau, jika memungkinkan, penanda; kecuali ditentukan lain, metode yang tepat untuk menentukan kontaminasi pestisida dan kriteria akseptabilitas sesuai dengan metode farmakope yang relevan atau, jika tidak tersedia, dengan metode yang telah divalidasi yang sesuai;

i) pengujian untuk mengidentifikasi kontaminasi mikroba dan/atau ragi jamur, termasuk standar penerimaan yang dapat diterima dan pengujian untuk serangan hama, mikotoksin lain, dan aflatoksin(Hartanti, 2012);

j) memeriksa logam berat, potensi racun, dan pemalsuan, yang dapat berupa;

pengujian lebih lanjut sesuai dengan monografi umum dan khusus bahan tanaman yang berlaku dalam farmakope yang relevan. Penting untuk menyimpan catatan tentang langkah-langkah yang diambil untuk mengurangi pertumbuhan jamur, kontaminasi mikroba, dan serangan lainnya. Harus dimungkinkan untuk mengakses spesifikasi dan prosedur yang berisi hasil pengujian komprehensif, alur proses, dan batasan residu. Jika memungkinkan, spesifikasi untuk bahan kemasan primer atau cetakan serta bahan awal harus mencakup: a) penjelasan tentang isi, yang terdiri dari: 1) nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal; 2) rujukan monografi farmakope, bila ada; 3) pemasok yang berwenang, jika memungkinkan; dan

4) spesimen bahan cetak;

b) pedoman untuk pengujian dan pengambilan sampel; c) persyaratan dalam hal kuantitas dan kualitas bersama dengan standar penerimaan; d) tindakan pencegahan keamanan dan kondisi penyimpanan, dan e) batas waktu penyimpanan sebelum mengulangi pengujian.

Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

Jika produk diekspor atau dibeli, spesifikasi untuk barang setengah jadi dan barang jadi harus disediakan untuk tahap-tahap penting. Jika dapat diterapkan, spesifikasi harus menyerupai spesifikasi untuk bahan mentah atau barang jadi.

Spesifikasi Produk jadi

Hal-hal berikut ini harus disertakan dalam atau disebutkan dalam spesifikasi produk jadi: a) nama produk dan, jika perlu, kode rujukan (kode produk); b) formula; c) deskripsi bentuk sediaan dan kemasan; d) petunjuk pengambilan contoh dan pengujian; e) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas-batas yang dapat diterima; f) kondisi penyimpanan dan, jika perlu, tindakan keamanan khusus; dan g) umur simpan (BPOM RI, 2021).

4. PARAMETER STANDAR UNTUK PRODUK FARMASI

Standar Obat Bahan Alam yang bisa dilakukan registrasi harus memenuhi beberapa parameter, antara lain :

a. Dokumen Keamanan dan Khasiat

   Dokumen yang harus disiapkan yaitu hasil studi klinis, pengujian farmakodinamik, dan/atau pengujian toksisitas untuk barang yang profil keamanannya tidak diketahui, serta hasil dari pengujian-

pengujian ini untuk barang yang profil kemanjurannya tidak diketahui.

b. Dokumen mutu

- Formula

  Formula tiap bentuk sediaan / tiap saji / tiap kemasan, dan tiap bets yang direncanakan untuk satu kali pembuatan dengan mencantumkan nama dan berat atau volume (kg atau liter) semua bahan yang digunakan, termasuk bahan tambahan dan bahan aktif, serta fungsi masing-masing dan sumber masing-masing komponen bahan aktif komposisi.

- Cara Pembuatan

  Teknik manufaktur yang merinci setiap langkah proses, mulai dari persiapan bahan baku hingga perolehan produk akhir, dan mencakup rincian peralatan, alat, dan metode yang digunakan, serta pengawasan proses sesuai dengan Prosedur Operasional Baku (POB). Setiap langkah proses kerja perlu dijelaskan secara menyeluruh dan tepat, terutama untuk beberapa pekerjaan yang dianggap memerlukan perhatian khusus (BPOM RI, 2021) .

- Sumber Perolehan Bahan Baku

  Asal perolehan setiap bahan baku (produsen bahan baku); metode yang digunakan untuk memproduksi bahan baku yang berasal dari hewan; dan sumber bahan baku yang berasal dari hewan.

- Cara Penilaian Mutu Bahan Baku

  Hasil pengujian kualitas bahan baku; standar bahan baku dan referensi yang digunakan.

- Spefikasi Kemanan

- Cara Standarisasi Bahan Baku

Metode menstandarisasi setiap bahan baku, termasuk suhu dan kondisi yang dibutuhkan untuk mengeringkan simplisia, pelarut yang dibutuhkan untuk ekstraksi, dan teknik-teknik untuk identifikasi bahan baku secara kualitatif dan kuantitatif.

- Cara Penilaian Mutu Produk Jadi

  Spesifikasi produk akhir, referensi yang digunakan, protokol pengujian, dan hasil pengujian untuk obat-obatan alami yang diimpor dari laboratorium Indonesia yang terakreditasi.

- Cara Penetapan Stabilitas Produk Jadi

  Protokol studi stabilitas produk jadi dan laporan studi stabilitas produk jadi mengacu kepada standar/pedoman yang berlaku dan memuat antara lain:

  - Nama produk
  - No. bets
  - Tanggal produksi
  - Kondisi penyimpanan: - Real time: suhu 30±2°C, RH 75±5% - Accelerated: suhu 40±2°C, RH 75±5%
  - Spesifikasi/parameter pengujian
  - Metode pengujian
  - Alat/bahan
  - Interval pengujian: - Real time: 0, 3, 6 bulan, dst. sampai masa kedaluwarsa - Accelerated: 0, 3, dan 6 bulan
  - Data hasil pengujian (dapat berbentuk tabel)
  - Kesimpulan hasil pengujian.
  - Surat komitmen bermeterai untuk melakukan studi stabilitas produk jadi secara real time sampai masa kedaluwarsa dan melaporkan hasil ujinya ke Badan POM

- Asal Perolehan Dari Bahan tertentu

  Informasi mengenai sertifikasi halal kapsul yang digunakan, sumber kapsul gelatin yang digunakan, sertifikat bebas BSE untuk kapsul gelatin yang terbuat dari sapi, dan informasi spesifik lainnya mengenai pengadaan bahan tertentu sesuai dengan peraturan yang berlaku(Peraturan BPOM No 34 Tahun 2018 Tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik, 2018).

c. Dokumen Penandaaan

5. PARAMETER STANDAR HERBAL BUAH KAYU PUTIH

a. Parameter Standar Simplisia

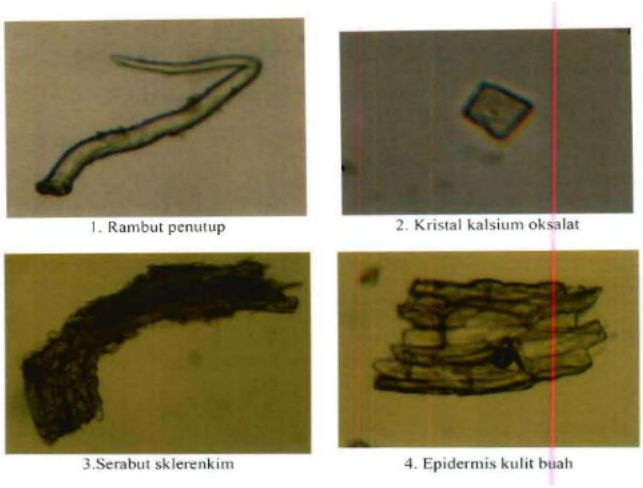
Melaleuca leucadendra L., anggota suku Myrtaceae, menghasilkan buah kayu putih, yang memiliki kandungan minyak atsiri minimal 0,20% v/b dan kandungan flavonoid total minimal 2,0%, yang diukur sebagai quercetin.

Identitas simplisia

Pemerian berbentuk biji kering, tidak berasa, berwarna coklat muda, dan berbau khas. Pangkal buah dan bunga membentuk simplisia. Simplisia adalah struktur berbentuk mangkuk dengan panjang 2-4 mm, 1,5-3,5 mm di garis tengah, dan rata dan berbulu di bagian luar. Warnanya coklat muda. Ruang buah diisi dengan banyak biji kecil berbentuk tidak beraturan dengan ukuran panjang 0,5-1,5 mm dan lebar kurang dari 0,5 mm. Bijinya berwarna kuning hingga coklat.

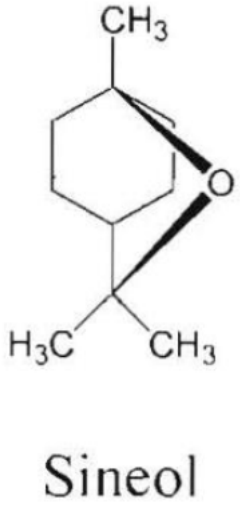
Gambar 4.1 Simplisia Buah Kayu Putih (Sumber : Farmakope Herbal I, 2008)

Mikroskopik Fragmen pengenal adalah rambut penutup, kristal kalsium oksalat, serabut sklerenkim, epidermis kulit buah dan berkas pengangkut.



Gambar 4.2 Fragmen Serbuk Simplisia Buah Kayu Putih (Sumber : Farmakope Herbal I, 2008)

Senyawa Identitas: Sineol



Gambar 4.3 Struktur Kimia Sineol (Sumber : Farmakope Herbal I, 2008)

Pola Kromatografi

Fase gerak :Tofuen P-aseton P (I : I + 3 tetes asam asetat)

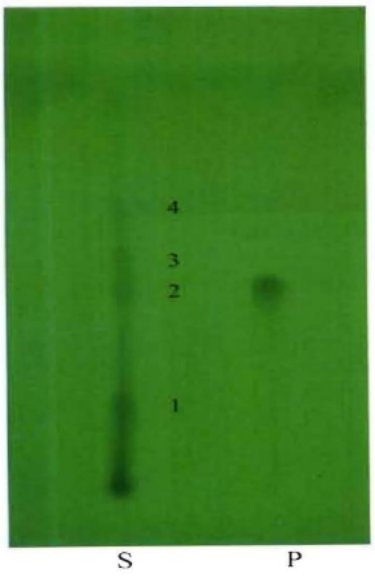
Fase diam :Silika gel 60 F254

Larutan uji : 2% dalam elano/ P, gunakan Larutan uji KLT

Larutan pembanding : Kuersetin 0, I% dalam elanol P

Volume penotolan : Totolkan 5 μL Larulan uji dan 3 μL Larutan pembanding

Deteksi : UV 254



Keterangan :
S : Simplisia buah kayu putih
P : Pembanding kuersetin
R_f pembanding kuersetin pada 0,45
R_f 1. 0,20
R_f 2. 0,45
R_f 3. 0,50
R_f 4. 0,65

Gambar 4.4 Profil Kromatografi simplisia (Sumber : Farmakope Herbal I, 2008)

Susut pengeringan tidak boleh lebih dari 15%, abu total 7,7%, abu tidak larut asam 0,7%, kadar larut air 7,7%, dan kadar larut etanol 7,9%. Kandungan minyak atsiri tidak kurang dari 0,20% v/b. Quercetin adalah kandungan flavonoid total, yang diukur paling sedikit 2,0%.

b. Parameter Standar Ekstrak : Melaleucae Leucadendrae Fructus Extractum Spissum

Buah dari suku Myrtaceae, Melaleuca leucadendra L., digunakan untuk membuat ekstrak kental buah kayu putih, yang memiliki kandungan minyak atsiri minimal 2,10% v/b dan kandungan flavonoid total minimal 5,60%, yang diukur sebagai quercetin. Ekstrak tersebut memiliki rendemen minimal 15,1%. Deskripsi: Berwarna coklat, ekstrak kental, rasa dan bau seperti hashy. Sineol adalah senyawa identitas. Persentase maksimum adalah 10%; jumlah

maksimum abu total adalah13.3%; jumlah maksimum abu tidak larut asam adalah2.6%; dan jumlah minimum minyak atsiri adalah 2.10% v / v.

Profil Kromatografi

Fase gerak :Kloroform P-etil asetat asetat P (4: I)

Fase diam ; Silika gel 60 F254

Larutan uji : 10% dalam elanol P

Larutan pembanding: Kursetin 1% dalam elanol P

Volume penotolan: Totolkan masing-masing 5 µL Larutan uji dan Larutan pembanding

Deteksi : Asam sulfal 10% LP

Keterangan :
S : Simplisia buah kemukus
P : Pembanding kubebin
R_f pembanding kubebin pada 0,45
R_f 0,45

Gambar 4.5 Profil Kromatografi ekstrak (Sumber : Farmakope Herbal I, 2008)

Susut pengeringan 10%, abu total 8,1%, abu tidak larut asam 1,8%, kadar sari larut air 10,3%, kadar sari larut etanol 9,1%, dan kadar

minyak atsiri 7,0% v/b merupakan nilai maksimum untuk parameter-parameter ini.

c. Parameter Standar Produk Herbal Buah Kayu Putih

Sediaan salep yang mudah diaplikasikan adalah balsam. Bentuk sediaan balsam memiliki kemampuan untuk meningkatkan suhu dan tingkat kelembapan kulit, meningkatkan penyerapan obat ke dalam kulit, bertindak sebagai oklusif, dan menurunkan risiko alergi karena sebagian besar sediaan balsam tidak mengandung bahan pengawet tambahan. Komponen yang mengandung aromaterapi juga dapat digunakan untuk membuat sediaan balsam. Karena suhu, teknik pembuatan, dan penggunaan bahan tambahan dapat berdampak signifikan pada stabilitas sediaan, maka stabilitas perlu dipertimbangkan ketika memformulasikan sediaan balsem (Jumardin et al., 2015). Formulator harus memperhitungkan rasio bahan aktif dengan bahan tambahan yang sesuai. Untuk membandingkan organoleptis dan homogenitas sediaan pada suhu yang berbeda, suhu dapat berdampak pada seberapa stabil sediaan balsam (BPOM RI, 2021). Hal ini terutama terjadi ketika menguji antara 10 dan 35 derajat Celcius (Nugrahaeni et al., 2022). Homogenitas sediaan balsam dipengaruhi oleh proses pembuatannya, dan hal ini berdampak pada stabilitas sediaan (Zulkarnain & Aminullah, 2012). Parameter standar stabilitas balsam antara lain :

A. Organoleptis

Tujuan dari uji organoleptik adalah untuk memeriksa warna, bentuk, dan bau sediaan (Yustinah & Parwati, 2020). Sediaan diperiksa dengan menggunakan uji organoleptik, dengan mencatat bentuk, warna, dan bau. Lima siklus sediaan dipantau, pada hari ke-3, 6, 7, 8, dan 9. Tabel 1 dari uji organoleptik menunjukkan bahwa variasi

aroma khasnya (bau) tidak terpengaruh oleh waktu. Selain itu, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa formulasi tersebut stabil di berbagai siklus pengujian organoleptic (Ardiyansyah et al., 2023).

Hari ke-	Warna		Bentuk		Bau	
	Suhu Dingin	Suhu hangat	Suhu dingin	Suhu hangat	Suhu dingin	Suhu Hangat
3	Putih Kehijauan	Kehijauan	Semi solid	Semi solid	Bau khas aromatik	Bau khas Aromatik
6	Putih Kehijauan	Kehijauan	Semi solid	Semi solid	Bau khas aromatik	Bau khas Aromatik
7	Putih kehijauan	Kehijauan	Semi solid	Semi solid	Bau khas aromatik	Bau khas Aromatik
8	Putih kehijauan	Kehijauan	Semi solid	Semi solid	Bau khas aromatik	Bau khas Aromatik
9	Putih kehijauan	Kehijauan	Semi solid	Semi solid	Bau khas aromatik	Bau khas Aromatik

Gambar 4.6 Hasil Organoleptis (Sumber : Ardiyansyah et al., 2023)

B. Homogenitas

Tujuan uji homogenitas adalah untuk memastikan, apakah bahan yang disiapkan mengandung butiran sama sekali. Untuk menentukan, apakah sediaan balsam mengandung bahan yang tercampur rata atau masih mengandung butiran, maka balsam yang sudah disiapkan, dioleskan pada gelas benda yang akan diuji (Pertiwi & Pangestu, 2020). Mengamati homogenitas-yang ditunjukkan dengan adanya gumpalan atau tidak, struktur yang konsisten, dan warna dari titik aplikasi ke titik sediaan-adalah cara uji homogenitas dilakukan. Lima siklus sediaan dipantau, pada hari ke-3, 6, 7, 8, dan 9. Berdasarkan Uji Homogenitas Tabel 2, hasil sediaan balsem dianggap homogen karena tidak ada gumpalan pada hasil sediaan, strukturnya rata, dan warnanya konsisten dari titik aplikasi hingga selesai. Selain itu, penelitian

sebelumnya menemukan bahwa sediaan dapat bertahan dengan baik pada beberapa kali pengujian homogenitas.

Hari ke-	Homogenitas	
	Suhu dingin	Suhu hangat
3	Homogen	Homogen
6	Homogen	Homogen
7	Homogen	Homogen
8	Homogen	Homogen
9	Homogen	Homogen

Gambar 4.7 Hasil Homogenitas (Sumber : Ardiyansyah et al., 2023)

C. Uji daya sebar

Satu gram sediaan balsam diambil, lalu diletakkan di atas kaca arloji dan ditimbang dengan menggunakan timbangan 100 g. Pengukuran dilakukan terhadap daya sebar bahan yang disiapkan selama pengujian satu menit (Handayani et al., 2023). Daya sebar setiap sediaan formula diamati dan diameter ukuran daya sebarnya dicatat untuk memeriksa uji daya sebar. Lima siklus sediaan diamati, pada hari ke-3, 6, 7, 8, dan 9. Tabel 4 menyajikan hasil uji daya sebar sediaan balsem. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada hari ke-6 dan ke-9, ketika disimpan pada suhu hangat, penyebaran dengan ukuran diameter terpanjang adalah 7 cm. Sebaliknya, hasil rata-rata daya sebar pada penelitian sebelumnya adalah 7,7 cm.

Hari ke-	Suhu dingin	Suhu hangat
3	5,75 cm	6 cm
6	6,5 cm	7 cm
7	6 cm	6 cm
8	5,5 cm	6 cm
9	6 cm	7 cm
Rata- rata	6,175 cm	

Gambar 4.8 Hasil pH (Sumber : Ardiyansyah et al., 2023)

D. Uji daya lekat

Tujuan dari uji adhesi adalah untuk mengevaluasi tingkat perlekatan permukaan kulit dari sediaan balsam (Rahmawati Zain et al., 2023). Dengan memantau kepatuhan dan mencatat jumlah waktu yang dihabiskan untuk persiapan, uji adhesi diperiksa. Lima siklus sediaan dipantau, pada hari ke 3, 6, 7, 8, dan 9. Hasil uji daya lekat untuk sediaan balsem diperoleh dari Tabel 3, dan ditemukan bahwa periode daya lekat terpanjang adalah 18 detik pada hari ke-3 dan ke-6 penyimpanan dingin. Sebaliknya, hasil rata-rata daya lekat pada uji coba sebelumnya adalah 7,7 detik.

Hari ke-	Uji daya lekat	
	Suhu dingin	Suhu hangat
3	18 detik	9 detik
6	18 detik	12 detik
7	8 detik	4 detik
8	15 detik	10 detik
9	15 detik	8 detik
Rata-rata	11,74	

Gambar 4.9 Hasil daya lekat (Sumber : Ardiyansyah et al., 2023)

E. Uji pH

Paper that is universally pH-tested is used. The purpose of this test is to ascertain whether or not the pH that was obtained from the prepared material falls within the necessary range (Salsabila et al., 2023). Nilai pH sediaan diukur untuk melakukan pemeriksaan pH. Lima siklus sediaan dipantau, pada hari ke-3, 6, 7, 8, dan 9. Tabel 5 menunjukkan bahwa hasil uji pH untuk formulasi balsem bersifat asam, dengan hari ke 7 dan 9 memiliki nilai pH tertinggi yaitu 6. Sediaan pada rentang 4-6 sering kali dimaksudkan untuk permukaan kulit. Ketika sediaan balsam diuji, pH-nya harus

berada di antara 4-6, yang sesuai dengan standar. Nilai pH pada penelitian sebelumnya adalah 6 .

Hari ke-	Suhu dingin	Suhu hangat
3	5	5
6	5	5
7	6	6
8	5	5
9	6	6

Gambar 4.10 Hasil pH (Sumber : Ardiyansyah et al., 2023)

6. SOAL PILIHAN GANDA

Petunjuk: Pilih respons yang sesuai!

1. Zat-zat berikut ini digunakan untuk membuat obat alami, dengan pengecualian …
   a. Tumbuhan
   b. Hewan
   c. Jasad renik
   d. Mineral
   e. Non mineral
2. Berikut yang bukan kriteria keamanan, khasiat dan mutu obat bahan alam adalah…
   a. Dibuat menerapkan CPOB
   b. Dibuat menerapkan CPOTB
   c. Gunakan bahan yang memenuhi standar keamanan dan kualitas.
   d. memenuhi standar yang ditetapkan oleh Farmakope Herbal Indonesia
   e. Berkhasiat yang dibuktikan secara empiris
3. Uji data dukung prakilinik sangat dibutuhkan dalam pengembangan obat…
   a. Obat herbal terstandar dan jamu
   b. Obat herbal terstandar dan obat bahan alam
   c. Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka
   d. Fitofarmaka dan jamu
   e. Jamu dan obat bahan alam
4. Acuan yang berisi monografi simplisia dan sediaan ekstrak adalah…
   a. Farmakope
   b. Farmakope Herbal
   c. Farmakope Indonesia
   d. Farmakope Herbal Indonesia

e. Farmakope Netherland

5. Dibawah ini adalah karakteristik bahan awal yang dihasilkan dari tanaman, kecuali…
   a. Nama ilmiah
   b. Rincian asal tanaman
   c. Deskripsi tanaman
   d. Kadar heksan
   e. Uji AKK
6. Dibawah ini adalah spesifikasi produk farmasi, kecuali….
   a. Spesifikasi proses
   b. Spesifikasi bahan awal
   c. Spesifikasi bahan pengemas
   d. Spesifikasi produk antara
   e. Spesifikasi produk jadi
7. Dibawah ini adalah spesifikasi produk jadi….
   a. Petunjuk pengujian
   b. Formula
   c. Persyaratan kualitatif
   d. Kondisi penyimpanan
   e. Batas waktu penyimpanan
8. Parameter standar untuk produk farmasi yang terkait formula adalah…
   a. Dokumen kemanan
   b. Dokumen khasiat
   c. Dokumen mutu
   d. Dokumen penandaan
   e. Dokumen kemasan
9. Parameter satndar produk yang mengamati bentuk, bau dan warna adalah…

a. Organoleptis
b. Homogenitas
c. Uji daya sebar
d. Uji daya lekat
e. Uji ph

10. Parameter standar produk farmasi bentuk sediaan semi solid untuk mengetahui kemampuan produk melekat di kulit adalah…
    a. Organoleptis
    b. Homogenitas
    c. Uji daya sebar
    d. Uji daya lekat
    e. Uji ph

7. SOAL URAIAN

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan obat bahan alam!
2. Sebutkan tahapan standarisasi produk farmasi!
3. Sebutkan komponen parameter standar produk farmasi untuk dokumen mutu!
4. Sebutkan parameter standar produk herbal sediaan semi solid!
5. Jelaskan tujuan parameter organoleptis dalam produk farmasi obat bahan alam!

DAFTAR PUSTAKA

Ardiyansyah, M., Cedric, A., Ardita, S. D., Arifiani, E., Anindya, R., Hermina, P. K., Hermina, P. K., Hermina, P. K., Hermina, P. K., Hermina, P. K., Hermina, R. P. K., & Hermina, P. K. (2023). FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN BALSAM DARI KOMBINASI MINYAK KAYU PUTIH (Cajuputi Oil) DAN EKSTRAK LENGKUAS (Alpinia Galanga L) tingkat kestabilan yang baik dengan kombinasi zat tambahan yang tepat serta dapat mengukur dikombinasikan dengan minyak arom. *Indonesian Journal of Health Science*, *3*(2), 250–256.

BPOM RI. (2021). Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional Yang Baik. *Bpom RI*, *11*(88), 1–16.

Depkes RI. (2008). Farmakope Herbal Edisi I 2008. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–276.

Hartanti, D. (2012). Kontaminasi Pada Obat Herbal. *PHARMACY*, *09*(August), 32.

Peraturan BPOM No 34 Tahun 2018 Tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik. (2018). Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia. *Bpom*, *11*, 1–16.

Yuli Widiyastuti. (2020). Pengembangan Parameter Standar Simplisia Untuk Menjamin Mutu Dan Keamanan Obat Tradisional. In *Angewandte Chemie International Edition, 6(11), 951–952.* (Issue Mi).

apt. Arista Wahyu Ningsih,S.Farm.,M.Si

Saat ini adalah pengajar di Universitas Anwar Medika Krian Sidoarjo. Arista Wahyu Ningsih adalah dosen yang mengampu beberapa mata kuliah di bidang Farmasi. Beberapa mata kuliah yang diampu adalah mata kuliah Farmakognosi, Fitokimia, Fitofarmasi, Farmakognosi dan Mikrobiologi. Pendidikan Strata-1 ditempuh di Universitas Jember, Profesi Apoteker ditempuh di Universitas Padjadjaran Bandung, Pendidikan Strata-2 di tempuh di Universitas Airlangga Surabaya program studi Farmakologi. Ketertarikan pada Farmasi mengeluarkan karya tulisan dan media yang terpublikasi di jurnal online di Indonesia dan luar negeri. Selain sebagai pengajar, Arista Wahyu Ningsih juga berpraktek profesi sebagai Apoteker di Apotek Diah Farma.

BAB 5
FORMULASI UMUM SEDIAAN BAHAN ALAM

1. Pre-Formulasi dan Formulasi Sediaan Fitofarmasi

Phytopharmaceutical/fitofarmasi merupakan sediaan yang zat aktifnya bersumber dari tanaman/tumbuhan. Zat aktif pada sediaan fitofarmasi dapat berupa tanaman segar, tanaman yang berupa simplisia, sari atau ekstrak dari tanaman atau bagian tanaman, serta isolat tanaman. Tumbuhan/tanaman yang digunakan dapat berupa tanaman yang telah dibudidaya maupun tumbuhan liar. Fitofarmasi memiliki keunggulan yakni memiliki rentang terapeutik yang luas, menghasilkan efek samping yang lebih sedikit pada dosis normal dibandingkan obat dengan zat aktif kimia sintetik, harga obat relatif lebih murah dibandingkan obat bahan kimia sintetik. Obat bahan kimia sintetik memiliki beberapa kelemahan seperti dapat menimbulkan efek samping berbahaya hingga efek toksik yang tidak dikehendaki.

Tanaman segar, simplisia, sari atau ekstrak sebagai zat aktif sangat jarang diberikan langsung sebagai obat/kosmetik/suplemen. Zat aktif tersebut terlebih dahulu diolah menjadi bentuk sediaan farmasi. Sebelum dilakukan formulasi, terlebih dahulu seorang formulator harus melakukan studi pre-formulasi. Pre-formulasi merupakan pengkajian karakteristik/sifat dari bahan yang akan diformulasikan, baik itu bahan aktif maupun bahan tambahan. Beberapa hal yang perlu dikaji dalam studi pre-formulasi, yaitu:

- Bentuk zat aktif (simplisia, ekstrak atau isolat)
- Pemeriksaan standarisasi
- Pemeriksaan sifat fisika-kimia, kelarutan dan lainnya sesuai dengan monografi herbal (dapat mengacu pada Farmakope Herbal)

- Kandidat bentuk sediaan yang akan diformulasikan (bentuk cair, semi-padat, padat atau gas)
- Komponen pembuatan sediaan (zat aktif, bahan tambahan, prosedur pembuatan sediaan)
- Uji sediaan (mutu fisik dan penentuan dosis zat aktif)
- Uji efektivitas sediaan.

Hal-hal yang menjadi bahan pertimbangan formulator ketika akan membuat suatu sediaan farmasi, yaitu:

- Sifat biologi zat aktif (lokasi absorpsi, kecepatan absorpsi, konsentrasi terpeutik minimum, transport melewati jaringan, stabilitas zat aktif)
- Sifat kimia zat aktif (sifat keasaman atau kebasaan, pH, stabilitas bentuk prodrug)
- Sifat fisika zat aktif (kelarutan, ukuran partikel, luas permukaan, bobot jenis, sifat higroskopis)
- Bentuk sediaan (Bentuk cair, semi-padat, padat, atau gas)
- Lokasi kerja obat yang diinginkan (lokal atau sistemik)
- Pasien target
- Kontinuitas pemasok bahan baku (zat aktif dan eksipien) karena akan mempengaruhi mutu sediaan

Melalui Keputusan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) Nomor: KH.00.05.41.1384 Tahun 2005, pemerintah meregulasi sediaan obat bahan alam seperti suppositoria, suspensi, emulsi, larutan, gel, krim, salep, tapel (serbuk simplisia yang disapukan di perut), pastilles, jenang (dodol), pilis (serbuk simplisia yang disapukan di dahi atau pelipis), param (serbuk atau bubur simplisia yang disapukan pada bagian tubuh yang sakit), kapsul, tablet, pil, rajangan dan serbuk. Sediaan obat herbal tidak

diperbolehkan dalam bentuk parenteral, tetes mata, intravaginal dan suppositoria. Bentuk suppositoria diperbolehkan jika untuk obat wasir. *Guidelines on Good Herbal Processing Practice* yang terbitkan *World Health Organization* (WHO) melampirkan tiga kategori bentuk sediaan obat herbal, yaitu sediaan padat (lozenges, tablet, kapsul, pil, granul, ekstrak kering, rajangan, dan herbal *tea bag*), sediaan semi-padat (kapsu lunak, air aromaterapi, *patch*, plester, inhalasi, krim, salep) dan bentuk sediaan cair (emulsi, suspensi, sirup, tinktur, dekok, infusa, dan ekstrak cair).

Formulasi zat aktif bahan alam menjadi sediaan farmasi memiliki tujuan sebagai berikut:

- Menghasilkan respons terapi obat yang dapat dihitung/perkirakan melalui formulasi yang dibuat.
- Untuk melindungi obat dari kerusakan akibat oksigen dan kelembaban. Untuk itu dapat dilakukan penyalutan dan penyegelan digunakan untuk sediaan tablet dan ampul.
- Untuk mencegah kerusakan obat akibat degradasi oleh asam lambung pada pemberian obat secara oral. Untuk itu dapat dilakukan formulasi sediaan tablet salut enterik.
- Untuk menutupi rasa dan aroma obat yang tidak berkenan seperti rasa pahit, asin dan aroma kuat dari obat. Untuk itu dapat dilakukan formulasi tablet salut gula dan sirup dengan penambahan bahan pengaroma.
- Untuk mengatasi permasalahan obat oral yang tidak dapat larut dengan air. Untuk itu dapat dilakukan formulasi sediaan suspensi.
- Untuk memberikan kemudahan bagi pasien yang sulit mengonsumsi obat dalam bentuk padat seperti tablet dan serbuk. Untuk itu dapat dilakukan formulasi sediaan cair seperti sirup, eliksir, suspensi dan emulsi.

- Untuk meningkatkan kepatuhan minum obat bagi pasien yang harus meminum obat secara rutin. Untuk itu dapat dilakukan formulasi tablet lepas lambat atau lepas tertunda.
- Untuk mengoptimalkan pemakaian zat aktif yang digunakan di luar tubuh. Untuk itu dapat dilakukan formulasi obat topical seperti krim, gel, salep, *patch* transdermal.
- Untuk mengoptimalkan pemakaian zat aktif yang digunakan di lubang tubuh seperti vagina dan anus. Untuk itu dapat dilakukan formulasi sediaan suppositoria, *vaginal douches* dan enema.
- Untuk menghasilkan efek terapi yang cepat dimana obat langsung masuk melalui pembuluh darah. Untuk itu dapat dilakukan formulasi sediaan parenteral, bukal,dan sublingual.
- Untuk mengoptimalkan pemakaian zat aktif yang digunakan melalui saluran pernapasan. Untuk itu dapat dilakukan formulasi sediaan *inhaler* dan aerosol.

2. JAMINAN STABILITAS FORMULASI SEDIAAN FITOFARMASI

Stabilitas suatu sediaan farmasi menjadi aspek penting yang harus diperhatikan untuk membuat sediaan yang baik. Sediaan yang zat aktifnya berupa bahan alam atau olahan bahan alam memiliki stabilitas yang relatif buruk. Hal ini bergantung pada proses prapanen, pasca panen, dan ekstraksi dari bahan alam tersebut. Komponen senyawa di dalam zat aktif sediaan bahan alam memiliki peran untuk menyebabkan suatu sediaan bahan alam menjadi kurang stabil. Ketidakstabilan sediaan bahan alam ini dapat berdampak kepada efikasi zat aktif sediaan tersebut. Zat aktif dapat mengalami penurunan hingga kehilangan efektifitas, bahkan berubah menjadi zat beracun (toksik). Ketidakstabilan sediaan bahan alam juga

tentunya akan berdampak pada penampilan/fisik sediaan (seperti rasa, aroma, warna, tekstur), yang tidak menguntungkan orang yang akan menggunakan sediaan obat tersebut. Perubahan fisik, kimia, dan mikrobiologi sediaan farmasi dapat menunjukkan ketidakstabilan suatu sediaan.

Stabilitas produk farmasi dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk interaksi antara zat aktif dengan bahan tambahan (eksipien), proses pembuatan sediaan., dan proses pengemasan sediaan, kondisi penyimpanan dan distribusi obat. Kondisi lingkungan yang berpengaruh pada stabil atau tidaknya suatu sediaan, yaitu kelembaban udara, intensitas cahaya, radiasi, dan suhu. Faktor dalam proses formulasi yang akan mempengaruhi stabilitas sediaan farmasi, yaitu sifat pelarut, pH zat aktif maupun bahan tambahan dan ukuran partikel.

Pengujian stabilitas dilakukan pada sediaan bahan alam untuk memastikan masa simpan sediaan dan sistem kemasan dalam kondisi penyimpanan tertentu. Uji stabilitas fisik sediaan termasuk uji pH, viskositas, kerapuhan (*friability*), kekerasan (*hardness*), waktu disintegrasi, ukuran granul/partikel, adhesivitas (daya rekat), resuspendabilitas dan uji organoleptik. Uji stabilitas mikrobiologi sediaan mencakup cemaran bakteri dan kapang atau khamir, sedangkan uji stabilitas kimia mencakup penetapan kadar zat aktif dan kadar air.

Meskipun sediaan yang terdiri dari kombinasi beberapa zat aktif tidak selalu harus diuji terhadap semua zat tersebut, pengujian harus dilakukan terhadap salah satu zat aktif. Dalam beberapa kondisi, pengujian dapat dilakukan pada lebih dari satu zat aktif atau marker pengganti, yang dikenal rentan mengalami perubahan selama masa penyimpanan dan dapat mempengaruhi kualitas sediaan.

Metode *real time* (jangka panjang) atau *accelerated* (dipercepat) dapat digunakan untuk melakukan uji stabilitas. Untuk kedua metode uji stabilitas, frekuensi pengujian harus cukup untuk menunjukkan profil stabilitas produk jadi. Untuk uji stabilitas jangka panjang, kondisi penyimpanan biasanya diuji setiap 3 bulan pada tahun pertama, setiap 6 bulan pada tahun kedua, dan setahun sekali pada tahun berikutnya hingga masa simpan yang telah ditetapkan. Untuk uji stabilitas dipercepat, kondisi penyimpanan biasanya diuji setiap 3 bulan pada tahun pertama.

Tabel 1. Parameter Pengujian Stabilitas Sediaan Fitofarmasi

Parameter / Sediaan	Uji Mikrobiologi	pH	Kadar air	Viskositas	Organoleptik	Penetapan kadar	Disintegration / Dissolution time	Hardness/ Friability	Variasi Granul/ Ukuran Partikel	Resuspendability	Adhesiveness
Tablet	✓		✓		✓	✓	✓	✓			
Pastilles	✓		✓		✓	✓					
Granul	✓		✓		✓	✓			✓		
Pulveres	✓				✓	✓					
Herbal *Tea Bag*	✓		✓		✓	✓					
Kapsul Keras	✓		✓		✓	✓	✓				
Kapsul Lunak	✓				✓	✓	✓				
Pil	✓		✓		✓	✓	✓				
Suspensi	✓	✓		✓	✓	✓			✓	✓	
Larutan	✓	✓		✓	✓	✓					
Emulsi	✓	✓		✓	✓	✓					
Sediaan Semi padat	✓	✓		✓	✓	✓					
Plaster	✓				✓	✓					✓
Serbuk Seduhan					✓						
Serbuk Rebusan					✓						

3. PERMASALAHAN FORMULASI SEDIAAN FITOFARMASI

Formulasi sediaan ekstrak tanaman adalah pekerjaan yang menantang dan tidak dapat dianggap hanya sebagai masalah teknologi farmasi. Ekstrak adalah bahan baku yang mengandung banyak senyawa aktif dalam jumlah kecil, berbeda dengan zat murni, baik berasal dari alam maupun sintetis. Sebagian besar adalah bahan sekunder, seperti gula polisakarida, garam organik dan anorganik, yang dapat memengaruhi proses pembuatan dan stabilitas sediaan farmasi.

Jika dibandingkan dengan zat murni, baik yang berasal dari alam maupun sintesis, formulasi ekstrak menjadi bentuk sediaan lebih banyak menghadapi masalah teknologi. Itu karena sifat ekstrak. Komponen aktif biasanya memiliki konsentrasi rendah, sehingga diperlukan dosis ekstrak yang lebih besar. Masalah dengan sifat tertentu, seperti kelarutan dan stabilitas bahan berkhasiat dari ekstrak, bukan satu-satunya masalah yang dihadapi selama proses pengembangan formulasi. Namun, penting untuk mempertimbangkan masalah yang muncul sebagai akibat dari adanya zat inert dalam ekstrak. Sifat higroskopisitas sediaan padat adalah salah satu contohnya, atau kelarutan yang buruk yang menyebabkan kekeruhan dalam larutan..

Salah satu masalah dengan sediaan padat adalah ekstrak yang digunakan. Dalam kebanyakan kasus, ekstrak kering menunjukkan sifat higroskopis. Beberapa metode untuk mengurangi sifat higroskopis ekstrak adalah sebagai berikut:

1. Diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kapsul lunak
2. Diformulasikan ke dalam bentuk sediaan granul
3. Kelembaban ruangan diatur guna pencegahan penarikan air pada zat aktif

4. Menambah bahan penyerap yang dapat menarik air seperti silika gel
5. Dalam proses granulasi, dapat digunakan pelarut organik serta pemberian bahan seperti mikrokristalin selulosa, serta *glidant* yang bersifat absorben seperti magnesium stearat dan aerosol sehingga dapat menghasilkan granul yang dapat dicetak langsung.
5. Dilakukan penyalutan ekstrak dengan diberikannya bahan seperti aerosol untuk mengurangi higroskopisitas zat aktif

Permasalahan yang paling banyak ditemui dalam pembuatan sediaan cair yang zat aktifnya berupa ekstrak adalah masalah kelarutan. Jika ekstrak kering dibuat dalam sediaan sirup atau larutan *drop*, ekstrak harus diencerkan terlebih dahulu dalam pelarut. Selama proses produksi, masalah ini selalu muncul dan sulit diatasi. Masalah ini muncul setelah endapan terbentuk atau karena pelarutan zat aktif tidak sempurna. Beberapa metode untuk mencegah terbentuknya endapan adalah:

a. Menjaga pH ekstrak agar tetap konsisten ketika melakukan rekonstruksi ekstrak atau ketika mencampur ekstrak dengan obat lain atau ke dalam sediaan. Ekstrak yang mengandung senyawa alkaloid sangat perlu diperhatikan mengenai hal ini.
b. Menggunakan pelarut dengan komposisi yang sama ketika membuat ekstrak dan membuat sediaan
c. Menggunakan surfaktan seperti tween dan span untuk ekstrak khusus seperti ekstrak Untuk ekstrak tertentu seperti ekstrak *Rucus aculeatus*.
d. Menggunakan kosolven seperti propilenglikol, sorbitol, sirup glukosa, polietilenglikol yang memiliki bobot molekul rendah, dan gliserol.

Stabilitas sediaan cair baik dari segi kimia maupun fisika juga mendapat pengaruh dari komponen tambahan, seperti kemungkinan terdapat interfensi dari bahan tambahan lainnya dan fenomena fermentasi. Penggunaan bahan pengawet dengan jenis dan konsentrasi yang sesuai serta penambahan alkohol dalam konsentrasi yang tepat dapat membantu

mengendalikan fenomena fermentasi. Pembuatan sediaan cair dengan zat aktifnya berupa ekstrak relatif menghasilkan sediaan dengan rasa yang kurang enak meskipun ditambahkan pemanis dan efek dari ekstrak memberikan rasa pahit pada sediaan serta bakteri dapat berkembang biak bahkan tanpa penambahan pemanis.

Jika ekstrak diformulasikan dalam sediaan semi padat seperti krim dengan tipe emulsi M/A, biasanya tidak ada masalah stabilitas. Namun, jika krim A/M dibuat dengan banyak saponin, nilai HLB dari krim dapat dipengaruhi oleh keberadaan saponin tersebut. Hal-hal yang menjadi perhatian formulator saat membuat krim dengan zat aktif ekstrak adalah sebagai berikut:

a. Ketika mengandung asam amino dan gula, ekstrak menjadi lingkungan yang baik sebagai tempat mikroba berkembang biak. Hal ini dapat diatasi dengan penambahan pengawet dengan jenis dan konsentrasi yang tepat.
b. Dalam kebanyakan kasus, jumlah zat aktif relatif rendah.
c. Ketika kadar air ekstrak dalam sediaan tinggi dan pH yang tidak sesuai dengan pH sediaan yang seharusnya, maka dapat berpotensi terjadinya polimerisasi, hidrolisis dan lain-lain.

Pada pengembangan sediaan farmasi bahan alam, beberapa metode digunakan untuk mengatasi permasalahan terkait sediaan farmasi bahan alam, di antaranya: teknologi *masking,* teknologi mikroenkapsulasi, pembentukan kompleks inklusi, dan disperse padat.

c. Teknologi Penutup Rasa

Rasa merupakan salah satu komponen dalam pembuatan sediaan bahan alam. Struktur kimia obat memengaruhi rasanya. Sensasi yang diterjemahkan oleh otak dipengaruhi oleh jenis ion yang dihasilkan di dalam saliva, derajat ionisasi sediaan, dan sifat kelarutan sediaan pada cairan saliva. Metode yang umum digunakan untuk mengurangi rasa pahit

termasuk mengurangi kelarutan obat pada pH saliva (dari 5,6 hingga 6,8), mengubah sifat obat dan afinitasnya terhadap reseptor rasa. Salah satu cara untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam minum obat terhadap rasa obat yang kurang menyenangkan adalah dengan menggunakan teknik penutup rasa. Berbagai teknik penutup rasa termasuk pembuatan sediaan effervescent, penyalutan dengan liposom, mengatur pH sediaan, meningkatkan viskositas, melakukan emulsifikasi, membentuk kompleks inklusi, menggunakan bahan adsorben, melakukan granulasi, penyalutan dengan resin pertukaran ion, penyalutan dengan bahan inert, menggunakan teknik mikroenkapsulasi serta dengan penambahan perasa dan pemanis. Teknik penutup dengan penambahan rasa dan pemanis adalah salah satu metode yang paling mudah. Untuk sediaan oral cair, rasa dan pemanis biasanya ditambahkan. Pilihan rasa tergantung pada banyak hal, yang paling banyak adalah menutupi rasa zat aktif yang pahit. Bahan perasa yang dapat digunakan untuk menutupi rasa kurang menyenangkan dari sediaan obat termasuk rasa pahit (*wild cherry, walnut, chocolate* dan *mix mint*), rasa asam (*citrus, licorice* dan raspberry), rasa manis (*berry* dan *vanilla*) serta rasa asin (*butterscotch, apple, apricot, peach* dan *vanilla*). Pemanis yang digunakan, yaitu sukralosa, sukrosa, mannitol, laktosa, *glycerrhizin*, *cyclamate, acesulfame potassium*, dan *aspartame*.

b. Teknologi Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi merupakan proses pelapisan zat aktif dengan polimer. Teknologi ini merupakan Teknik yang dipakai untuk menutupi rasa pahit. Beberapa Teknik yang masuk ke dalam teknologi ini, yaitu *pan coating, solvent evaporation, spray drying, coacervation* dan *air suspension coating*. Obat yang telah dimikroenkapsulasi dengan teknologi ini yaitu *claritomycin* dan ibuprofen menggunakan polimer *methacrylic acid,* obat *chloroquine* menggunakan polimer etil selulosa dan obat *prednisone* menggunakan polimer *eudargid E-*

1000. Mikroenkapsulasi adalah salah satu Teknik yang lazim dan efekti serta efisien untuk menutupi rasa pahit dari zat aktif. Pada Teknik ini, dapat digunakan pemanis, lemak, polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik.

b. Pembentukan Kompleks Inklusi

Pembentukan komplek inklusi adalah Teknik yang digunakan untuk menaikkan laju disolusi zat aktif dan kelarutan zat aktif yang tidak larut air. Bahan seperti siklodekstrin menjadi bahan yang telah berhasil menaikkan kelarutan zat aktif dengan harga ynag murah dan aman karena telah mendapatkan persetujuan dari badan regulasi pengawas obat dan makanan. Teknik ini dilakukan dengan cara memasukkan zat akif yang memiliki kelarutan rendah di dalam air ke suatu bahan yang memiliki rongga dan bersifat hidrofobik. Metode-metode yang ada dalam teknik ini adalah *supercritical antisolvent, microwave irradiation, milling, neutralize, physical mix, co-precipitation* dan *kneading*.

a. Dispersi Padat

Teknik ini merupatakn teknik yang paling sering digunakan untuk menaikkan kelarutan zat aktif. Dispersi padat pada teknik ini mengacu pada zat aktif padat yang terdapat dua komponen dengan sifat yang berbeda di dalamnya (hidorfilik dan hidrofobik). Zat aktif tersebut terdispersi secara homogen dalam bentuk kristal atau amorf. Metode-metode dalam teknik ini, yaitu *hot melt extrusion*, peleburan dan penguapan pelarut. Kelebihan dari teknik ini adalah dapat menaikkan kelrutan, memperbaiki porositas partikel sehingga memperbaiki sifat alir, dapat memperbaiki pembasahan partikel, serta dapat memperkecil ukuran partikel. Kekurangan dari teknik ini adalah partikel menjadi lebih sulit dikempa menjadi tablet dan partikel menjadi higroskopis sehingga sediaan menjadi kurang stabil.

4. CPOTB

Produk obat bahan alam harus dimanufaktur menurut ketentuan dan cara yang benar (sesuai ketentuan CPOTB) dengan mengikuti ketentuan kontrol kualitas (quality control) dan penjaminan mutu (quality assurance) serta pengemasan sediaan dalam wadah yang dapat mempertahankan stabilitas produk. Produk harus diberi label yang sesuai agar dapat digunakan secara benar dan disimpan dalam kondisi yang mendukung untuk tercapainya usia guna (shelf life) secara maksimal.

Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB) adalah rangkaian regulasi dan kegiatan pembuatan obat tradisional dengan tujuan menjamin produk yang dihasilkan selalu memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Tujuan CPOTB adalah untuk memastikan bahwa pembuatan obat tradisional sesuai dengan tujuan penggunaan, dilakukan secara konsisten dan memenuhi persyaratan yang ditetapkan. CPOTB mencakup semua aspek produksi dan pengendalian mutu, serta pengembangan produk dan Manajemen Resiko Mutu (MRM).

Aspek-aspek dalam CPOTB adalah:

- Sistem mutu Industri Obat Tradisional (IOT)
- Personalia
- Bangunan dan fasilitas
- Peralatan
- Produksi
- Cara penyimpanan dan pengiriman obat tradisional yang baik
- Pengawasan mutu
- Inspeksi diri, audit mutu, dan audit persetujuan pemasok
- Keluhan dan penarikan produk
- Dokumentasi
- Kegiatan alih daya
- Kualifikasi dan validasi

- Sistem komputerisasi
- Cara pembuatan bahan aktif obat tradisional yang baik
- Sampel pembanding dan sampel pertinggal
- Manajemen risiko mutu.

Pengawasan mutu merupakan salah satu aspek dalam CPOTB yang meliputi pengambilan sampel, spesifikasi dan evaluasi, serta organisasi pengawasan mutu, dokumentasi dan standar prosedur lolos uji. Bahan dan produk tidak dapat diloloskan untuk digunakan, dijual serta didistribusikan jika nilai mutunya belym memenuhi standar. Evaluasi mutu dari bahan dan produk obat bahan alam yang memiliki izin edar seharusnya dilakukan secara berkala, agar menjadi bukti bahwa semua proses dilakukan secara konsisten dan bahan yang digunakan sesuai dengan bahan baku yang telah terstandarisasi pada awal proses pembuatan obat bahan alam. Bahan pengemas produk yang telah dibuat dievaluasi dari segi *trand* yang sedang berlangsung serta evaluasi produk jadi untuk melihat perbaikan apa yang perlu dilakukan terkait proses dan produk.

Manajemen Risiko Mutu (MRM) merupakan proses yang tertata untuk melakukan asesmen, evaluasi, komunikasi dan *review* risiko-risiko yang dapat terjadi pada mutu obat bahan alam. Berbeda dengan obat dengan zat aktif dari bahan kimia sintetis yang proses pembuatannya bersifat reprodusibel, obat dari bahan alam yang bahan bakunya diperoleh dari berbagai lokasi dengan kondisi yang berbeda-beda dan terdapat ketidakpastian. Selain itu, komponen penyusun dan sifat zat aktif dari bahan alam sangat beragam, sehingga risiko-risiko yang ada juga semakin banyak. Penyebab dari kompleksitas dan keragaman sifat bahan alam, yaitu:

a. Kontaminasi hama atau gulma

b. Kandungan senyawa dalam bahan alam yang belum teridentifikasi

c. Proses budidaya tanaman/hewan

SOAL PILIHAN GANDA

1. Pada sediaan *soft capsule*, uji stabilitas yang tidak perlu dilakukan adalah:
   a. Organoleptik
   b. Uji Kadar
   c. Kadar Air
   d. Uji Disintegrasi
2. Zat aktif pada sediaan fitofarmasi dapat berupa
   a. Senyawa sintetik
   b. Simplisia
   c. Senyawa ionik
   d. Senyawa organik
3. Berikut ini merupakan hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pre-formulasi sediaan obat bahan alam, kecuali:
   a. Kompatibilitas bahan aktif dan tambahan
   b. Bentuk sediaan yang akan dibuat
   c. Penentuan dosis zat aktif
   d. Sistem penghantaran obat
4. Untuk mencegah kerusakan obat akibat degradasi oleh asam lambung pada pemberian obat secara oral dapat diatasi dengan cara:
   a. Membuat tablet lepas lambat
   b. Membuat sediaan suspensi
   c. Membuat tablet salut enterik
   c. Membuat sediaan larutan
5. Salah satu bentuk sediaan obat bahan alam dalam bentuk cair berdasarkan *Guidelines on Good Herbal Processing Practice*, yaitu:
   a. Emulsi

b. Lozenges

c. Kapsul lunak

d. Teh celup

6. Salah satu faktor yang mempengaruhi stabilnya sediaan farmasi adalah:

a. Interaksi makanan dengan zat aktif

b. Interaksi eksipien dengan zat aktif

c. Interaksi minuman dengan zat aktif

d. Interaksi obat dengan zat aktif

7. Uji khusus untuk mengetahui stabilitas sediaan plester yaitu:

a. *Disintegration*

b. *Resuspendability*

c. *Adhesiveness*

d. *Hardness*

8. Salah satu masalah utama dalam formulasi sediaan dari bahan alam, yaitu:

a. Zat aktif berada pada konsentrasi rendah

b. Zat aktif berada pada konsentrasi tinggi

c. Zat aktif memiliki toksisitas tinggi

d. Zat aktif memiliki rentang terapi sempit

9. Salah satu permasalahan dalam formulasi sediaan cair, yaitu:

a. Zat aktif bersifat higroskopis

b. Terbentuknya endapan

c. Nilai pH yang tidak dikendalikan dapat menyebabkan hidrolisis

d. Senyawa asam amino dan gula pada ekstrak menjadi media perkembang biakan mikroorganisme

10. Hal-hal berikut ini merupakan aspek-aspek dalam CPOTB, kecuali:

a. Personalia

b. Inspeksi diri

c. Penarikan produk

d. *Quality Assurance*

SOAL URAIAN

1. Sebutkan hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam formulasi sediaan bahan alam!
2. Sebutkan parameter-parameter uji stabilitas fisik, biologi dan kimia sediaan farmasi!
3. Sebutkan permasalahan-permasalahan pada formulasi sediaan farmasi dalam bentuk padat, cair dan semi-padat!
4. Sebutkan teknologi untuk mengatasi permasalahan pada formulasi sediaan bahan alam!
5. Sebutkan tujuan dari Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB)!

DAFTAR PUSTAKA

Agoes, G. (2009) Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi Industri-2) Edisi Revisi. Bandung: Penerbit Institut Teknologi Bandung.

Agoes, G. (2012). Sediaan Farmasi Padat. Bandung: Penerbit Institut Teknologi Bandung.

Agoes, G. (2013) Pengembangan Sediaan Farmasi Edisi Revisi dan Perluasan. Bandung: Penerbit Institut Teknologi Bandung.

Attwood, D. & Alexander, T. F. (2011). Physicochemical Principles of Pharmacy, 2 nd edition. London: Pharmaceutical Press.

Aziz, Y.S., Santi, D.A. dan Tatiana, S.W. (2022). Fitofarmasetika. Yogyakarta: PUSTAKABARUPRESS.

Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2021. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2021 tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2021. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik tentang Pedoman Uji Stabilitas Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi. (2017). Outlook Teknologi Kesehatan: Teknologi untuk Industri dan Bahan Baku Obat Herbal Proyeksi 2035. Jakarta: BPPT Press.

Bhalerao, K., Gambhire S. & Singh S. (2013). Taste Masking to Improve Compliance. Int. Res JPharm. App Sci. 3(5):224-237.

Bonati, A. (1991) Formulation of Plant Extracts into Dosage Forms dalam The Medicinal Plant Industry. R.O.B. Wijesekera. CRC Press. Bocca Raton. 107-113.

Fitriani, Y.N., INHS. Cakra., Yuliati, N. & Aryantini. D. (2015). Formulasi and Evaluasi Stabilitas Fisik Suspensi Ubi Cilembu (Ipomea batatas L.) dengan Suspending Agent CMC Na dan PGS Sebagai Antihiperkolesterol. Jurnal Farmasi Sains dan Terapan. Volume 2. Nomor 1.

Hou, J. P. & Youyu J. (2005). The Healing Power of Chinese Herbs and Medicinal Recipes. New York: Routledge.

Joshita, D, MS. (2008). Kestabilan Obat, Program S2 Ilmu Kefarmasian, Departemen Farmasi FMIPA, Universitas Indonesia

Kadam, S. V., Shinkar, D.M. dan Suadagar, R.B. (2013) Review on Solubility Enhancement Techniques. International Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 3: 462-475.

Kraft, K. & Christopher, H. (2004). Pocket Guide to Herbal Medicine. New York. Thieme.

Vadas, E. B. (2010). Stability of Pharmaceutical Products. The Science and Practice of Pharmacy. 1(1): 988 – 989.

World Health Organization (2017) Revised Draft: WHO Guidelines on Good Herbal Processing Practices (GHPP) for Herbal Medicines
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/V-2ndGlobalReview-RevisedDraft-WHO-GHPP-March2017.pdf.

BIODATA PENULIS

Mustika Endah Pratiwi lahir pada tanggal 1 Desember 1994 di Surabaya. Penulis menempuh pendidikan sarjana farmasi di Universitas Halu Oleo Kendari dan lulus pada tahun 2016. Penulis melanjutkan pendidikan Magister Farmasi Sains di Universitas Setia Budi Surakarta dan lulus pada tahun 2020.

Penulis pernah menjadi dosen farmasi di Universitas Sari Mulia, Banjarmasin. Kini penulis bekerja sebagai dosen farmasi di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Cenderawasih, Jayapura.

Penulis sangat tertarik untuk mengembangkan keilmuan di bidang teknologi farmasi, farmakologi dan farmasi bahan alam. Penulis terbuka pada kolaborasi penulisan buku, penelitian dan pengabdian kepada masyarakat dalam bidang ilmu terkait. Penulis dapat dihubungi melalui email **mustika@fmipa.uncen.ac.id.**

BAB VI
FORMULASI OBAT BAHAN ALAM SEDIAAN LIKUIDA

1. PENDAHULUAN

Berdasarkan Peraturan Pemerintah RI No. 51 Tahun 2009 tentang sediaan obat dan Permenkes RI No.760 tahun 1992 bahwa formulasi farmasetik, sediaan dan kemasan obat tradisional dengan obat modern adalah sama hanya berbeda dalam hal bahan bakunya. Formulasi bahan alam untuk sediaan likuida harus mengikuti aturan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOB) untuk menjamin keamanan produk yang dihasilkan.

Obat tradisional di masyarakat telah banyak dikenal dan digunakan pada jaman dahulu sampai saat ini. Masyarakat pada umumnya menggunakan obat tradisioanl masih sebatas dalam bentuk jamu, dimana cara penyajiannya dengan direbus atau diseduh, hal ini menyebabkan kurang efisien dan kurang disukai oleh masyarakat. Sediaan jamu juga memiliki beberapa kekurangan diantaranya penyajian yang tidak praktis, bentuk sediaan yang kurang stabil dan takaran yang tidak tetap. Bahan – bahan yang digunakan pada sediaan jamu berasal dari semua bagian tanaman, bukan hanya berasal dari ekstraksi atau isolasi terkait bahan aktifnya saja.

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi yang semakin maju, mendorong untuk membuat suatu formulasi yang tepat dalam mengolah bahan alam menjadi bentuk sediaan yang *acceptable* atau mudah diterima oleh masyarakat, salah satunya adalah bentuk sediaan likuida. Bentuk sediaan likuida merupakan bentuk sediaan cair yang dapat ditujukan untuk pemakaian oral atau topikal.

2. BENTUK SEDIAAN BAHAN ALAM LIKUIDA DAN PERSYARATAN

Macam – macam bentuk sediaan bahan alam likuida yang berasal dari tanaman, diantaranya adalah sebagai berikut:

A. Dekok (*decoctum*)

Dekok merupakan sediaan cair yang dibuat dengan cara mengekstraksi simplisia dengan air pada suhu 90°C selama 30 menit. Cara pembuatannya adalah simplisia dengan derajat halus tertentu dimasukkan ke dalam suatu wadah bisa panci kemudian ditambahan dengan air secukupnya, setelah itu dipanaskan melalui pengangas air selama 30 menit. 30 menit dihitung pada suhu mulai mencapai 90°C sambal diaduk beberapa kali. Setelah selesai, saring melalui kain flannel saat masih panas, kemudian tambahkan air secukupnya melalui ampas sampai diperoleh dekok yang diharapkan.

B. Sirup

Sirup merupakan sediaan cair agak kental yang mengandung kurang lebih 50% sukrosa dan pada umumnya kandungan sukrosa 60 – 65%. Kandungan gula yang cukup tinggi dalam sirup dapat berfungsi untuk menghambat mikroorganisme, sehingga stabilitas sediaan lebih baik dan sediaan memiliki masa simpan yang cukup lama. Sediaan sirup dapat ditujukan untuk dewasa maupun anak – anak. Pada sediaan sirup produksi dan penyimpanan harus sesuai dengan persyaratan sebagai berikut:

a. Simplisia harus diekstraksi, dimurnikan, dan dipekatkan menjadi volume tertentu dengan metode yang sesuai yang telah ditetapkan dalam monografi atau obat dilarutkan dalam air segar yang dididihkan dan kemudian ditambah dengan sirup sederhana.
b. Jika sirup dipreparasi dengan sukrosa padat, maka ditambahkan air, kemudian dididihkan dan disaring
c. Bahan pembantu yang sesuai dapat ditambahkan, misal pengawet atau bahan tambahan laim yang variasi dan jumlah yang digunakan harus

sesuai dengan persyaratan yang dinyatakan dalam standar nasional dan tidak menganggu stabilitas dan pengujian yang harus dilakukan terhadap sediaan sirup. Jika perlu dapat ditambahan etanol, gliserin, atau poli alkohol lain dalam jumlah yang sesuai.

d. Sirup haruslah bersih dan tidak diperbolehkan terjadi kontaminasi jamur, bau tengik, terbentuk gas, atau gangguan lain yang tidak diperbolehkan selama penyimpanan.
e. Nilai BJ, pH, dan lainnya harus sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan.
f. Disimpan dalam kemasan kedap tertutup dan disimpan ditempat dingin, keculai jika dinyatakan lain.

C. Mikstura

Mikstura merupakan salah satu sediaan likuida bahan alam yang bertujuan untuk pemakaian secara oral dan dibuat dengan melakukan ekstraksi dengan air atau pelarut lain yang sesuai. Pada sediaan mikstura produksi dan penyimpanan harus sesuai dengan persyaratan sebagai berikut:

a. Simplisia harus diekstraksi, dimurnikan, dan dipekatkan menjadi volume tertentu dengan metode yang sesuai yang telah ditetapkan.
b. Bahan pembantu yang sesuai dapat ditambahkan, misal pengawet atau bahan tambahan laim yang variasi dan jumlah yang digunakan harus sesuai dengan persyaratan yang dinyatakan dalam standar nasional dan tidak menganggu stabilitas dan pengujian yang harus dilakukan terhadap sediaan mikstura. Jika diperlukan, maka mikstura dapat pula mengadung sejumlah alkohol.
c. Jika digunakan sukrosa dalam sediaan mikstura, maka kandungan sukrosa tidak boleh melebihi 20%.
d. Mikstura harus bersifat jenuh, tidak boleh menunjukkan kontaminasi jamur, bau tengik, za tasing, perubahan warna, terbentuknya gas atau gangguan lain selama penyimpanan.

e. Nilai BJ, pH, dan lainnya harus sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan.
f. Disimpan dalam kemasan kedap tertutup dan disimpan ditempat dingin, keculai jika dinyatakan lain.

D. Tingtur (*tincture)*

Tinktura merupakan sediaan cair yang dibuat dengan cara melakukan ekstraksi pada simplisia menggunakan etanol dengan metode maserasi atau perkolasi menggunakan pelarut yang sesuai dengan monografi. Tingtur dibuat dengan jumlah simplisia 20% untuk zat berkhasiat dan 10% untuk zat berkhasiat keras. Pada sediaan tingtur produksi dan penyimpanan harus sesuai dengan persyaratan sebagai berikut:

a. Tingtur yang mengandung obat beracun (keras) biasanya ekivalen dengan 10 gram obat dalam 100 mL tingtur. Bahan aktif tingtur yang mengandung obat beracun (keras) dapat ditentukan melalui penentuan produk antaranya, dan potensi (kadar) diatur agar dapat menghasilkan produk akhir yang memenuhi persyaratan yang dinyatakan dalam monografi individual. Kebanyakan tingtur mengandung 20 gram obat dalam 100 mL tingtur (untuk bahan tidak berkhasiat keras).
b. Tingtur dapat dipreparasi secara disolusi/dilusi, maserasi, atau perkolasi.
c. Kandungan etanol seharusnya ditentukan untuk tingtur
d. Endapan yang terbentuk pada penyimpanan lama dari tingtur dapat dihilangkan dengan cara penyaringan, dengan ketentuan kandungan bahan aktif dan etanol masih memenuhu syarat yang tertera dalam monografi.
e. Disimpan dalam kemasan kedap tertutup dan disimpan ditempat dingin, keculai jika dinyatakan lain

E. Jus (*succus)*

Jus merupakan sediaan cair yang dibuat melalui pengepresan atau pemerasan buah segar atau bagian lain dari tanaman yang kaya sari dengan penambahan sedikit air. Sediaan jus pada umumnya dibuat untuk bagian tanaman yang tidak memiliki kandungan kimia yang poten.

F. Infusa (*infusum/*rebusan)

Infusa merupakan sediaan cair yang cara pembuatannya dengan melakukan ekstraksi simplisia dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Cara ini merupakan cara yang paling sederhana untuk membuat sediaan herbal yang berasal dari bagian tanaman yang lunak yaitu bunga dan daun. Hal – hal yang perlu diperhatikan dalam proses pembuatan infusa, diantaranya:

a. Jumlah simplisia. Kecuali dinyatakan lain, infus yang mengandung bukan bahan berkhasiat keras di buat dengan menggunakan 10 % simplisia.
b. Derajat halus simplisia. Masing – masing jenis simplisia memiliki persyaratan derajat halus simplisia yang telah ditetapkan dalam monografi.
c. Banyaknya air ekstra. Untuk membuat sediaan infus pada umumnya memerlukan penambahan air sebanyak 2x dari berat simplisia. Air ekstra ini diperlukan karena simplisia yang akan digunakan pada umumnya dalam keadaan kering
d. Cara menyerkai. Umumnya infus diserkai saat masih panas, kecuali infus simplisia yang mengandung minyak atsiri, diserkai setelah dingin. Infus daun sena, infus asam jawa dan infus simplisia lain yang mengandung lendir tidak boleh diperas. Infus daun sena harus diserkai setelah dingin karena infus daun sena mengandung zat yang dapat menyebabkan sakit perut yang larut dalam air panas, tetapi tidak larut dalam air dingin.
e. Penambahan bahan-bahan Lain. Pembuatan infus kulit kina ditambahkan asam sitrat 10% dari bobot bahan berkhasiat dan pada pembuatan infus

simplisia yang mengandung glikosida antrakinon, ditambahkan natrium karbonat 10% dari bobot simplisia.

G. Injeksi

Injeksi adalah produk steril yang dipreparasi dengan cara permurnian ekstrak dan ditujukan untuk pemberian parenteral ke dalam tubuh. Macam sediaan injeksi diantaranya adalah cairan untuk injeksi, serbuk untuk injeksi, dan cairan pekat untuk injeksi. Cairan untuk injeksi adalah larutan steril atau emulsi yang ditujukan untuk pemberian secara parenteral ke dalam tubuh, yang dapat diaplikasikan secara injeksi intramuscular, injeksi intravena, atau tetes intravena. Dalam hal ini, cairan untuk injeksi secara intravena dengan volume besar (kecuali dinyatakan lain, volume tidak kurang dari 100 mL). Pada sediaan injeksi produksi dan penyimpanan harus sesuai dengan persyaratan sebagai berikut:

a. Simplisia diekstraksi dan dimurnikan menurut metode yang telah ditetapkan untuk menghasilkan produk antara, yang selanjutnya digunakan untuk manufaktur sediaan injeksi.
b. Larutan untuk injeksi harus jernih, emulsi untuk injeksi harus stabil tanpa pemisahakan fase dan tidak boleh digunakan untuk rute intraspinal. Ukuran partikel dari 90% partikel terdispersi dalam emulsi untuk injeksi intravena harus berukuran kurang dari 1 μm dan tidak boleh ada partikel yang berukuran lebih dari 5 μm.
c. Pelarut yang digunakan untuk injeksi haruslah aman dan tidak berbahaya, tidak menimbulkan efek pada efisiensi terapeutik dan kualitas obat. Pelarut diklasifikan menjadi pelarut air dan nonair. Di samping air yang biasa digunakan, larutan 0,9% NaCl atau zat lain yang sesuai dapat pula digunakan sebagai pelarut air.
d. Saat melakukan preparasi injeksi, kadang diperlukan bahan tambahan, seperti pengatur tekanan osmotik, pengatur nilai pH, agen

pensolubilisasi, antioksidan, agen bakteriostatik, pengelmusi, agen pensuspensi dan lain sebagainya tergantung dari karakteristik bahan obat.

e. Kemasan untuk sediaan injeksi diantaranya terdiri dari ampul gelas atau plastic dan vial (kantong). Sifat kedap udara kemasan harus dibuktikan dengan cara yang telah ditetapkan. Kemasan untuk sediaan injeksi harus memenuhi kriteria dan persyaratan gelas-medisinal menurut standar nasional (farmakope). Penutup karet untuk kemasan injeksi, terutama injeksi dosis ganda, harus cukup elastis dan memenuhi kriteria yang telah ditetapkan oleh standar nasional (farmakope).
f. Selama maufaktur sediaan injeksi, harus dilakukan tindakan yang efektif untuk mempersingkat waktu preparasi yang bertujuan untuk mencegah gangguan. Prosedur preparasi larutan infus intravena harus dikontrol secara lebih ketat. Ukuran partikel emulsi selama proses preparasi emulsi parenteral penting untuk diperhatikan karen ahrus memenuhi standar nasional (prinsip ukuran partikel emulsi harus lebih kecil dari ukuran pembuluh darah terkecil).
g. Penyimpanan sediaan injeksi harus terlindung dari cahaya, kecuali dinyatakan lain.
h. Untuk injeksi dengan penambahan agen bakteriostatik, nama dan konsentrasi agen bakteriostatik harus dicantumkan dalam label.
i. Perlu dilakukan pengujian logam berat dan garam arsenik untuk bahan antara injeksi.

H. Linimen

Linimen merupakan sediaan cair yang digunakan untuk aplikasi eksternal dengan cara menggosokan pada bagian permukaan kulit yang tidak terluka, dibuat dari lemak atau pelarut lain yang sesuai. Linimen dengan pelarut minyak disebut dengan linimen berminyak. Pelarut yang umum digunakan

dalam sediaan linimen adalah air, etanol, gliserin, minyak nabati, dan paraffin cair.

I. Lotion

Lotion merupakan sediaan cair dari ekstrak yang memiliki kandungan air lebih banyak. Lotion memiliki beberapa sifat, diantaranya sebagai pelembab bagi kulit, memberikan lapisan minyak yang hampir sama dengan sebum, membuat tangan dan badan menjadi lembut, tetapi tidak terasa berminyak dan mudah dioleskan. Pelarut yang umum digunakan dalam sediaan lotion adalah air dan etanol.

J. Sediaan Nasal (tetes nasal, semprot nasal, pencuci nasal)

Sediaan nasal merupakan sediaan cair yang penggunaannya ditujukan untuk lokasi liang nasal (hidung). Pada sediaan nasal produksi dan penyimpanan harus sesuai dengan persyaratan sebagai berikut:

a. Sediaan nasal dapat ditambahkan eksipien dan disesuaikan dengan karakteristik dari bahan aktif dan keperluan penggunaan dari sediaan. Untuk sediaan nasal direkomendasikan penggunaan pelarut, seperti air, propilen glikol, paraffin cair, minyak nabati, dan lain sebagainya. Jika diperlukan dapat juga ditambahkan bahan seperti pensolubilisasi, pensuspensi, pengemulsi, pengawet, dll.
b. Sediaan nasal tidak boleh menyebabkan efek samping pada selaput mukosa dan silia, lubang dan jaringan hidung. Obat tetes nasal dengan pembawa air, terkadang memerlukan eksipien untuk mengatur pH dan mengatur sediaan menjadi isoosmotik dengan lapis mukosa selaput hidung.
c. Larutan untuk nasal harus jernih tanpa adanya endapan dan juga benda asing. Partikel yang terdapat dalam sediaan suspensi obat nasal harus halus dan licin serta terdispersi secara merata. Endapan tidak boleh

membentuk aglomerasi jika didiamkan, dan sebisa mungkin tidak terjadi pemisahan fase dalam beberapa menit setelah penggojokan. Jika saat didiamkan terjadi pemisahan fase, tetapi saat dilakukan penggojokan mudah untuk terdispersi kembali secara homogen.

d. Jumlah dalam kemasan untuk sediaan nasal tidak boleh melebihi 10 mL, kecuali dinyatakan lain.
e. Sediaan nasal harus disimpan dalam wadah yang tertutup dan kedap.

K. Sediaan Tetes Oftalmik

Sediaan tetes oftalmik merupakan sediaan cair yang dibuat dari ekstrak tanaman yang penggunaannya ditujukan langsung pada mata untuk memperoleh efek terapeutik. Pada sediaan obat mata dapat ditambahkan bahan tambahan (eksipien) untuk mengatur tekanan osmotik, pH, viskositas, peningkatan kelarutan obat, dan stabilitas sediaan. Eksipien yang ditambhakan dalam sediaan obat mata tidak boleh menurunkan efikasi dan menimbulkan iritasi lokal. Obat tetes oftalmik dengan pH tertentu haruslah isotonis dengan air mata, kecuali dinyatakan lain. Jumlah pada setiap kemasan pada sediaan tetes oftalmiktidak boleh melebihi 10 mL. Pengemasan sediaan tetes oftalmik harus dalam kemasan tertutup dan kedap, terlindung dari cahaya, dan disimpan di tempat yang dingin.

3. FORMULASI EKSTRAK TANAMAN MENJADI BENTUK SEDIAAN LIKUIDA

Beberapa hal yang harus dipatuhi saat memformulasi sediaan obat bahan alam likuida antara lain:

(1) Bangunan tempat pembuatan formulasi sediaan bahan alam likuida harus pada lingkungan yang bersih dan sehat.

(2) Peralatan yang digunakan untuk proses produksi harus baik dan bersih sesuai persyaratan yang telah ditentukan
(3) Personalia harus memiliki kualifikasi dan kompetensi yang dipersyaratkan dan dibutuhkan
(4) Kontrol kualitas mulai dari pemilihan bahan baku, proses formulasi dan sampai proses pengemasan harus dijaga keamanan dan kebersihannya

Formulasi yang berasal dari ekstrak tanaman untuk diubah menjadi bentuk sediaan farmasi merupakan sesuatu yang tidak mudah. Hal ini berbeda dengan bahan aktif murni sintetik, ekstrak tanaman merupakan bahan baku yang mengandung berbagai macam bahan aktif tetapi dalam jumlah kecil. Dalam ekstrak tanaman sebagian besar merupakan bahan – bahan sekunder yang mana dapat berpengaruh terhadap proses pembuatan dan stabilitas dari sediaan farmasi.

Ekstrak tanaman dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu ekstrak total dan ekstrak yang dimurnikan. Ekstrak total merupakan ekstrak yang mengandung semua bahan terekstraksi yang diperoleh dengan cara penarikan menggunakan pelarut tertentu. Pelarut yang umum digunakan adalah pelarut air dan hidroalkohol. Esktrak yang dimurnikan merupakan ekstrak yang tidak lagi mengandung bahan – bahan yang tidak diperlukan dan tidak mempengaruhi proses penghilangan zat inert dengan berbagai cara sesudah ekstraksi primer.

Seorang formulator perlu mengetahui secara pasti terkait karakteristik atau sifat dari ekstrak dan juga metode dalam pengujian ekstrak, karena hal ini dapat membantu mengatasi permasalahan dalam formulasi sediaan farmasi yang menyangkut ketersediaan hayati dan juga stabilitas fisika kimia. Selain itu perlu diperhatikan juga, seperti penyusunan formulasi sediaan haruslah mudah dan sederhana yang mengandung tidak lebih dari 2 atau 3 ekstrak. Hal yang perlu dihindari adalah memasukkan beberapa ekstrak yang memiliki aktivitas farmakologis yang sama. Masalah yang dihadapi dalam pengembangan formulasi tidak hanya memecahkan masalah dengan karakteristik tertentu, misalnya kelarutan dan stabilitas bahan berkhasiat dari ekstrak tetapi perlu

mempertimbangkan masalah yang timbul karena keberadaan zat inert dalam ekstrak, misalnya sifat higroskopis. Pada umumnya semua bentuk sediaan farmasi dapat dibuat dari bahan ekstrak misalnya bentuk sediaan cair (sirup, drop, larutan atau suspensi untuk kapsul gelatin lunak, injeksi).

Formulasi sediaan injeksi yang mengandung ekstrak walaupun secara teoritis dapat dilakukan, tapi tidak direkomendasikan sekalipun menggunakan ekstrak dengan kekuatan tinggi. Dalam ekstrak mengandung berbagai macam produk sekunder yang sifat – sifatnya tidak selalu diketahui secara pasti. Hal ini bisa saja dapat menimbulkan hal – hal yang tidak diinginkan dan tidak terduga pada saat digunakan oleh pasien.

4. PEMBUATAN SEDIAAN BAHAN ALAM LIKUIDA

Pembuatan sediaan likuida seperti sirup, drop, larutan, atau suspensi untuk kapsul gelatin dapat terbuat dari ekstrak cair, kental, maupun kering. Permasalahan utama dalam formulasi sediaan likuida dari bahan alam yang memiliki kandungan ekstrak adalah kelarutan. Ekstrak harus diencerkan dalam larutan atau dilarutkan kembali jika berbentuk kering di dalam sistem pelarut sirup atau drop. Permasalahan ini sering timbul dalam formulasi dan kadang – kadnag sulit diatasi dalam proses produksi atau manufaktur. Permasalahan ini terjadi beberapa waktu setelah terbentuknya endapan atau terjadi kekeruhan yang disebabkan karena proses pelarutan yang tidak sempurna dari komponen bahan aktif ataupun komponen dari eksipien.

Beberapa hal dapat dilakukan, untuk mencegah terjadinya endapan selama proses formulasi sediaan likuida bahan alam, diantaranya adalah:

a) Dalam pembuatan sediaan pelarut yang digunakan sama komposisinya dengan pelarut/campuran pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi yang digunakan untuk pembuatan ekstrak tanaman sehingga merupakan pelarut terbaik untuk melarutkan kembali ekstrak kering, atau untuk mengencerkan ekstrak cair atau suatu tinktura.

b) Perubahan pH harus dicegah apabila melakukan rekonstitusi ekstrak, terutama saat proses pencampuran ekstrak dengan obat lain atau sediaannya. Hal ini berlaku khususnya untuk produk yang memiliki kandungan alkaloida.
c) Penambahan kosolvent dalam beberapa kasus dapat membantu menstabilkan larutan. Contoh kosolvent yang dapat digunakan adalah propilenglikol, gliserol, sorbitol, PEG dengan bobot molekul rendah dan sirup glukosa.
d) Stabilisasi dapat dilakukan dengan cara penambahan surfaktan, untuk ekstrak tertentu. Contoh: Ekstrak *ruscus aculeatus* dengan penambahan polioksitilen-20 sarbitan monostearate (solubilisasi).

Stabilitas sediaan bahan alam likuida, baik secara kimia ataupun fisika, dapat diipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya kemungkinan terjadinya fermentasi dan interferensi dari komponen lain produk akhir. Fenomena fermentasi dapat dikendalikan, engan penggunaan alkohol dalam konsentrasi yang tepat maupun dengan cara penambahan pengawet yang sesuai. Kemungkinan terjadinya antaraksi antara konstituen lain merupakan sumber lain dari ketidakstabilan.

Permasalahan lain yang dapat terjadi dalam formulasi sediaan likuida yang memiliki kandungan ekstrak adalah rasa dan bau yang kurang menyenangkan, karena ekstrak pada umumnya memiliki rasa yang tidak enak dan pahit, sehingga hal ini tidak bisa selalu diatasi dengan penambahan pemanis saja.

Pengawetan sediaan likuida yang mengandung ekstrak tanaman sangat penting untuk diperhatikan, karena pada beberapa kasus pertumbuhan mikroba masih dapat terjadi walaupun kandungan alkohol telah mencapai 40%. Sediaan yang berasal dari tanaman pada umumnya mengandung nutrient, dimana nutrient ini untuk pertumbuhan mikroba terutama ragi dan jamur. Pengawetan pada sedian bahan alam likuida, dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya:

a. Penambahan alkohol dalam campuran
b. Penambahan pengawet

Pengawet yang sering digunakan diantaranya adalah p-hidroksi benzoate, asam sorbat, dan asam benzoat terhadap ragi dan jamur.

5. CONTOH FORMULA SEDIAAN HERBAL (HONGARIA 1995)

a. Sediaan Larutan

1. *Aminoerg Solution*

   Bahan aktif: 500 mL larutan mengandung 7,5 g ekstrak dari herba berikut:

Solidaginis herba	*3%*
Hederae terrestris herba	*3%*
Chamaedrys herba	*3%*
Milk protein (expressed as amino acid)	*1,0 g*
Alum (expressed as alumunium ions)	*0,2 g*

   Eksipien: *Aetheroleum lavandulae*

2. *Amol Medicinal Herb Extract*

   Bahan aktif: 100 g larutan mengandung:

Aetheroleum melissae indicum	*1,00 g*
Aetheroleum myristicae	*2,90 g*
Aetheroleum caryphylli	*1,00 g*
Aetheroleum cinnamomi	*2,40 g*
Aetheroleum citri	*5,70 g*
Aetheroleummenthae piperitae	*2,40 g*
Aetheroleum lavandulae	*2,40 g*
Mentholum	*17,23 g*

   Eksipien: Alkohol

3. *Antipoll Drops*

   Bahan aktif: 1000 g larutan mengandung herba berikut:

Angelicae radix ex rhizome	*3,0 g*
Juniperi galbulus	*0,5 g*

Melissae folium	*5,0 g*
Crataegi fructus	*5,0 g*
Crataegi summitas	*5,0 g*
Majoranae herba	*2,0 g*
Marrubii herba	*5,0 g*
Verbasci flos	*10,0 g*
Inulae radix	*5,0 g*
Verbenae herba	*5,0 g*

Eksipien: Alkohol

4. *Bano Swedish Bitter*

Bahan aktif: 150 mL larutan mengandung ekstrak dari:

Aloe capensis	*1,000 g*
Camphora	*0,100 g*
Castoreum	*0,100 g*
Macis	*0,100 g*
Theriak sine opii	*0,900 g*
Myrrha	*0,650 g*
Croci flos	*0,005 g*
Sennae folium	*0,100 g*
Angelicae radix	*0,350 g*
Calami radix	*0,900 g*
Gentianae radix	*0,750 g*
Rhei radix	*0,900 g*
Tormentillae radix	*0,150 g*
Zedoariae radix	*0,150 g*
Myristicae semen	*1,700 g*
Dictamni albi radix	*0,350 g*

Eksipien: Alkohol

5. *Galama Tonic*

Bahan Aktif: 100 g larutan mengandung 70 g ekstrak dari tanaman berikut:

Arnicae flos	*0,10 g*
Matricariae flos	*0,44 g*
Lavandulae flos	*0,26 g*
Primulae flos cum calicibus	*0,20 g*
Melissae herba	*0,58 g*
Rosmarini folium	*0,43 g*
Crataegi fructus	*1,20 g*
Anserinae herba	*0,56 g*
Veronicae herba	*0,06 g*
Violae tricoloris herba	*0,48 g*
Aurantii pericarpium	*0,45 g*
Valerianae radix	*1,04 g*
Ratanthiae radix	*1,12 g*
Lupuli strobuli	*0,29 g*

Eksipien: Alkohol, sukrosa

b. Sediaan Sirup

1. *Fitotussin Syrup for Children*

   Bahan aktif: 100 g sirup mengandung:

Tinctura hederae helices folium	*1,0 g*
Extractum thymi vulgaris herbae folium	*2,0 g*
Tinctura tiliae floris	*1,0 g*
Tinctura anisi fructi	*2,0 g*
Ammonium chloratum	*0,5 g*

   Eksipien: -

2. *Hustagil Antitussive Syrup*

   Bahan aktif: 100 g sirup mengandung:

Extractum thymi fluidum	*8,0 g*

Eksipien: *Xylitol, sorbitol, propylene glycol*

3. *Primotussan N*

Bahan aktif: 100 g larutan mengandung:

Extractum primulae radicis	*20,0 g*
Extractum thymi herbae	*30,0 g*
Extractumdroserae herbae	*5,0 g*

Eksipien: Alkohol, Sukrose

c. Sediaan Emulsi

1. *Guttacor Embrocation*

Bahan aktif: 1 gram emulsi mengandung:

Extractum crataegi fructi fluidum (1:2)	*32,0 g*
Extractum valerianae radicis fluidum (1:1)	*32,0 g*
Extractum arnicae floris fluidum (1:2)	*12,0 g*
Oleum rosmarini	*20,0 g*
Oleum sinapsis	*1,0 g*
Mentholum	*3,0 g*
Camphora	*36,0 g*

Eksipien: -

2. *Inno Rheuma Bathing Oil*

Bahan aktif: 100 g emulsi mengandung:

Aetheroleum rosmarini	*0,70 g*
Aetheroleum lavandulae	*1,40 g*
Mentholum	*0,35 g*

Eksipien: -

6. CONTOH SOAL

Contoh Soal Pilihan Ganda

1. Berikut ini merupakan bentuk sediaan bahan alam likuida yang berasal dari tanaman, **kecuali** ……..
   a. Dekok
   b. Infusa
   c. Sirup
   d. Teh Obat
   e. Linimen
2. Dekok merupakan sediaan cair yang proses pembuatannya dengan cara melakukan ekstraksi simplisia dengan air, berapa suhu dan waktu yang dibutuhkan untuk membuat sediaan dekok…….
   a. 30°C selama 60 menit
   b. 60°C selama 60 menit
   c. 70°C selama 30 menit
   d. 90°C selama 30 menit
   e. 100°C selama 30 menit
3. Sediaan cair yang proses pembuatannya dilakukan dengan cara ekstraksi simplisia menggunakan etanol dengan metode maserasi atau perkolasi dengan pelarut yang sesuai dengan monografi, merupakan bentuk sediaan……..
   a. Dekok
   b. Tingtur
   c. Jus
   d. Mikstura
   e. Injeksi
4. Sediaan cair yang dibuat melalui pengepresan atau pemerasan buah segar atau bagian lain dari tanaman yang kaya sari dengan penambahan sedikit air, merupakan bentuk sediaan……..

a. Dekok
b. Tingtur
c. Jus
d. Mikstura
e. Injeksi

5. Berikut merupakan pernyataan yang benar mengenai sediaan farmasi injeksi dari bahan alam, yaitu……
   a. Larutan untuk injeksi harus jernih, emulsi untuk injeksi harus stabil tanpa pemisahakan fase dan tidak boleh digunakan untuk rute intraspinal.
   b. Saat melakukan preparasi injeksi, tidak diperlukan bahan tambahan cukup bahan aktif ekstrak
   c. Penutup karet untuk kemasan injeksi, terutama injeksi dosis ganda, tidak boleh elastis
   d. Untuk injeksi dengan penambahan agen bakteriostatik, nama dan konsentrasi agen bakteriostatik tidak boleh dicantumkan dalam label.
   e. Tidak perlu dilakukan pengujian logam berat dan garam arsenik untuk bahan antara injeksi.
6. Lotion merupakan sediaan cair dari ekstrak yang mengandung air lebih banyak. Sediaan lotion ini memiliki beberapa sifat di bawah ini, **kecuali** …….
   a. Sebagai pelembab bagi kulit
   b. Memberi lapisan minyak yang hampir sama dengan sebum
   c. Memberikan sensasi lembut pada tangan dan badan
   d. Berminyak dan mudah dioleskan
   e. Tidak berminyak dan mudah dioleskan.
7. Pada sediaan nasal, produksi dan penyimpanan harus sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan. Berikut ini persyaratan yang benar untuk sediaan nasal adalah……..

a. Untuk sediaan nasal direkomendasikan penggunaan pelarut, seperti air, propilen glikol, paraffin cair, minyak nabati, dan lain sebagainya
b. Obat tetes nasal dengan pembawa air, tidak memerlukan tambahan eksipien lagi
c. Partikel yang terdapat dalam sediaan suspensi obat nasal tidak harus halus dan licin serta tidak terdispersi secara merata.
d. Endapan pada sediaan nasal boleh membentuk aglomerasi jika didiamkan, dan sebisa mungkin terjadi pemisahan fase dalam beberapa menit setelah penggojokan.
e. Jumlah dalam kemasan untuk sediaan nasal tidak boleh melebihi 100 mL

8. Ekstrak yang mengandung semua bahan terekstraksi yang diperoleh dengan cara penarikan menggunakan pelarut tertentu, merupakan definisi dari……
   a. Ekstrak sebagian
   b. Ekstrak kering
   c. Esktrak total
   d. Ekstrak murni
   e. Ekstrak kental
9. Pengawetan sediaan likuida yang mengandung ekstrak tanaman sangat penting untuk diperhatikan. Pengawetan pada sedian bahan alam likuida, dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya……
   a. Peningkatan konsentrasi bahan aktif
   b. Penambahan larutan dapar
   c. Penambahan alkohol dalam campuran
   d. Kombinasi ekstrak lebih dari 2
   e. Penambahan antioksidan
10. Perhatikan formula di bawah ini.

    Bahan aktif: 100 g larutan mengandung:

Aetheroleum melissae indicum	*1,00 g*	
Aetheroleum myristicae	*2,90 g*	
Aetheroleum caryphylli	*1,00 g*	
Aetheroleum cinnamomi	*2,40 g*	
Aetheroleum citri	*5,70 g*	
Aetheroleummenthae piperitae	*2,40 g*	
Aetheroleum lavandulae	*2,40 g*	
Mentholum		*17,23 g*

Eksipien: Alkohol

Formula di atas merupakan formula dari……..

a. *Aminoerg Solution*
b. *Bano Swedish Bitter*
c. *Inno Rheuma Bathing Oil*
d. *Amol Medicinal Herb Extract*
e. *Antipoll Drops*

Contoh Soal Uraian

1. Jelaskan hal – hal yang perlu diperhatikan dalam proses pembuatan infusa?
2. Jelaskan point – point yang harus dipatuhi pada saat memformulasi sediaan obat bahan alam likuida?
3. Mengapa memformulasi sediaan injeksi yang mengandung ekstrak tidak direkomendasikan? Jelaskan alasannya.
4. Apa yang harus dilakukan untuk mencegah terbentuknya endapan selama proses formulasi sediaan likuida bahan alam?
5. Jelaskan permasalahan – permasalahan yang dapat terjadi pada saat memformulasi sediaan bahan alam likuida?

DAFTAR PUSTAKA

Agoes, G. 2006. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Bandung: ITB

Agoes, G. 2009. *Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi Industri-2) ed. Revisi*. Bandung: ITB

Anief, M. 2004. Ilmu Meracik Obat Teori Dan Praktik. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

Aziz, Y.S. dan T.S. Wardani. 2021. *Formulasi dan Teknologi Bahan Alam*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press

Nugroho, Agung. 2017. *Teknologi Bahan Alam*. Banjarmasin: Lambung Mangkurat University Press

Niazi, S.K. 2007. *Characterization of Phytomedicines in: Handbook of Preformulation Chemical, Biological and Botanical Drugs*. London: Informa Healthcare

Sudrajat, S.E. 2016. Mengenal Berbagai Obat Herbal dan Penggunaanya. *J.KedoktMeditek*. 22(60): 62 – 71

Peraturan Pemerintah RI Nomor 51 Tahun 2009. *Sediaan Farmasi: Obat, Bahan Obat, Obat Tradisional, dan Kosmetik*. 01 September 2009. Jakarta

Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 760 tahun 1992. *Fitofarmaka*. 1992. Jakarta

BIODATA PENULIS

apt. Yani Ambari, S.Farm., M.Farm lahir di Malang pada 03 Januari 1987. Gelar Sarjana diraih di Fakultas Farmasi Universitas Jember pada Tahun 2009, kemudian menyelesaikan Pendidikan apoteker di Universitas Airlangga pada Tahun 2012. Tahun 2014 penulis melanjutkan Pendidikan S2 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya lulus tahun 2017. Sejak tahun 2016 – Sekarang penulis mengajar di Program Studi S1 Farmasi Universitas Anwar Medika, mata kuliah yang diampu adalah Farmasi Fisik, Teknologi Sediaan Likuida, Teknologi Sediaan Semisolida, Teknologi Sediaan Solida, Biofarmasetika. Saat ini penulis melakukan beberapa penelitian terkait formulasi sediaan farmasi dan hasil penelitiannya beberapa telah dipublikasikan di tingkat nasional.

BAB VII
FORMULASI OBAT BAHAN ALAM SEDIAAN SEMISOLIDA

1. Pendahuluan

Sejak lama, orang Indonesia telah menggunakan ramuan obat tradisional untuk kesehatan, pencegahan penyakit, dan perawatan. Mereka menggunakan bahan alam dari tumbuhan, hewan, dan mineral, biasanya mereka lebih sering menggunakan ramuan obat yang berasal dari tumbuhan. Bahan alam dapat mencakup segala bahan organik yang dihasilkan oleh alam dan telah dibuktikan secara empiris maupun tradisional memiliki banyak manfaat (Agung, 2017).

Perkembangan penggunaan bahan alam saat ini kian pesat. Menurut Riset Kesehatan Dasar, rumah tangga yang menggunakan layanan kesehatan tradisional 30,40%, dengan 77,80% memilih keterampilan tanpa alat dan 49,00% memilih ramuan (Riskesdas, 2013). Tujuan penggunaan sediaan semisolid adalah agar mudah digunakan. Saat ini, bahan-bahan alami sering digunakan karena memiliki efek samping yang minimal atau tidak ada sama sekali, terutama dalam penggunaan produk kesehatan, kosmetik, makanan, dan pengobatan.

Bentuk sediaan bahan alam sangat bervariasi sehingga mudah untuk digunakan. Sediaan semisolid, juga dikenal sebagai sediaan setengah padat, adalah jenis sediaan bahan alam yang digunakan untuk pemakaian luar. Dalam farmasi, sediaan semisolid didefinisikan sebagai produk topikal yang digunakan pada kulit atau membran mukosa untuk mencapai efek local (Goewin, 2012). Sediaan semipadat ini

mampu melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu yang lama karena sifat reologis plastiknya (Lachman *et al*, 2008).

2. Preformulasi Sediaan Obat Bahan Alam Sediaan Semisolida

Studi preformulasi untuk bahan alam sangat penting karena merupakan langkah awal dalam memformulasi. Studi preformulasi mengkaji dan mengumpulkan informasi dasar tentang sifat kimia fisika zat aktif saat dikombinasikan dengan zat atau bahan tambahan untuk membuat sediaan farmasi yang aman, stabil, dan efektif (Tungadi, 2017).

3. Tujuan Preformulasi dan Formulasi Sediaan Obat Bahan Alam Semisolida

a. Tujuan

Preformulasi dalam sediaan semisolid bahan alam bertujuan untuk pelepasan perkutan agar kemampuan melekatnya maksimal pada permukaan selama diaplikasikan kedalam kulit cukup sebelum sediaan tercuci atau habis digunakan (Goeswin, 2012). Tujuan lainnya adalah untuk menjelaskan proses pengoptimalan obat melalui sifat-sifat fisika dan kimia yang dianggap penting untuk membuat formulasi yang aman, stabil, dan efektif.

Pre menunjukkan sebelum, dan formulasi menunjukkan penyusunan. Pre-formulasi obat meliputi pengkajian sifat atau karakteristik dari bahan yang akan diformulasikan. Data prefromulasi dapat membantu menentukan arah yang lebih baik untuk membuat rancangan bentuk sediaan.

b. Pertimbangan umum preformulasi

1) Bentuk produk yang akan dibuat
    a) Bentuk sediaan: cair, padat dan semi padat.

b) Bentuk sediaan dipengaruhi: sifat fisika kimia sediaan (seperti larutan, ukuran, higroskopis, reaksi kimia, dll)

c) Fungsi kerja obat yang diinginkan (lokal atau sistemik)

d) Umur pasien.

2) Bahan tambahan yang digunakan.

a) Kompatible

b) Nyamanan digunakan

c) Kestabilan obat

d) Manfaat obat

c. Preformulasi bahan alam

1) Bentuk bahan aktif : simplisia, esktrak atau isolat.

2) Pemeriksaan standardisasi.

3) Pemeriksaan sifat fisika kimia, kelarutan, dan aspek lain yang sesuai dengan monografi herbal.

4) Pengusulan bentuk sediaan.

5) Data pustaka.

6) Bentuk sediaan.

7) Pembuatan sediaan, lengkap dengan bahan tambahan dan persiapan kerja.

8) Uji sediaan : uji mutu fisik, penentuan kadar berkhasiat secara kuantitatif maupun kualitatifnya.

9) Uji efek sediaan.

d. Konsep rasionalisasi preformulasi

1) Sebaiknya dalam menyusun setiap formulasi sediaan diusahakan yang mudah dan sederhana.

2) Mengandung 2-3 macam ekstrak.

3) Perlu dihindari mecampurkan beberapa ekstrak yang memiliki aktifitas farmakologi yang sama.

e. Keuntungan sediaan sederhana dalam preformulasi

1) Masalah pengontrolan dari bermacam bahan aktif lebih mudah.
2) Intervensi antara ekstrak yang berbeda dikurangi dengan keunggulannya dalam hal stabilitas.
3) Aktivitas terapeutik lebih jelas.

4. Formulasi Obat Bahan Alam Sediaan Semisolida

Formulasi obat dari bahan alam menjadi bentuk sediaan merupakan masalah yang tidak mudah jika dipandang dari segi formulasi saja, tetapi perlu banyak pertimbangan yang harus diambil agar dapat diformulasikan dengan baik, hal tersebut berbeda dengan zat sintetik.

Formulasi sediaan bahan harus memenuhi persyaratan monografi Farmakope Herbal, seperti pesyaratan ekstrak, air dan bahan tambahan lainnya harus tertulis pada angka dan tanda nama. Bahan dasar, penyalut, pewarna, pengawet, dan pembawa yang dapat dimasukkan ke dalam rancangan formulasi yang direncanakan, kecuali dinyatakan secara terpisah dalam monografi atau dalam ketentuan umum (Elmitra, 2017).

Sediaan semisolida adalah sediaan setengah padat yang digunakan secara topikal (luar). Ini termasuk krim, salep, ungenta, pasta, dan produk lainnya (Elmitra, 2017).

5. Proses Pembuatan Obat Bahan Alam Sediaan Semisolida

Ada dua acara utama dalam proses pembuatan obat bahan alam semisolida yaitu secara inkorporasi (penggabungan/penggerusan) dan cara peleburan (fusi). Dari kedua cara ini dapat dilakukan untuk skala laboratorium dan skala industri.

a. **Inkorporasi**

1) Inkorporasi skala laboratorium digunkan mortar dan stamper (lumping dan alu) dari keramik. Penggerusan dilakukan secara bertahap sampai masa homogen. Lakukan secara hati-hati dengan volume secukupnya, sesuai dengan kapasitas volume larutan dan basis.

2) Inkorporasi skala industri menggunakan mikser ketel baja tahan karat untuk basis salap hidrokarbon dan basis larut air. Untuk mencegah terjadinya penguraian, pemanasan tidak boleh dilakukan secara langsung.

b. **Proses peleburan/fusi: S**emua atau sebagian dari bahan digabungkan dengan pemasan. Proses pengadukan konstan menyebabkan campuran mendingin. Setelah sambil diaduk, bahan lain dapat ditambahkan dengan cepat hingga massa dingin. Setelah itu, bahan peka panas ditambahkan ke dasar. Setelah itu di aduk sampai suhu kamar hingga homogen (Goeswin, 2012)

6. Pengemasan Obat Bahan Alam Sediaan Semisolida

Kemasan merupakan bagian penting dari obat, dan menurut ketentuan undang-undang uji sdtabilitas produk obat dilakukan dalam kemasan yang akan dikomersialkan. Material pengemasan sangat luas ruang lingkupnya, seperti gelas, metal, berbagai plastik, dan lain sebagainya. Fungsi dari pengemas adalah untuk mengkomunikasikan informasi tentang produk kepada konsumen.

Pengemasan akhir akan dilakukan untuk pemasaran (*marketing*). Peranan kemasan terkait dengan stabilitas dan estimasi usia dari bentuk sediaan yang kompleks sangat menentukan agar dapat dihasilkan sediaan farmasi yang stabil selama usia guna sediaan. Oleh karena itu kemasan juga harus menjamin stabilitas produk/sediaan selama waktu

spesifik tertentu jika sediaan disimpan pada kondisi yang sesuai dengan petunjuk. Kemasan pada umumnya yaitu kemasan primer yang berkontak langsung dengan sediaan haruslah memenuhi seperti persyaratan umum dengan memberikan perlindungan yang baik, antaraksi (kimia, fisika, dan biologi) minimal, bermutu tinggi, dan bersifat konsisten (Goeswin, 2012).

Menurut (Goeswin, 2012) Sediaan farmasi dan pesyaratan kemasan sebagai berikut:

a. Stabilitas
b. Perubahan kimia
c. Proteksi terhadap panas
d. Reaksi kimia
e. Perlindungan terhadap kelengasan-perlindungan API dari hidtrolisis
f. Reaksi oksidasi dengan oksigen
g. Perlindungan cahaya
h. Sterilisasi obat

Kemasan untuk produk bahan alam harus memperhatikan fungsi utama dari pengemas, yaitu:

a. Memberikan kemasan yang baik pada formulasi
b. Mencegah cacat produk selama transportasi dan penyimpanan
c. Melindungi formula dari degradasi/penguraian
d. Membantu untuk peracikan produk
e. Menyediakan informasi tentang produk
f. Membantu meningkatkan pemasaran dari produk

Dalam penandaan kemasan terdiri ada dua penandaan, yaitu:

a. **Kemasan primer:** Paling sedikit berisi nama kosmetika, nomor bets, ukuran, isi, atau berat bersih.

b. **Kemasan sekunder:** Produk yang tersimpan di Gudang pada saat ke penyalur untuk didistribusikan dikemas dalam kemasan sekunder untuk perlindungan.

7. Evaluasi Obat Bahan Alam Sediaan Semisolida

Secara umum, uji kualitas produk sediaan topikal (semisolida) meliputi identifikasi, keseragaman kandungan, pengotor, pH, kandungan udara, batas mikroba, kadar pengawet antimikroba, kandungan antioksidan dan pengawet, dan sterilitas sediaan topikal sesuai dengan pedoman (Goeswin, 2012). Selain itu, sediaan semisolid dievaluasi secara fisik melalui uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan daya sebar (Veni, 2021)

8. Contoh Formulasi Obat Bahan Alam Sedian Semisolida

a. Formulasi Salep

1) Salep Madu Kelulu (Pertiwi *et al.*, 2020)

R/	Madu Kelulu	30%
	Ekstrak Daun Sirih Hijau	5%
	DMDM	1%
	Metil Paraben	0,02%
	Propil Paraben	0,18%
	Adeps Lanae	62,2%
	Propilenglikol	1,6%

b. Formulasi Krim

1) Krim ekstrak daun kelor (Sugihartini & Nuryanti, 2017)

R/	Asam stearat	15
	Setil alkohol	6
	Potasium hidroksida	0,7

	Metil paraben	0,3
	Propil paraben	0,06
	Gliserin	5,0
	Propilen glikol	3,0
	Ekstrak daun kelor	3,0
	Aquades (g)	100

c. Formulasi Pasta

1) Pasta gigi (Goeswin, 2015)

R/	Di kalsium fosfat	42,50
	Na kokonat monogliserida sulfonate	2,00
	Air	28,35
	Gliserin	25,00
	Ekstrak irish moss	1,45
	Sakarin	0,10
	Pemflavor (mint)	0,60

d. Formulasi Gel

1) Gel lidah buaya (Nurhayati *et al.*, 2019)

R/	Serbuk simplisia daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.)	0,5 g
	Gel lidah buaya (*Aloe vera* L)	5

Soal Pilihan Ganda

1. Sediaan topikal dengan efek lokal yang digunakan pada kulit atau membran mukosa, pengertian dari?
   a. Sediaan semisolida
   b. Sediaan padat
   c. Sediaan likuida
   d. Sediaan solida
2. Sediaan gel dapat digunkan secara?

a. Oral
b. Parenteral
c. Topikal
d. Injeksi

3. Untuk membuat formula obat, langkah pertama adalah membuat…..
   a. Pre formulasi
   b. Post formulasi
   c. Acne formulasi
   d. One formulasi
4. Untuk menyusun setiap formulasi sediaan diusahakan yang mudah dan sederhana, hal tersebut merupakan penerapan dari….
   a. Keuntungan sediaan sederhana dalam preformulasi
   b. Preformulasi bahan alam
   c. Pertimbangan umum preformulasi
   d. Konsep rasionalisasi preformulasi
5. Proses pembuatan obat bahan alam semisolida dilakukan dengan cara ?
   a. Komperatif dan fusi
   b. Inkorporasi dan fusi
   c. Fusi dan adisi
   d. Inkorporasi dan kompetitif
6. Pesyaratan kemasan sebagai berikut, ***kecuali***
   a. Stabilitas
   b. Perubahan kimia
   c. Sterilisasi tidak dilakukan
   d. Proteksi terhadap panas
7. Berikut fungsi dari pengemas, ***kecuali***

a. Untuk mengkomunikasikan informasi tentang produk kepada konsumen.
b. Memberikan label pada produk
c. Memberikan keterangan masa ED
d. Memberikan masa jangka waktu perpanjangan paten

8. Berikut kemasan untuk produk bahan alam harus memperhatikan fungsi utama dari pengemas, ***kecuali***
   a. Memberikan kemasan yang baik pada formulasi
   b. Mencegah cacat produk selama transportasi dan penyimpanan
   c. Melindungi formula dari degradasi/penguraian
   d. Tidak memberikan informasi produk
9. Kemasan harus mengandung informasi seperti nama kosmetika, nomor bets, dan ukuran, isi, atau berat bersih, pengertian dari…..
   a. Kemasan primer
   b. Kemasan sekunder
   c. Kemasan tersier
   d. Kemasan kuartener
10. Apa yang dipertimbangkan saat mengevaluasi mutu fisik sediaan semisolid?
    a. Homogenitas
    b. Daya sebar
    c. Daya lekat
    d. Benar semua

9. Soal Uraian

1. Jelaskan 3 interaksi obat yang terjadi pada saat pengaplikasian sediaan semisolid (topikal)!

2. Sebutkan 4 pertimbangan umum preformulasi bentuk sediaan yang akan dibuat!
3. Sebutkan 3 konsep rasionalisasi preformulasi!
4. Sebutkan dua acara utama dalam proses pembuatan obat bahan alam semisolida!
5. Sebutkan 6 standar kemasan untuk produk bahan alam yang harus memperhatikan!

DAFTAR PUSTAKA

Agung, N. (2017). "Buku Ajar Teknologi Bahan Alam". *Lambung Mangkurat University Press*.

Elmitra. (2017). *Dasar-dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solida* Yogyakarta. Deepublish .

Goeswin, A. (2015). *Sediaan Kosmetik* (9th ed.). ITB Bandung.

Goeswin, A. (2012). *Sediaan Farmasi Likuida dan Semisolida* IT Bandung.

Lachman L., Herbert, A. L. & Joseph, L. K., (2008). *Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi III*. Universitas Indonesia, Jakarta.

Nurhayati, S., Ratnasari, D., & Handayani, R. P. (2019). Pembuatan dan Uji Stabilitas Fisik Gel Simplisia Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Dengan Basis Gel Lidah Buaya (*Aloe vera* L.). *Journal of Holistic and Health Sciences*, *3*(2), 75–82.

Ragil Dewi Pertiwi, Mohamad Andrie, W. T. (2020). "*Uji Sifat Fisik Sediaan Salep Kombinasi Madu Kelulut (Heterotrigona itama) dan Ekstrak Sirih Hijau (Piper betle Linn.)*". *55*(393), 298–305.

Riskesdas. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta

Sugihartini, N., & Nuryanti, E. (2017). "Formulasi Krim Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Sediaan Antiaging (*Formulation Cream of Extract Moringa oleifera Leave as Antiaging*)". *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, *29* (1), 1–7. https://e-journal.unair.ac.id/BIKK/article/view/4145

Tungadi, R. (2017). *Sediaan Solida. Yogyakarta: Pustaka Belajar*.

Veni, F. (2021). *Studi Pustaka Formulasi dan Evaluasi Sediaan Semisolid Dari Famili Zingiberaceae*. 1–13.

BIODATA PENULIS

apt. Dewi Rahmawati, S, Farm., M.Farm. Penulis adalah dosen di Universitas Anwar Medika. Lahir di Natar, Lampung Selatan. Penulis telah menyelesaiakan Jenjang Pendidikan S1 Farmasi dan S2 Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, Beberapa buku yang sudah di terbitkan. Buku Pertama berjudul: "Mikrobiologi Farmasi (Dasar-Dasar Mikrobiologi untuk Mahasiswa Farmasi)". Buku Kedua berjudul Mikrobiologi.

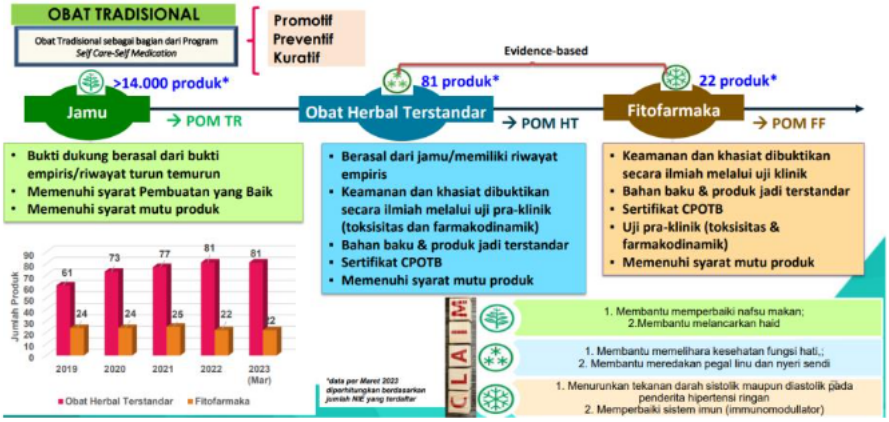
BAB 8
FORMULASI OBAT BAHAN ALAM SEDIAAN SOLIDA

A. Pendahuluan Formulasi Obat Bahan Alam Sediaan Solida

Secara umum, Obat bahan alam termasuk kedalam Obat Tradisional, definisi obat tradisional sendiri adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat. Dari definisi tersebut diatas maka penggunaan obat bahan alam termasuk dalam kategori obat tradisional yang dikelompokkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI).

Bahan obat alam jarang diberikan secara tunggal namun diberikan dalam bentuk kombinasi dengan beberapa bahan alam lainnya dengan formulasi yang tepat untuk menjamin tepat guna, tepat dosis dan tepat indikasinya. Dalam pemilihan bahan ala mini juga mempertimbangkan beberapa aspek seperti sifat fisik, sifat kimia dan juga indikasi yang dapat diajukan sebagai klaim bahan berkhasiat dengan disertai beberapa bukti empiris maupun bukti pendukung yang dapat dipertanggungjawabkan jika akan dilakukan registrasi produk ke BPOM RI.

Secara umum, Obat Tradisional sebagai bagian dari program *Self Care-Self Medication* yang berperan dalam usaha Promotif, Preventif dan Kuratif. Pengelompokannya dibagi menjadi 3 (tiga) yaitu Jamu, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka. Berikut ini adalah pembagian atau klasifikasi Obat Bahan Alam berdasarkan Keputusan Kepala BPOM RI No.HK.00.05.4.2411 Tahun 2004 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia:



Gambar 1. Klasifikasi Bahan Obat Alam

Sumber : BPOM RI disampaikan dalam Bimbingan Teknis BPOM RI dengan Pelaku Usaha 11 April 2023

B. Pre Formulasi Sediaan Obat Bahan Alam Sediaan Solida

Langkah awal dalam melakukan formulasi adalah mengkaji dan mengumpulkan semua informasi dasar terkait sifat kimia fisik dari zat aktif bila dikombinasikan dengan *excipient* atau bahan tambahan lainnya sehingga dapat menjadi sediaan farmasi yang aman, efektif dan stabil sehingga dapat mencapai pengobatan yang rasional. Sehingga sangat penting sebagai farmasis yang bekerja di RnD (Research and Development) atau bagian pengembangan produk maupun riset untuk bisa melakukan penelitian dan pemeriksaan sifat-sifat fisik dan kimia bahan-bahan penyusun bentuk sediaan farmasi tersebut. Adapun data yang perlu disiapkan untuk dilakukan pemeriksaan selama pre formulasi adalah:

1. Terkait Sifat Fisik

   Beberapa informasi yang perlu disiapkan dalam studi yang berhubungan dengan sifat fisik terkait dengan organoleptis bahan yang meliputi warna, bau, rasa, inkompatibilitas bahan dan juga

indikasi berupa khasiat yang dapat dibuktikan maupun masih secara empiris.

2. Terkait Sifat Kimia

   Kestabilan juga mempengaruhi hasil pembuatan sediaan obat.

3. Terkait Rancangan Kemasan Akhir

   Hal ini perlu dipertimbangkan terkait dengan proses produksi, proses pengemasan hingga distribusi produk.

Pada Tahapan Preformulasi ini juga perlu melakukan studi terhadap data keamanan dan data khasiat produk yang akan dihasilkan. Terkait data keamanan yang perlu diperhatikan adalah sebagai berikut:

1. Tidak mengandung bahan yang dilarang *(negative list),* contoh: ephedra, kratom, dll
2. Menggunakan bahan tambahan yang diizinkan dan memperhatikan batas maksimal yang dipersyaratkan
3. Bahan baku dan/atau kombinasi baru non empiris perlu dilengkapi dengan data keamanan seperti data toksisitas.

Sedangkan untuk data khasiat yang perlu diperhatikan berdasarkan dengan pengelompokan dari sediaan obat bahan alam yang akan dihasilkan.

1. Jamu

   Bukti dukung khasiat berasal dari bukti empiris

2. Obat Herbal Terstandar

   Keamanan dan khasiat dibuktikan secara ilmiah melalui uji para-klinik (toksisitas dan farmakodinamik)

3. Fitofarmaka

   Keamanan dan khasiat dibuktikan secara ilmiah melalui uji pra-klinik (toksisitas dan farmakodinamik) dan uji klinik.

Dokumen pendukung klaim khasiat obat tradisional yang dapat digunakan dalam studi preformulasi ini didapatkan dari beberapa sumber, antara lain:

1. Naskah Klasik *(classical text)*, contoh:
   - Serat Centhini. Wiryopanitra Solo. 1814 ;
   - Serat Jampi Jawi. Ny.Van Blokland;
   - Serat Primbon Jampi Jami 1933;
2. Farmakope/Monografi, contoh:
   - BHP (British Herbal Pharmacopeia)
   - Chinese Pharmacopeia
   - WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol.1-6
   - Materia Medika Indonesia
3. Referensi Jurnal / *Textbook*, contoh:
   - Martindale, 36th edition. The Complete Drug Pharmaceutical Press, 2009;
   - PDR for Herbal Medicines;
   - PROSEA; Plant Resources of South East Asia.

C. Tujuan Pre Formulasi Sediaan Obat Bahan Alam Sediaan Solida

Studi Preformulasi ini sangat penting dilakukan untuk mengetahui dengan jelas secara teoritis melalui pustaka yang ada agar dapat melanjutkan pada proses formulasi berikutnya sehingga lebih efisien dalam hal waktu dan biaya.

Pada tahapan preformulasi ini juga akan didapatkan rancangan terkait sediaan farmasi yang dihasilkan. Hal ini dapat dituangkan dalam dokumen spesifikasi berupa spesifikasi sediaan dan spesifikasi kemasan/rancangan berupa *mock up* produk jadi yang dapat digunakan sebagai patokan dalam proses produksi agar tidak dihasilkan produk yang OOS (*out of spesification)* atau HULS (Hasil Uji di Luar Spesifikasi).

Adapun dokumen spesifikasi tersebut berisi hal-hal kritikal yang diinginkan ada pada produk yang dihasilkan, misalnya warna, bau, rasa, bentuk sediaan, jenis kemasan, bentuk kemasan, isi leaflet, aspek pengujian yang dipersyaratkan oleh BPOM (mikroorganisme, stabilitas, pengujian logam berat, dan pengujian lain yang diminta saat pengajuan registrasi produk).

Pada tahapan preformulasi ini juga akan memperhatikan larangan-larangan dalam obat tradisional. Bentuk sediaan yang dilarang dalam Obat Tradisional atau Obat Bahan alam adalah sediaan intravaginal, tetes mata, parenteral, suppositoria kecuali untuk wasir. Sedangkan untuk Obat Bahan Alam dilarang mengandung beberapa hal dibawah ini:

1. Bahan isolat/ hasil sintetik
2. Bahan kimia obat
3. Etil alkohol dengan kadar >1%, kecuali bentuk tingtur yang pemakaiannya dengan pengenceran dalam bentuk COD (Cairan Obat Dalam)
4. Narkotika atau psikotropika
5. Tumbuhan atay hewan yang dilindungi
6. Bahan lain yang berdasarkan pertimbangan kesehatan dan/atau berdasarkan penelitian dapat membahayakan kesehatan.

D. Formulasi Sediaan Obat Bahan Alam Sediaan Solida

Setelah dilakukan preformulasi maka akan dilanjutkan dalam proses formulasi dimana pada proses ini bertujuan untuk mendapatkan produk farmasi yang aman, efektif dan berkhasiat. Untuk menjamin hal tersebut maka proses produksi perlu dilakukan sesuai dengan aturan dan ketentuan yang berlaku dari pemangku kebijakan. Dalam hal ini, mengacu pada peraturan BPOM RI yang dituliskan secara jelas dalam Pedoman Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB).

Formulasi sediaan obat bahan alam harus mempertimbangkan hasil dari studi preformulasi diatas yang meliputi pemeriksaan sifat fisika kimia, interaksi dan lain sebagainya dengan menggunakan métode yang sederhana, adaptabilitas dan reprodusibilitas yang baik. Bahan baku obat bahan alam dibagi menjadi 2 bagian yaitu berupa simplisia dan ekstrak. Simplisia dapat berupa simplisia yang berasal dari tumbuhan, hewan, dan mineral. Simplisia dapat berupa utuh, bagian, atau eksudat/zat yang dihasilkan oleh tumbuhan ataupun juga hewan. Kebanyakan simplisia yang beredar dipasaran adalah simplisia yang berasal dari tumbuhan/alam.

E. Proses Pembuatan Obat Bahan Alam Sediaan Solida

Definisi Proses Pembuatan Obat Bahan Alam atau Produksi adalah seluruh kegiatan dalam pembuatan obat tradisional, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan pengemasan ulang, penandaan dan penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi. Prinsip dari pembuatan obat bahan alam ini adalah mengikuti prosedur yang telah ditetapkan, memenuhi ketentuan CPOTB sehingga produk memenuhi persyaratan mutu dan sesuai dengan persetujuan registrasi.

Proses pembuatan obat bahan alam sesuai dengan aspek CPOTB adalah sebagai berikut:

1. Pengelolaan Bahan Awal dan Bahan Mentah
2. Penimbangan dan Penyerahan
3. Pengembalian Bahan Baku dan Bahan Kemas Produksi
4. Pengolahan
5. Pengemasan
6. Pengawasan selama Proses
7. Karantina dan Penyerahan Produk Jadi

Secara singkatnya untuk proses produksi / pembuatan bahan alam dapat dibedakan berdasarkan jenis bahan baku yang akan digunakan. Untuk bahan baku berupa simplisia, maka diperlukan proses pengolahan simplisia terlebih dahulu baru kemudian dilakukan proses pengolahan sesuai dengan jenis produk farmasi yang akan dihasilkan. Namun, jika bahan baku alam yang akan digunakan berupa ekstrak maka proses pengolahan lebih mudah. Tahapan secara singkat seperti dibawah ini:

I. Bahan Baku berupa Simplisia

Pengolahan Simplisia (dapat berupa ekstraksi terlebih dahulu menyesuaikan dengan metode ekstrasi yang sesuai dengan simplisia yang digunakan) → **Mixing** (pencampuran) → **Filling,** pengisian (jika akan dihasilkan bentuk solid berupa kapsul/serbuk dalam kemasan berupa sachet,dst) / pencetakan (jika akan dihasilkan bentuk solid berupa Tablet) → **Packing** (pengemasan primer maupun sekunder)

II. Bahan Baku berupa Ekstraksi

Proses akan lebih sederhana karena ekstrak yang diperoleh berupa serbuk / padatan bisa langsung dilakukan **Mixing** (pencampuran) → **Filling,** pengisian (jika akan dihasilkan bentuk solid berupa kapsul/serbuk dalam kemasan berupa sachet,dst) / pencetakan (jika akan dihasilkan bentuk solid berupa Tablet) → **Packing** (pengemasan primer maupun sekunder)

Selama melakukan proses pengolahan tersebut, dilakukan juga pengujian 2 tahapan yaitu pengujian selama proses berlangsung *(in process control)* dan pengujian pada akhir proses *(end process control)* untuk memastikan mutu produk yang dihasilkan. Setelah proses packing selesai maka dilakukan penyimpanan sesuai dengan suhu dan kelembapan yang sesuai dan terukur untuk memastikan dan memberikan jaminan bahwa produk yang dihasilkan dapat tetap stabil hingga ke tangan pasien dan

memenuhi aspek aman, efektif dan berkhasiat. Uji stabilitas juga diperlukan dalam menjamin mutu dan khasiat produk. Stabilitas yang dilakukan dapat berupa *real time stability* maupun *accelerated stability*.

F. Evaluasi Obat Bahan Alam Sediaan Solida

Setelah melakukan proses produksi maka dilakukan proses evaluasi untuk menjamin keamanan serta khasiat yang didapatkan melalui beberapa pemeriksaan yang dilakukan antara hasil dibandingkan dengan spesifikasi awal yang diharapkan saat melakukan rancangan bentuk sediaan dalam proses / tahapan praformulasi.

Beberapa uji yang dapat dilakukan saat proses evaluasi obat bahan alam sediaan solida, sebagai berikut:

1. ***Uji Organoleptis***

   Uji yang dilakukan untuk mengetahui fisik sediaan yang meliputi bentuk, warna dan bau dari sediaan serta mengamati perubahan yang terjadi dan kesesuaian antara hasil produksi dengan spesifikasi produk.

2. ***Uji Waktu Alir***

   Uji yang dibutuhkan untuk mengukur berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat.

   Prosedur:

   - Ditimbang serbuk sebanyak 25gram
   - Dimasukkan kedalam alat uji
   - Dihitung waktu alirnya dengan menggunakan stopwatch
   - Dilakukan interpretasi hasil sebagai berikut : waktu alir <10 detik atau 10gram/detik merupakan sifat alir yang baik

3. ***Uji Sudut Diam***

Uji ini dilakukan untuk mengetahui suatu sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal jika sejumlah serbuk dituang kedalam alat pengukur.

4. ***Uji Indeks Kompresibilitas***

Uji ini dilakukan sebagai uji awal sebelum melakukan pencetakan Tablet agar dihasilkan Tablet yang baik sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan.

Prosedur :

- Ditimbang 25gram sampel
- Dimasukkan kedalam gelas ukur 100ml
- Dilakukan pengukuran volumenya (Vbulk)
- Dilakukan 50 kali pengetukan gelas ukur
- Dilakukan pengukuran volume mampat (Vmampat)

5. ***Uji Waktu Larut***

Uji ini dilakukan untuk mengamati berapa lama kelarutan suatu serbuk dalam media cair (aquades).

6. ***Uji Kadar Air***

Uji yang biasa dilakukan sebelum melakukan pengempaan Tablet / pencetakan tablet dan menandakan bahwa sediaan solida tersebut tidak terlalu banyak mengandung air sehingga meminimalkan kontaminan mikroba dan sebagai penanda bahwa proses pengeringan sudah berjalan dengan baik.

7. ***Uji Keseragaman Bobot***

Uji ini sesuai dengan pedoman pada Farmakope Indonesia, menggunakan *analytical balance.*

8. ***Uji Waktu Hancur***

Uji yang dilakukan dengan persyaratan bahwa tablet harus hancur tidak lebih dari 15 menit untuk Tablet bersalut dan tidak lebih dari

60menit untuk Tablet salut selaput. Alat yang digunakan yaitu *disintegration tester*.

9. ***Uji Kekerasan***

   Uji yang dilakukan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan yang berlaku dengan menggunakan alat *hardness tester*.

10. ***Uji Keseragaman Ukuran***

    Uji yang dilakukan untuk memastikan bahwa terdapat keseragaman ukuran dari Tablet yang dihasilkan dengan menggunakan alat jangka sorong.

11. ***Uji Friabilitas (Kerenyahan)***

    Uji yang dilakukan untuk mengukur friabilitas dengan menggunakan *friability tester*.

Beberapa uji evaluasi tersebut diatas dapat dilakukan untuk sediaan solida bahan alam yang berupa **tablet** (nomor 1-11), **serbuk** (nomor 1-6) dan **kapsul** (nomor 1-7).

G. Contoh Formulasi Obat Bahan Alam Sediaan Solida

1. *Formulasi Sediaan Serbuk Effervescent Ekstrak Rumput Laut*

Bahan	Jumlah	Fungsi
-Ekstrak Rumput Laut	10%	Bahan Aktif
-Asam Sitrat	8%	Garam Asam
-Asam Tartrat	16%	Garam Asam
-Natrium Bicarbonat	25%	Garam Basa
-Stevia	10%	Pemanis
-Strawberry Essence	1%	Perasa
-FD & C Red #3	0,1%	Pewarna

-PVP K30 -Laktosa	1% Ad 10g/sachet	Pengikat Pengisi

2. *Formulasi Sediaan Kapsul untuk Kewanitaan*

Bahan	Jumlah	Fungsi
-Curcuma longa rhizoma extract -Piper nigrum fructus extract -Punica granatum p. Extract -Carica papaya folium extract -Areca catecgy semen extract -cornstarch	150mg 125mg 100mg 75mg 50mg 50mg	Bahan Utama Bahan Pendamping Bahan Pendamping Bahan Pendamping Bahan Pendamping Pengisi

H. Soal Pilihan Ganda A,B,C,D

1. Secara umum, Obat Tradisional sebagai bagian dari program *Self Care-Self Medication* yang berperan dalam usaha…
   a. Promotif, Preventif, Kuratif
   b. Promotif, Marketing, Kuratif
   c. Promotif, Preventif, Marketing
   d. Preventif, Kuratif, Marketing
2. Proses pembuatan obat bahan alam sesuai dengan aspek CPOTB, adalah sebagai berikut, kecuali
   a. Pengolahan
   b. Pengemasan
   c. Pengawasan
   d. Pemusnahan
3. Proses pencampuran pada pembuatan obat bahan alam disebut
   a. Mixing
   b. Filling
   c. Packing
   d. Selling
4. Proses pengisian pada pembuatan obat bahan alam disebut
   a. Mixing
   b. Filling
   c. Packing
   d. Selling
5. Proses pengemasan pada pembuatan obat bahan alam disebut
   a. Mixing
   b. Filling
   c. Packing
   d. Selling

6. Pengawasan mutu wajib dilakukan saat pembuatan obat bahan alam, yaitu
    a. Selama proses
    b. Selesai proses
    c. Selama proses dan selesai proses
    d. Tidak perlu dilakukan pengawasan
7. Uji yang dilakukan melalui pengamatan indera berupa warna, bau dan rasa adalah
    a. Uji organoleptis
    b. Uji keseragaman bobot
    c. Uji keseragaman kandungan
    d. Uji waktu alir
8. Uji yang dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bahwa pengisian produk sama atau konsisten dari 1 ke yang lain, adalah
    a. Uji keseragaman bobot
    b. Uji keseragaman kandungan
    c. Uji waktu hancur
    d. Uji friabilitas
9. Uji yang dilakukan dengan menggunakan *friability tester* adalah
    a. Uji friabilitas
    b. Uji waktu alir
    c. Uji waktu hancur
    d. Uji kadar air
10. Studi yang dilakukan agar adanya efisiensi waktu dan biaya saat melakukan produksi, merupakan salah satu tujuan dari studi
    a. Preformulasi
    b. Formulasi
    c. Rancangan Desain
    d. Rancangan Kemasan

I. Soal Uraian

1. Perusahaan Jamu Jeng Ayu akan membuat "Jamu Wadon" dengan bentuk serbuk dan dimasukkan dalam sachet. Uji apa saja yang diperlukan untuk memastikan bahwa "Jamu Wadon" tersebut memenuhi persyaratan BPOM RI?
2. Sebutkan tahapan produksi yang diperlukan untuk membuat Jamu Wadon serbuk sachet sesuai dengan peraturan yang berlaku !

BIODATA PENULIS

Marthy Meliana Ariyanti Jalmav., lahir di Indonesia, Jawa Timur, Surabaya 20 Januari 1992. Jenjang pendidikan sarjana ditempuh di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, lulus tahun 2014, dilanjutkan dengan studi profesi apoteker di Universitas Surabaya, lulus tahun 2015. Pendidikan S2 Magister Farmasi Industri di Universitas Surabaya, lulus tahun 2021. Selama studi magister, penulis bekerja sebagai praktisi di Industri Farmasi (PT. PIM Pharmaceutical / Helmigs group) sebagai Quality Assurance, di Usaha Kecil Obat Tradisional (UKOT) PT. Sahabat Lingkungan Hidup / SLH Labs di daerah Surabaya hingga saat ini dan sebagai komisaris di UKOT PT. Srikandi Sumber Berkat yang bergerak di bidang jamu kewanitaan dan stamina pria. Penulis juga mengabdikan dirinya sebagai akademisi di Universitas Anwar Medika pada Program Studi S1 Farmasi di departemen Teknologi Farmasi. Beberapa mata kuliah yang diampu antara lain Teknologi Sediaan Likuida, Semisolida, Solida, Steril, Farmakoekonomi, Farmasi Fisik dan lain sebagainya. Penulis juga aktif pada organisasi profesi sebagai Sekretaris di Himpunan Seminat Farmasi Industri Jawa Timur (HISFARIN JATIM), Koordinator Wilayah dan Verifikator di Ikatan Apoteker Indonesia cabang Surabaya (PC IAI Surabaya) dan Bidang III di Gabungan Pengusaha Jamu Jawa Timur (GP Jamu Jatim). Penulis juga bersedia dihubungi lebih lanjut melalui surel marthymelianaj@gmail.com atau gawai 081230002309.

BAB 9

STUDI PRE KLINIS OBAT BAHAN ALAM

A. Definisi Obat Bahan Alam

Obat adalah zat atau bahan yang terdiri dari lebih dari satu yang berasal dari tumbuhan, mineral, hewan maupun zat kimia tertentu yang digunakan untuk mengurangi rasa sakit, mencegah, memperlambat proses penyakit atau menyembuhkan penyakit.Obat akan memberikan efek terapi sesuai dengan penggunaan obat yang tepat dosis, tepat indikasi, tepat pasien dan tepat obat sehingga penggunaan obat dikatakan secara rasional (Adiyasa & Meiyanti, 2021).

Indonesia kaya akan pengetahuan mengenai pengobatan tradisional. Obat tradisional berasal dari bahan alam yaitu tumbuhan yang bisa digunakan sebagai alternatif penggunaan obat untuk mengatasi keluhan (*Symptomph*). Obat yang berasal dari tumbuhan tersebut biasa dikenal dengan istilah tanaman herbal, tanaman herbal ini biasa digunakan untuk bumbu rempah, atau keperluan lain untuk hal kesehatan yang biasa digunakan dengan cara diseduh dengan segelas air panas, diserbuk, dibuat simplisia kering atau dibuat dengan sediaan lain (Hamiyati & Laratmase, 2021).

Obat tradisional atau yang dikenal dengan Obat Bahan Alam (OBA) dalam Masyarakat tradisional dibagi menjadi dua yaitu obat atau ramuan tradisional dan cara pengobatan tradisional. Obat tradisional digunakan secara turun temurun oleh masyarakat untuk mengatasi keluhan yang dapat diperoleh secara bebas di alam. Cara pengobatan tradisional adalah metode atau teknik pengobatan tradisional yang digunakan secara turun temurun berdasarkan pengalaman dari nenek moyang untuk mengatasi keluhan secara mandiri (Pawarta, 2017).

OBA berdasarkan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan nomor 25 tahun 2023 terdiri dari jamu, Obat Herbal Terstandar (OHT), fitofarmaka, dan Obat Bahan Lainnya (OBL). Obat bahan lainnya meliputi obat bahan alam ekspor, obat bahan alam

impor, obat bahan alam lisensi, dan obat bahan alam lain produksi dalam negeri (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2023).

B. Kategori OBA

(Obat et al., 2022); (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2023)

1. Jamu

Jamu adalah obat bahan alam yang berasal dari warisan budaya Indonesia atau sumber pengetahuan tradisional yang digunakan untuk mengatasi keluhan, mengobati penyakit, mencegah penyakit, dan pemulihan kesehatan.

2. OHT

OHT adalah obat bahan alam yang digunakan secara turun temurun atau warisan dari nenek moyang kita untuk mengatasi keluhan, mengobati penyakit, mencegah penyakit, dan pemulihan kesehatan yang dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji pre-klinik serta bahan baku yang terstandarisasi.

3. Fitofarmaka

Fitofarmaka adalah obat bahan alam yang digunakan secara turun temurun atau warisan dari nenek moyang kita untuk mengatasi keluhan, mengobati penyakit, mencegah penyakit, dan pemulihan kesehatan yang dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji pre-klinik dan uji klinik serta bahan baku dan produk jadi yang telah terstandarisasi (Yuslianti et al., 2016).

4. OBL

(Pawarta, 2017); (Direktorat Regristasi Obat Tradisional Suplemen Kesehatan dan Kosmetik , 2022)

OBL adalah obat bahan alam lainnya diantaranya adalah ;

1. Obat Bahan Alam Ekspor

Obat Bahan Alam Ekspor adalah Obat Bahan Alam yang sebagian atau seluruh proses pembuatannya hingga pengemasan primer dilakukan oleh industri dalam negeri untuk diedarkan diluar wilayah kesatuan Republik Indonesia.

2. Obat Bahan Alam Impor

Obat Bahan Alam Impor adalah Obat Bahan Alam yang sebagian atau seluruh proses pembuatannya hingga pengemasan primer dilakukan oleh industri luar negeri, yang dimasukkan dan diedarkan dan diedarkan di wilayah kesatuan Republik Indonesia.

3. Obat Bahan Alam Lisensi

Obat Bahan Alam lisensi adalah obat bahan alam yang seluruh tahapan pembuatannya dilakukan oleh Industri Obat Tradisional (IOT) atau UKOT (Usaha Kecil Obat Tradisional) didalam negeri atas dasar lisensi.

4. Obat Bahan Alam lain produksi dalam negeri

Obat Bahan Alam lain produksi dalam negeri adalah Obat Bahan Alam yang keseluruhan langkah pembuatannya dilakukan oleh IOT atau UKOT didalam negeri atas dasar lisensi.

Gambar 1. Logo Obat Bahan Alam Indonesia

C. Kriteria OBA

Berikut adalah kriteria obat bahan alam diantaranya yaitu (Selung et al., 2014); (Poerwosusanta et al., 2018); (Adiyasa & Meiyanti, 2021)

OBA	Kriteria
	• Sesuai dengan yang dipersyaratkan yaitu aman. • Klaim khasiat dibuktikan secara uji klinik

 Fitofarmaka	• Standarisasi dilakukan terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi • Memenuhi persyaratan mutu
 Jamu	• Sesuai dengan yang dipersyaratkan yaitu aman • Klaim khasiat dibuktikan berdasarkan data empiris • Memenuhi persyaratan mutu
 Obat Herbal Terstandar	• Sesuai dengan yang dipersyaratkan yaitu aman • Klaim khasiat dibuktikan secara uji praklinik/ilmiah • Standarisasi dilakukan terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi • Memenuhi persyaratan mutu

Keamanan, khasiat, mutu dan penandaan penggunaan obat dijamin oleh peraturan perundang-undangan yang diatur dalam Pasal 2 ayat 2 Peraturan BPOM 25 Tahun 2023 diantaranya adalah (Tâm et al., 2016); (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2023)

a. Bahan yang digunakan memenuhi persyaratan keamanan dan mutu.
b. Menerapkan proses CPOTB (Cara Pembuatan Obat Tradisional Yang Baik)

c. Memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia, monografi resmi dan atau referensi ilmiah atau persyaratan lain yang diakui

d. Berkhasiat yang dibuktikan secara empiris, turun temurun dan atau secara ilmiah

Bukti empiris yang dimaksud bersumber dari

1) Naskah klasik
2) Farmakope
3) Monografi
4) Referensi ilmiah atau persyaratan lain yang diakui

Bukti ilmiah yang dimaksud berasal dari

a. Data uji praklinik/klinik

   Data uji praklinik berupa hasil pengujian toksisitas dan atau data farmakodinamik. Dalam uji preklinik/klinik di Indonesia perlu mendapatkan persetujuan BPOM (Badan Pengawa Obat dan Makanan) terlebih dahulu.

b. Referensi ilmiah yang diakui

   Referensi ilmiah dari *evidence base medicine terupdate* sesuai dengan perkembangan zaman.

D. Syarat Utama OBA teregristasi oleh BPOM

OBA teregristasi oleh BPOM dengan persyaratan berkhasiat menurut uji farmakologi dan aman yang dibuktikan oleh uji toksisitas.

Berikut adalah alur menuju pembuktian diantaranya adalah

• Sediaan berupa simplisia • Keamanan dan khasiat secara empiris • Jika sudah digunakan oleh masyarakat	• Sediaan berupa ekstrak dari bahan dan proses yang terstandarisasi • Melewati uji preklinis/uji toksisitas,	• Dosis pada hewan dikonversi ke dosis aman bagi manusia

melewati tiga generasi (setara dengan 180 tahun) disebut jamu	kisaran dosis, farmakologi dinamik dan teratogenik	

Berikut adalah uji preklinik dari jamu menuju OHT adalah (Pawarta, 2017); (Obat et al., 2022)

1. Uji eksperimental in vitro

   Berikut adalah karakteristik uji eksperimental in vitro yaitu

   a) Bersifat parsial pada sebagian organ diatas cawan petri
   b) Memiliki tujuan untuk membuktikan klai sebuah obat
   c) Ekstrak diberikan pada sebagian organ yang terisolasi, kultur sel, atau mikroba
   d) Pengamatan pada efek yang ditimbulkan
2. Uji eksperimental in vivo

   Berikut karakteristik uji eksperimental in vivo yaitu

   a) Dilakukan pada hewan coba seperti mencit/tikus/kelinci/kucing/anjing
   b) Memiliki tujuan membuktikan klaim sebuah obat
3. Uji toksisitas akut

   Berikut karakteristik uji toksisitas akut yaitu

   a) Memiliki tujuan untuk mengetahui LD50 suatu obat
   b) Semakin tinggi LD50 maka semakin aman, karena dibutuhkan dosis tinggi untuk sampai pada tahap mematikan.
4. Uji toksisitas subkronik

   Berikut karakteristik uji toksisitas subkronik yaitu

   a) Memiliki tujuan untuk mengamati kelainan akibat konsumsi obat yang diamati
   b) Efek akumulasi obat menjadi fokus riset tahap ini
   c) Selama tiga bulan berturut-turut hewan uji diberi ekstrak setiap hari
5. Uji toksisitas khusus

   Berikut adalah karakteristik uji toksisitas khusus yaitu

a) Memiliki tujuan untuk melihat keamanan konsumsi obat dalam jangka panjang
b) Apakah obat bersifat karsinogenik, mutagenik, teratogenik, iritatif dan aman untuk reproduksi

E. Ketentuan Umum Pada Uji Toksisitas

(permenkes 9 tahun 2014, 2014); (Hamiyati & Laratmase, 2021)

Berikut adalah ketentuan umum pada uji toksisitas adalah

a. *Ethical Clearance*

Pengujian yang menggunakan hewan uji coba perlu membuat *ethical clearance* dari komisi etik

b. Sediaan Uji

Sediaan Uji yang berupa tanaman simplisia obat memerlukan informasi berikut;

1. Nama latin dan nama daerah tanaman
2. Deskripsi daerah penanaman
3. Bagian tanaman yang digunakan
4. Pemerian simplisia
5. Cara pembuatan dan penanganan simplisia
6. Kandungan kimia simplisia

c. Penyiapan Sediaan Uji

1. Sediaan dibuat seperti pada penggunaan manusia
2. Penyarian menggunakan air dengan cara diseduh, direbus atau cara lain
3. Suhu pemanasan untuk pemekatan tidak boleh menyebabkan hilangnya zat berkhasiat
4. Simplisia yang mengandung minyak atsiri, penyiapan dan pemekatan sediaan uji dilakukan dalam wadah tertutup dan dilakukan penyaringan setelah dingin

d. Dosis Uji

Dosis uji mencakup dosis yang setara dengan dosis lazim pada manusia. Dosis lain meliputi dosis dengan faktor perkalian tetap yang mencakup dosis yang setara dengan dosis lazim pada manusia sampai mencapai dosis yang dipersyaratkan untuk pengujian atau sampai dengan batas dosis tertinggi yang dapat diberikan pada hewan uji.

e. Kelompok Kontrol

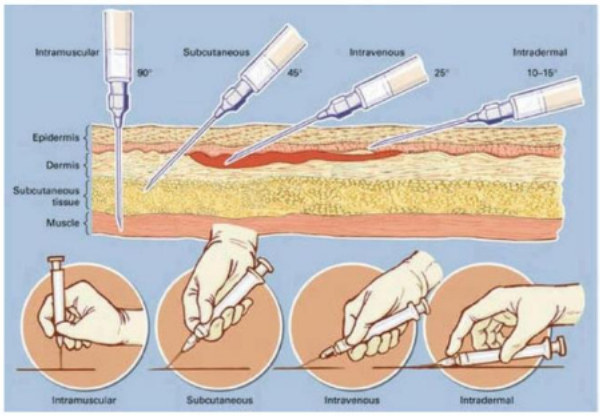
Berikut kelompok kontrol diantaranya adalah kelompok tanpa perlakuan (kontrol normal), kontrol positif, kontrol pelarut (diberikan intervensi pelarut), dan perlakuan lain.

f. Cara Pemberian Sediaan Uji

(Tâm et al., 2016)

Pemberian perlakuan dengan secara oral menggunakan sonde, rute intravaskular, rute intramuskular, rute intraperitoneal, rute subkutan, dan lain-lain.

Berikut adalah rute pemberian obat



Gambar 2. Rute pemberian obat

g. Hewan Uji

Prinsip pertimbangan hewan uji diantaranya adalah berdasarkan sensitivitas, cara metabolisme, sediaan uji yang serupa dengan manusia, kecepatan tumbuh, mudah tidaknya cara penanganan selama dilakukan percobaan.

Kriteria hewan uji yang dilakukan dalam uji toksisitas adalah dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Kriteria hewan uji yang dilakukan dalam uji toksisitas

No	Jenis hewan	Bobot minimal	Rentang umur
1	Mencit	20 g	6 – 8 minggu
2	Tikus	120 g	6 – 8 minggu
3	Marmut	250 g	4 – 5 minggu
4	Kelinci	1800 g	8 – 9 bulan

h. Kondisi ruangan dan pemeliharaan hewan uji

Kondisi dan ruangan pemeliharaan hewan uji diantaranaya adalah suhu 22° ± 3° C, kelembapan relatif 30-70%, penerangan 12 jam terang dan 12 jam gelap,

pakan sesuai standar, minum diberikan tanpa batas (ad libitum), kandang terbuat dari material kedap air, kuat, mudah dibersihkan, ruangan selalu bersih dan tidak bising.

Luas area kandang dengan ketentuan;

Mencit (berat 15 – 25 g)	Tikus (berat 100 – 200 g)	Kelinci (berat 2 – 4 kg	Marmut (berat 300 – 350 g)
• luas alas kandang 77,4 cm2, tinggi 12,7 cm	• luas alas kandang 148,4 cm2 , tinggi 17,8 cm	• luas alas kandang 270 cm2 , tinggi 40,64 cm	• luas alas kandang 387 cm2, tinggi 17,18 cm

i. Cara mengorbankan hewan uji

(Hamiyati & Laratmase, 2021)

Cara mengorbankan hewan uji dapat dilakukan dengan etunasia yaitu hewan dibius dengan anastesi terlebih dahulu kemudian dipisahkan dari hewan lainnya.

Teknik mengorbankan hewan uji adalah

a) Cara dislokasi leher yaitu untuk hewan kecil seperti mencit dan tikus
b) Cara anastesi yaitu rute inhalasi atau penyuntikan
c) Cara pengeluaran darah melalui vena jugularis/arteri karotid

j. Cara Penandaan Hewan Uji

Berikut adalah cara penandaan hewan uji diantaranya yaitu (Yuslianti et al., 2016); (BPOM, 2019)

Penandaan hewan coba dilakukan dilakukan dengan tujuan membedakan antara hewan satu dengan yang lain dengan penanda yang tidak toksik atau food grade atau menggunakan larutan asam pikrat 10% dalam alcohol.

Tempat penandaan hewan uji

No Hewan	Tanda	Tempat
1	A	Kepala
2	B	Punggung
3	C	Ekor
4	A & B	Kepala & Punggung
5	A & C	Kepala & Ekor
6	B & C	Punggung & Ekor
7	A,B & C	Kepala, Punggung & Ekor
8	D	Kaki kanan depan
9	E	Kaki kiri depan
10	F	Kaki kanan belakang
11	G	Kaki kiri belakang
12	-	Tidak diberi tanda apapun

Gambar 3. Cara Penandaan Hewan Uji

k. Cara memegang (*Handling*) hewan uji

Pengekangan hewan coba dapat dilakukan dengan menggunakan satu tangan atau dua tangan. Tangan menarik ekor ke belakang. Mencit dengan gerakan cepat diambil pada bagian tengkuk leher di belakang telinga menggunakan ibu

jari dan telunjuk dari tangan lainnya. Bagian ekor dipindahkan dari tangan satu ke daerah telapak tangan dan jari manis dan dipegang dengan kuat, dan mencit akan terkekang (Mutiarahmi et al., 2021).

Berikut adalah cara memegang hewan uji

Gambar 4. Cara memegang hewan uji

SOAL PILIHAN GANDA

Jawablah pertanyaan dibawah ini dengan memilih salah satu jawaban yang benar.

1. Berikut adalah alur pembuktian jamu kategori obat bahan alam adalah
   a. Sediaan berupa ekstrak
   b. Keamanan teruji secara empiris
   c. Khasiat teruji secara empiris
   d. Terbuktikan melewati tiga generasi
   e. Semua Jawaban Benar
2. Uji preklinik dari jamu menuju obat herbal terstandar adalah
   a. Uji eksperimental in vivo
   b.Uji eksperimental in vitro
   c. Uji toksisitas sub kronik
   d. Uji toksisitas akut
   e. Semua jawaban benar
3. Karakteristik uji eksperimental in vitro yaitu
   a.Dilakukan pada hewan coba seperti mencit/tikus/kelinci/kucing/anjing
   b.Memiliki tujuan membuktikan klaim sebuah obat
   c.Memiliki tujuan untuk mengetahui LD50 suatu obat
   d.Semakin tinggi LD50 maka semakin aman, karena dibutuhkan dosis tinggi untuk sampai pada tahap mematikan.
   e. Selama tiga bulan berturut-turut hewan uji diberi ekstrak setiap hari
4. Memiliki tujuan untuk mengetahui LD50 suatu obat merupakan karakteristik dari
   a. Uji toksisitas akut
   b. Uji toksisitas sub kronik

c. Uji eksperimental in vitro

d. Uji eksperimental in vivo

e. Uji toksisitas khusus

5. Memiliki tujuan untuk melihat keamanan konsumsi obat dalam jangka panjang merupakan karakteristik dari

   a. Uji toksisitas akut

   b. Uji toksisitas sub kronik

   c. Uji eksperimental in vitro

   d. Uji eksperimental in vivo

   e. Uji toksisitas khusus

6. Selama tiga bulan berturut-turut hewan uji diberi ekstrak setiap hari merupakan karakteristik dari

   a. Uji toksisitas akut

   b. Uji toksisitas sub kronik

   c. Uji eksperimental in vitro

   d. Uji eksperimental in vivo

   e. Uji toksisitas khusus

7. Ketentuan umum pada uji toksisitas adalah dosis uji yang setara dengan

   a. dosis lazim

   b. dosis maksimal

   c. letal dosages

   d. dosis toksik

   e. dosis harian

8. Ketentuan umum pada uji toksisitas adalah sediaan uji berupa tanaman simplisia obat memerlukan informasi berikut, kecuali

   a. Nama latin dan nama daerah tanaman

   b. Deskripsi daerah penanaman

   c. Bagian tanaman yang digunakan

d. Pemerian simplisia

e. Berat senyawa

9. Prinsip pertimbangan hewan uji diantaranya adalah

a. sensitivitas

b. cara metabolisme

c. sediaan uji yang serupa dengan manusia

d. kecepatan tumbuh

e. semua jawaban benar

10. Cara mengorbankan hewan uji disebut dengan

a. Etunasia

b. Dislokasi leher

c. Anastesi

d. Sedatif

e. Semua Jawaban Salah

SOAL ESAI

1. Sebutkan kriteria hewan uji yang dijelaskan pada uji toksisitas?
2. Sebutkan dan jelaskan ketentuan umum pada uji toksisitas?
3. Sebutkan dan jelaskan uji preklinik dari jamu menuju OHT?
4. Apa yang dimaksud dengan OBL dan sebutkan klasifikasinya?
5. Sebutkan kategori OBA berdasarkan BPOM (2023)?

DAFTAR PUSTAKA

Adiyasa, M. R., & Meiyanti, M. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, *4*(3), 130–138. https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2021.v4.130-138

Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2023). *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2023 Tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat Kuasi*. 1–105.

BPOM. (2019). Rancangan Peraturan BPOM (Badan Pengawasan Obat dan Makanan) tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional. *Peraturan BPOM*, *November*.

Hamiyati, H., & Laratmase, A. J. (2021). Pengembangan Pengetahuan Tanaman Obat Herbal dengan Perilaku Bertanggung Jawab Mahasiswa terhadap Lingkungan Universitas Negeri Jakarta. *Jurnal Green Growth Dan Manajemen Lingkungan*, *10*(2), 59–64. https://doi.org/10.21009/jgg.102.101

Direktorat Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik, T. (2022). *Direktorat Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Kosmetik Badan Pengawas Obat dan Makanan 2022*.

Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*, *10*(1), 134–145. https://doi.org/10.19087/imv.2020.10.1.134

Obat, B. P., Makanan, D., & Indonesia, R. (2022). Pendampingan Uji Klinik Obat Bahan Alam Pada Masa Pandemi Covid-19 Dalam Upaya Hilirisasi Penelitian Menjadi Fitofarmaka Elin Novia Sembiring, Suci Damayanti. *Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*, *1*(4), 230–244.

Pawarta, I. M. O. A. (2017). Obat Tradisional. *Jurnal Keperawatan Universitas Jambi*, 218799.

permenkes 9 tahun 2014. (2014). No Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo. *Lincolin Arsyad*, *3*(2), 1–46. http://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127

Poerwosusanta, H., Ali, M., Noor, Z., Mintaroem, K., & Widjajanto, E. (2018). Potensi Ekstrak Bawang Dayak (Eleutherine sp) sebagai Obat Herbal Terstandar (OHT) pada Pengobatan Medis. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, *3*(2), 242–251.

Selung, R., Wasliah, I., & Pratiwi, E. A. (2014). Preklinik Obat Bahan

Alam. *Title. 875*, 1–23.
Tâm, T., Và, N. C. Ứ U., Giao, C. Ể N., Ngh, C., & Chu, Ẩ N B Ụ I. (2016). Penggunaan Obat Bahan Alam. *No Title No Title No Title* (Vol. 01).
Yuslianti, E. R., Bachtiar, B. M., Suniarti, D. F., & Sutjiatmo, A. B. (2016). Natural Products Pharmaceutical Standardization Towards Phytopharmaca for Indonesian Traditional Medicine Development. *Dentika: Dental Journal*, *19*(2), 179–185. https://doi.org/10.32734/dentika.v19i2.463

BIODATA PENULIS

Apt. Shinta Mayasari, M.Farm, Klin
lahir di Jember, 07 April 1989. Jenjang pendidikan S1 Farmasi, Apoteker dan S2 Magister Farmasi Klinik di Universitas Airlangga. Saat ini bekerja di Universitas dr Soebandi sejak 2016.

BAB 10
UJI KLINIK OBAT BAHAN ALAM

A. Tinjauan Studi Klinik Pada Produk Herbal

Produk herbal telah menjadi bagian penting yang tidak terpisahkan dari layanan kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Selama beberapa waktu terakhir, minat masyarakat terhadap produk herbal terus meningkat. Saat ini, sekitar 80% populasi di dunia menggunakan produk herbal sebagai alternatif terapi dan perawatan kesehatan primer mereka. Organisasi Kesehatan Dunia / World Health Organization (WHO) mendefinisikan obat herbal sebagai produk obat jadi berlabel yang mengandung bahan aktif berasal dari bagian-bagian tanaman baik dari satu tanaman maupun kombinasi. Sementara itu, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mendefinisikan obat herbal merupakan bahan atau ramuan bahan yang berasal dari tumbuhan, hewan, dan mineral dapat berupa obat herbal tradisional atau obat herbal non tradisional (BPOM, 2014; Parveen et al.,2015; Bigoniya, P & Bigoniya, D., 2019).

Indonesia merupakan negara dengan potensi keanekaragaman sumber daya alam hayati seperti tanaman obat yang besar dan beragam. Leluhur bangsa Indonesia telah sejak lama memanfaatkan tanaman obat atau dikenal dengan obat herbal sebagai sarana untuk menjaga kesehatan dan mencegah penyakit. Namun, penggunaan obat herbal yang sudah turun-temurun ini tidak menjamin keamanan maupun efektifitasnya. Obat herbal terdiri dari banyak kandungan kimia yang memiliki efek farmakologis yang kompleks pada tubuh manusia. Oleh karena itu, pemanfaatan obat herbal untuk pelayanan kesehatan perlu dibuktikan keamanan dan efektifitasnya dengan bukti dukung yang sesuai (Bigoniya, P & Bigoniya, D., 2019).

Berdasarkan klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiat, produk obat herbal di Indonesia dikelompokkan menjadi jamu, obat herbal

terstandar (OHT), dan fitofarmaka. Jamu yang memiliki bukti khasiat bersifat empiris dapat dikembangkan menjadi OHT maupun fiformaka dengan bukti dukung khasiat yang bersifat ilmiah melalui uji non klinik dan klinik. Uji klinis perlu dilakukan apabila suatu sediaan obat herbal akan dikembangkan dan diklaim sebagai fitofarmaka. Uji klinik merupakan suatu kegiatan penelitian yang bertujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektifitas produk yang diteliti dengan melibatkan manusia sebagai subjek. Pada uji klinik, pengujian yang dilakukan berhubungan dengan efek klinik atau farmakologik, dan farmakokinetik (absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) serta reaksi yang tidak diinginkan dari suatu produk (BPOM, 2014).

Uji klinik diklasifikasikan menjadi beberapa fase meliputi fase 0, 1, 2, 3, dan 4. Produk herbal memerlukan data uji toksisitas minimal *letal dose* (LD50) melalui pengujian nonklinik terlebih dahulu sebelum menjalani uji klinik. Uji nonklinik merupakan uji yang dilakukan dengan menggunakan subjek hewan coba untuk menilai aspek farmakodinamik dan keamanan produk uji. Setiap fase pengujian dilaksanakan secara berurutan diawali dari uji nonklinis, uji klinis fase 0, 1, 2, 3, hingga 4. Hal ini karena fungsi dan persyaratan tiap tahap berbeda dan harus terpenuhi. Pelaksanaan uji klinik mengacu pada suatu standar yang ditetapkan oleh pemerintah yaitu Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) khususnya dalam hal desain dan pelaksanaan penelitian guna mendapatkan data yang valid, akurat, terpercaya, etis dan dapat dipertanggungjawabkan (BPOM, 2016; Kandi, V & Vadakedath, S., 2023)

Metodologi atau desain uji klinik memiliki peranan penting dalam menjawab tujuan uji serta mendukung klaim yang akan diajukan. Desain pelaksanaan uji klinik salah satunya menggunakan metode *Randomized Control Trial* (RCT). Metode ini direkomendasikan dan ideal karena adanya randomisasi subjek ke dalam kelompok kontrol ataupun perlakuan sehingga

dapat meminimalisir adanya bias. Uji klinik produk herbal dapat dilakukan dengan atau tanpa produk pembanding secara *single blind* atau *double blind*. Desain *single blind* apabila peneliti mengetahui isi dari produk uji yang digunakan sementara subjek uji tidak mengetahui. Sementara itu, desain *double blind* apabila peneliti maupun subjek uji tidak saling mengetahui isi dari produk uji. Penggunaan placebo sebagai pembanding juga dapat dilakukan dengan tetap memperhatikan aspek ilmiah dan etik penelitian. Hal ini agar tidak mempengaruhi validitas data klinis yang dihasilkan dan keselamatan subjek. (BPOM, 2016).

Langkah-langkah penting dalam melaksanakan uji klinis meliputi pencarian ide, penelusuran literatur, identifikasi masalah, perumusan hipotesis, penyusunan protokol, pencarian sumber dana, merancang formulir persetujuan pasien *(informed consent),* melaksanakan pelatihan dan uji coba dengan merekrut peserta uji. Dua hal terpenting yang perlu dipertimbangkan sebelum memulai uji klinis adalah keperluan dilakukannya uji klinis, jika diperlukan maka harus dipastikan desain dan metodologi penelitiannya tepat. Metode uji klinik harus tertulis dalam protokol secara jelas dan terperinci. Protokol dan dokumen uji klinik terlebih dahulu harus mendapat penilaian dari pihak independent yaitu Komisi Etik serta Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) sebagai regulator yang menangani proses registrasi produk (BPOM, 2016; Kandi, V & Vadakedath, S., 2023).

B. Keterbatasan Studi Klinis Pada Produk Herbal

Penggunaan obat herbal sebagai salah satu pilihan terapi memiliki keterbatasan karena kurangnya bukti ilmiah yang mendukung efektifitas maupun keamanannya. Permasalahan yang berkaitan dengan standardisasi dan inkonsistensi proses produksi juga berkontribusi terhadap kurangnya bukti ilmiah tersebut. Produk herbal memiliki komposisi yang kompleks yang sebagian besar formulasinya merupakan poliherbal sehingga sulit untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif dan penanda/*marker*. Formulasi

poliherbal memiliki potensi terapeutik yang lebih baik dan lebih luas. Secara umum, khasiat produk herbal merupakan hasil efek gabungan dari beberapa senyawa aktif maupun bahan inert didalamnya untuk mengatasi penyakit tertentu (Parveen *et al.*,2015; Bigoniya, P & Bigoniya, D., 2019).

Sifat kimia yang kompleks menimbulkan kesulitan dalam memprediksi efektifitas maupun keamanan dari produk herbal. Adanya variasi kadar dan kuantitas senyawa fitokimia yang dipengaruhi oleh musim, letak geografis, kondisi iklim, dan keberadaan polutan. Selain itu, perbedaan dalam teknik pemanenan, pengumpulan dan praktik pengolahan juga dapat mempengaruhi kandungan kimia yang ada pada bahan herbal sehingga sulit dalam standardisasi kualitas produk. Kegiatan uji klinis produk herbal menjadi terbatas dan sulit dilakukan oleh karena beberapa faktor penghambat sebagaimana yang terangkum pada Tabel 10.1.

Tabel 10.1 Faktor Penghambat Uji Klinis Produk Herbal (Bigoniya, P & Bigoniya, D., 2019)

Faktor Penghambat
• Inkonsistensi keseragaman kadar bahan aktif dan formulasi antar *batch*
• Variabilitas komposisi kimia bahan baku herbal
• Variabilitas kualitas metodologi pengujian
• Variabilitas musim
• Perbedaan teknik produksi yang mempengaruhi komposisi akhir produk
• Kesulitan dalam memilih produk pembanding untuk keperluan uji
• Penggunaan produk herbal pada populasi penelitian yang besar dapat memberikan hasil yang tidak seragam
• Kurangnya minat subjek untuk mematuhi rejimen uji klinis jangka panjang menggunakan produk herbal
• Pemilihan titik akhir evaluasi uji yang bersifat subyektif
• Uji klinis produk herbal memerlukan waktu yang relatif lama dan biaya yang besar

Produk obat herbal saat ini secara luas dipasarkan sebagai suplemen makanan di berbagai negara sehingga tidak diwajibkan melakukan studi keamanan adan efektifitas untuk produk tersebut. Dengan demikian bahan-bahan tersebut dapat lolos dari pengawasan mutu yang ketat yang ditetapkan oleh Undang-undang Obat-obatan dan Kosmetika meskipun

bahan-bahan tersebut tidak sepenuhnya bebas dari toksisitas dan kemungkinan terjadinya interaksi obat dan/atau makanan. Hasil uji klinis obat-obatan herbal juga perlu dipantau seiring dengan adanya peningkatan kualitas hidup melalui praktik penggobatan modern untuk pengurangan gejala, penyembuhan atau kelangsungan hidup. Pengembangan hasil uji secara rinci dan terukur yang relevan secara klinis pada populasi yang beragam juga menimbulkan tantangan bagi peneliti yang akan melakukan uji klinik pada produk herbal atau bahan alam (Bigoniya, P & Bigoniya, D., 2019).

C. Tahapan Uji Klinis: Rancangan Uji Klinis Fase I

Pada awal uji klinis sebelum memasuki fase I, dilakukan suatu uji eksplorasi atau lebih dikenal dengan uji fase 0 yang melibatkan sedikit subjek uji manusia (<10 orang), waktu yang relatif singkat (< 1 minggu) dan tidak memiliki tujuan terapetik. Pada tahap ini dilakukan pengujian farmakokinetik dan farmakodinamik, sebelum nantinya dilakukan pengujian terhadap rentang dosis, keamanan dan toleransi obat. Uji fase 0 ini tidak menggantikan uji fase I. Uji klinik fase I merupakan tahap pengujian suatu obat untuk mengetahui keamanan obat pada subjek uji/sukarelawan sehat. Pada tahap ini bertujuan untuk menentukan besarnya dosis tunggal maksimum yang dapat ditoleransi tanpa menimbulkan efek samping yang serius. Tahap ini menentukan hubungan dosis dengan efek yang ditimbulkannya dan profil farmakokinetik obat pada manusia. Selain itu, untuk mengetahui juga apakah sifat yang diamati pada hewan percobaan juga terlihat pada manusia (Mahan V.L, 2014)

Percobaan fase I dilakukan untuk menentukan apakah manusia dan hewan memperlihatkan respon yang berbeda secara signifikan terhadap obat dan untuk menentukan batas rentang dosis klinis aman yang memungkinkan. Percobaan ini bersifat "terbuka" yang artinya baik penguji

maupun subyek mengetahui apa yang diberikan selama percobaan. Dosis oral yang dianjurkan untuk diberikan pertama kali pada manusia sebesar 1/50 kali *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)* dari hewan coba yang paling sensitif akan produk uji. Penetuan dosis untuk uji klinik ini merujuk pada sumber data dari brosur penelitian. Dosis tersebut kemudian diringkatkan secara bertahap atau dengan kelipatan dua hingga terjadi efek farmakologis atau efek yang tidak diinginkan. Upaya dalam menentukan efek toksik yang mungkin terjadi bisa melalui pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan hematologi, faal hati, urine lengkap dan pemeriksaan lain yang lebih spesifik apabila diperlukan (Julianty Pradono *et al*., 2019).

Subjek uji yang diperlukan untuk pengujian pada tahap I ini bervariasi jumat sekitar 25 – 50 orang dan dipantau serta didampingi oleh peneliti uji klinis. Namun, dapat pula jumlah subjek sekitar 20-100 orang dengan harapan nilai *standard deviation* (SD) yang dihasilkan tidak terlalu besar. Subjek uji dalam banyak kasus uji klinis merupakan sukarelawan yang sehat meskipun pasien dengan penyakit tertentu juga mungkin diperlukan sebagai contoh pengujian untuk obat kanker Hasil penelitian uji klinik fase I ini digunakan untuk menentukan pemilihan dosis pada tahap uji selanjutnya. Selain itu, hasil uji fase I ini dibandingkan dengan hasil uji pada hewan coba. Informasi atau data yang telah diperoleh dari uji klinik fase I ini diperlukan sebagai dasar untuk melakukan uji klinik tahap/fase selanjutnya (Mahan V.L., 2014; Julianty Pradono *et al*., 2019).

D. Rancangan Uji Klinis Fase II

Desain uji pada fase II bergantung pada kualitas dan kecukupan dari uji Tahap I. Desain metode uji yang digunakan yaitu *case series* dan *randomized control trial*. Pada uji klinik fase 2 maka kandidat obat tersebut diujikan pada kelompok subjek tertentu yang lebih besar yaitu sekitar 100-300 orang. Pada fase ini dilakukan pengamatan dan penilaian terhadap efikasi obat uji

tersebut pada penyakit yang diobati serta menilai keamanannya. Hasil uji yang diharapkan adalah obat uji mempunyai efek yang potensial dengan efek samping rendah atau tidak toksik. Pada fase ini mulai dilakukan pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat. Rentang toksisitas yang lebih luas mungkin saja terdeteksi pada fase ini, dimana uji fase II biasanya dilakukan pada pusat-pusat klinis khusus misal rumah sakit pendidikan. Poin penting lain yang perlu diperhatikan adalah jenis/tipe subjek uji yang dilibatkan dalam uji fae II. Subjek uji yang dilibatkan memiliki lebih banyak kriteria ekslusi apabila dibandingkan dengan subjek uji klinis pada fase III nantinya (Mahan V.L., 2014; Julianty Pradono *et al*., 2019.

Pada uji fase II ini selain dari peneliti juga memerlukan pengawasan dan pendampingan yang ketat oleh spesialis farmakologi klinis dan dokter yang kompeten sesuai dengan produk obat yang diujikan atau penyakit yang diderita responden. Pada uji fase II ini dapat dipisahkan menjadi fase IIA dan IIB. Pada fase IIA pengujian dilakukan tanpa produk pembanding yang bertujuan untuk menentukan dan menilai dosis obat yang perlu diberikan. Sementara itu, fase IIB dirancang dengan tujuan untuk menilai kemampuan kerja atau efektifitas obat uji pada dosis yang telah diberikan. Pada tahap uji ini, cukup sering dijumpai adanya kegagalan yaitu ketika didapatkan hasil bahwa obat uji tidak bekerja sesuai yang diharapkan atau ditemukan adanya efek toksik (Mahan V.L., 2014; Julianty Pradono *et al*., 2019).

E. Rancangan Uji Klinis Fase III

Uji klinik fase 3 melibatkan kelompok besar subjek uji (mencapai ribuan, 300-3000 orang) dan umumnya *multicenter* serta waktu pengujian yang relatif lama. Hal ini yang membuat uji fase III sulit untuk dirancang dan dilaksanakan terlebih lagi pada pengobatan penyakit kronik. Pada fase ini dilakukan evaluasi secara keseluruhan dari pengobatan yang telah

dirancang dan dilakukan untuk dibandingkan efek dan keamanannya dengan pengobatan standar atau obat pembanding yang telah diketahui. Penilaian tersebut dapat dengan pesyaratan bahwa industri pengusul harus menyerahkan data dokumen uji praklinik dan klinik yang sesuai dengan indikasi yang diajukan, efikasi dan keamanannya harus sudah ditentukan dari bentuk sediaanya (tablet, kapsul dll.) yang telah memenuhi persyaratan produk melalui kontrol kualitas. Setelah kandidat obat uji tersebut telah terbukti berkhasiat sekurang-kurangnya sama dengan obat yang sudah ada dan menunjukkan keamanan bagi subjek uji maka obat baru diizinkan untuk diproduksi oleh industri sebagai legal drug dan dipasarkan dengan nama dagang tertentu serta dapat diresepkan oleh dokter. Keputusan untuk mengakui obat baru dilakukan Badan Pengawas Obat dan Makanan di Indonesia (Mahan V.L., 2014; Julianty Pradono *et al*., 2019).

F. Rancangan Uji Klinis Fase IV

Uji klinik ini dilakukan setelah obat dipasarkan atau disebut juga studi pasca pemasaran (*post marketing surveillance*). Penelitian pada fase IV ini merupakan survei epidemiologi menyangkut efek samping ataupun efektifitas penggunaan obat uji yang sebenarnya. Pada fase ini dilakukan pengamatan pada pasien dengan berbagai kondisi, berbagai usia dan ras. Studi ini dilakukan dalam jangka waktu lama untuk melihat efek terapi dan keamanannya dalam penggunaan obat jangka panjang. Pada tahap uji ini dapat diketahui efek samping yang kemungkinan belum terdeteksi pada fase III karena dapat melihat efek samping yang timbul setelah penggunaan jangka panjang (Mahan V.L., 2014; Julianty Pradono *et al*., 2019).

Pada tahap IV ini dapat terlihat beberapa hal antara lain (1) efek samping yang memiliki angka kejadian rendah atau timbul setelah penggunaan obat bertahun lamanya; (2) efektifitas obat pada penderita dengan penyakit berat, penyakit penyerta, anak-anak, usia lanjut, atau setelah

penggunaan berulang kali dalam jangka waktu lama; dan (3) masalah yang timbul akibat penggunaan berlebihan, penyalahgunaan, dan lain-lain. Uji fase IV ini merupakan uji klinik jangka panjang dalam skala luas untuk menentukan efek obat terhadap morbiditas serta mortalitas terapi. Setelah hasil studi fase IV dievaluasi masih memungkinkan obat ditarik dari perdagangan jika diketahui terdapat hasil yang membahayakan (Mahan V.L., 2014; Julianty Pradono *et al*., 2019).

Pada fase IV dapat diamati : 1) Efek samping yang frekuensinya rendah atau yang timbul setelah pemakaian obat bertahun–tahun lamanya; 2) Efektivitas obat pada penderita berpenyakit berat atau berpenyakit ganda, penderita anak atau usia lanjut, atau setelah penggunaan berulangkali dalam jangka panjang; dan 3) Masalah penggunaan berlebihan,

Tabel 10.2 Fase Uji Klinis (Mahan V.L, 2014; Kandi V & Vadakedath S, 2023)

Fase	Dosis	Jumlah Subjek	Tujuan Uji
0	Subterapeutik	± 10 orang	Uji profil farmakokinetik dan farmakodinamik
I	Peningkatan dosis yang diawali dengan 1/50 kali dosis pada hewan coba yang paling sensitif	20 - 100 orang	Rentang dosis maksimal yang ditoleransi dan keamanan obat
II	Terapeutik	100 – 300 orang	Dosis efektif dan efektifitas kerja obat
III	Terapeutik	1000 – 2000 orang	Efek terapi produk uji dibandingkan dengan terapi standar
IV	Terapeutik	Masyarakat luas yang menggunakan terapi	Efek penggunaan jangka panjang pada masyarakat luas

G. Soal Pilihan Ganda

1. Klaim produk herbal jamu dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka apabila memiliki bukti berupa…
   A. Bukti empiris
   B. Bukti uji preklinik
   C. Bukti uji klinis
   D. Bukti uji hewan coba
   E. Bukti uji laboratorium
2. Berikut ini merupakan tahapan dalam uji klinis, kecuali…
   A. Uji pre-klinis
   B. Uji fase I
   C. Uji fase II
   D. Uji fase III
   E. *Post Marketing Surveillance*
3. Desain metode uji yang direkomendasikan untuk pelaksanaan uji klinis yaitu…
   A. *Quasi Experimental*
   B. *Case series*
   C. *Cohort design*
   D. *Non-Randomized Trial*
   E. *Randomized Control Trial* (RCT)
4. Pelaksanaan uji klinik harus mengacu suatu standar pemerintah yaitu Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB). Hal ini bertujuan agar…
   A. Memperoleh data hasil yang valid dan dipertanggungjawabkan
   B. Memperoleh data hasil uji sesuai klaim yang diharapkan
   C. Mempersingkat waktu pelaksanaan uji klinis
   D. Menghemat biaya pelaksanaan uji klinis
   E. Mempermudah proses perizinan produk

5. Suatu desain uji klinik ketika peneliti maupun subjek uji tidak mengetahui isi dari produk uji dikenal dengan istilah…
   A. *Single blind*
   B. *Double blind*
   C. *Multiple blind*
   D. *Product blind*
   E. *Trial blind*
6. Berikut ini yang merupakan faktor penghambat pelaksanaan uji klinis produk obat herbal antara lain, **kecuali**…
   A. Produk herbal hanya terdiri atas *single* komponen dengan satu bahan aktif
   B. Inkonsistensi keseragaman kandungan bahan aktif
   C. Besarnya pengaruh lingkungan seperti musim terhadap kualitas produk herbal
   D. Kemungkinan hasil penggunaan produk uji tidak seragam
   E. Memerlukan waktu uji yang lama dan biaya yang besar
7. Pernyataan berikut ini yang **benar** mengenai uji klinis tahap/fase I yaitu…
   A. Memerlukan subjek uji dengan jumlah sekitan 100 – 300 orang
   B. Kegagalan uji sering dijumpai pada fase ini
   C. Desain proses pengujian dilakukan secara *multicenter*
   D. Fase ini juga sering dikenal dengan istilah uji pasca pemasaran
   E. Fase ini bertujuan untuk menentukan besarnya dosis tunggal maksimum yang dapat ditoleransi dan keamanan obat
8. Pihak penting yang turut terlibat dalam pengawasan tahapan uji klinis fase II antara lain, **kecuali**…
   A. Spesialis farmakologi
   B. Dokter yang memiliki kompetensi sesuai dengan produk obat

C. Dokter yang memiliki kompetensi sesuai dengan penyakit yang diderita subjek uji
D. Subjek uji dan keluarga
E. Peneliti uji klinis

9. Berikut ini yang merupakan tujuan dari uji klinis fase III yaitu…
   A. Menentukan profil farmakokinetik obat uji
   B. Menentukan besarnya dosis tunggal maksimum yang dapat ditoleransi dan keamanan obat
   C. Evaluasi secara keseluruhan pengobatan menggunakan produk uji yang dibandingkan efek dan keamanannya dengan pengobatan standar
   D. Menilai kemampuan kerja atau efektifitas obat uji pada dosis yang telah diberikan
   E. Melihat efek terapi dan keamanannya dalam penggunaan obat uji untuk jangka panjang
10. Hasil dari pelaksanaan uji klinis fase IV dapat memperlihatkan beberapa hal antara lain sebagai berikut, **kecuali**…
   A. Kemungkinan timbulnya efek samping yang memiliki angka kejadian rendah
   B. Efektifitas obat pada penderita penyakit berat, anak-anak, ataupun lanjut usia
   C. Efektifitas penggunaan obat setelah penggunaan berulang untuk jangka panjang
   D. Dosis obat uji yang perlu diberikan untuk menimbulkan efek sesuai klaim
   E. Masalah yang timbul akibat penggunaan berlebih obat uji

H. Soal Uraian

1. Jelaskan secara singkat mengenai pengertian uji klinik dan tujuan pelaksanaannya pada produk herbal!
2. Uraikan secara singkat mengenai alasan pelaksanaan uji klinik pada produk herbal sulit dilakukan!
3. Jelaskan secara singkat langkah-langkah yang perlu diperhatikan dalam pelaksanaan uji klinik!
4. Apa upaya yang perlu dilakukan agar hasil uji klinik bersifat valid, akurat, dapat dipertanggungjawabkan dan tidak bias?
5. Jelaskan secara singkat perbedaan pada setiap fase/tahapan pelaksanaan uji klinik obat!

DAFTAR PUSTAKA

Bigoniya, P., & Bigoniya, D. (2019). Clinical Trials on Herbal Drugs: Opportunities and Challenges. *The Pharma Review; March-April*, 29-34. doi: https://www.researchgate.net/publication/344097748

Julianty, Pradono., Ondri, D.S., Frans, X.S.H., et al. (2019). *Bunga Rampai Uji Klinik*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. ISBN: 978=602-373-164-0

Kandi, V., & Vadakedath, S. (2023). Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*, 15(2), e35077. https://doi.org/10.7759/cureus.35077

Mahan V L. (2014). Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine*, 5, 1374- 1383. doi:

Parveen, A., Parveen, B., Parveen, R., & Ahmad, S. (2015). Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, *7*(4), 329–333. doi: 10.4103/0975-7406.168035.

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2016). Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik (CUKB) di Indonesia Edisi III, Jakarta: Katalog Dalam Terbitan.

Pedoman Uji Klinik Obat Herbal, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2014. https://jdih.pom.go.id/download/product/701/13/2014

BIODATA PENULIS

apt. Yunita Dyah Kusumaningrum, S.Farm., M.Farm.Klin merupakan anak pertama dari dua bersaudara yang lahir di Pati, Jawa Tengah pada 15 Juni 1995. Ia menyelesaikan program Sarjana (S1) tahun 2018, Profesi Apoteker tahun 2019, dan Magister tahun 2022 di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya. Bidang keahliannya adalah Farmasi Klinis. Sejak tahun 2022 hingga sekarang bekerja sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Anwar Medika (e-mail: yunitadyahk@gmail.com).

BAB 11

PRE REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

A. PENDAHULUAN PRE REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Obat bahan alam di indonesia mengalami peningkatan penggunaannya pada masyarakat beberapa tahun terakhir ini. Minat masyarakat yang meningkat ini berbanding lurus dengan banyaknya masyarakat yang mulai tertarik terjun ke produksi obat bahan alam, yang sumbernya bisa dicari dilingkungan sekitar kita. Masyarakat memanfaatkan bahan alam sebagai obat alami yang bisa digunakan untuk mencegah, mengurangi dan menghilangkan rasa sakit yang dialaminya.

Hal ini menarik bagi sebagian masyarakat untuk membuat, memproduksi dan memasarkan produk obat bahan alam yang mereka percaya secara turun-temurun khasiatnya. Obat bahan alam sebelum beredar tentunya harus memenuhi persyaratan yang berlaku untuk menjamin keamanannya. Obat bahan alam berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) tentang ketentuan pokok pengelompokan dan penandaan obat bahan alam Indonesia tahun 2004 dibagi menjadi 3 (tiga) kriteria yaitu jamu, obat herbal terstandar dan fitofarmaka. "Jamu adalah obat tradisional Indonesia, yaitu ramuan bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun sudah digunakan sebagai bahan pengobatan. Obat herbal terstandar (OHT) merupakan obat bahan alam yang sudah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah di standarisasi. Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik,

uji klinik, bahan baku dan produk jadinya telah di standarisasi" (BPOM, 2004).

B. TUJUAN PRE REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Tujuan dilakukan proses pre registrasi obat bahan alam yaitu agar masyarakat terlindungi dari obat bahan alam atau obat tradisional yang tidak memenuhi standar persyaratan khasiat atau manfaat, keamanan dan mutu. Sebelum nanti obat bahan alam ini diproduksi, dipasarkan dan produknya didaftarkan (registrasi) ke Badan POM RI. Hal ini juga diharapkan untuk memudahkan pelaku usaha atau pengusaha obat bahan alam dalam melakukan permohonan layanan izin usaha kepada Direktorat Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik (Kemenkes, 2012).

C. SYARAT-SYARAT PRE REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Beberapa persyaratan pre registrasi obat bahan alam menurut BPOM HK.00.05.41.1384 tahun 2005 tentang kriteria dan tatalaksana pendaftaran obat obat tradisional, OHT dan fitofarmaka yang perlu diperhatikan yaitu (BPOM, 2005) ;

1. "Jamu harus memenuhi kriteria ;
    a) Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.
    b) Klaim khasiat dibuktikan dengan data empiris.
    c) Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku.
    d) Jenis klaim penggunaan harus diawali dengan kata-kata,"secara tradisional digunakan untuk….".
2. "Obat Herbal Terstandar (OHT) harus memenuhi kriteria ;
    a) Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.
    b) Klaim khasiat dibuktikan secara ilmiah/praklinik (pada hewan percobaan).

c) Telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi.
d) Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku".

3. "Fitofarmaka harus memenuhi kriteria ;
   a) Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.
   b) Klaim khasiat dibuktikan secara ilmiah/praklinik (pada hewan percobaan) dan klinik (pada manusia).
   c) Telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi.
   d) Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku.
   e) Jenis klaim penggunaan sesuai dengan tingkat pembuktian medium dan tinggi".

Kriteria Jamu, Obat herbal terstandar dan fitofarmaka menurut BPOM HK.00.05.41.1384 tahun 2005 tentang kriteria dan tatalaksana pendaftaran obat obat tradisional, OHT dan fitofarmaka. Hal-hal yang perlu diperhatikan adalah sebagai berikut ini; "Menggunakan bahan berkhasiat dan bahan tambahan yang memenuhi persyaratan mutu, keamanan dan khasiat. Dibuat sesuai dengan ketentuan tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Tradisional yang baik dan Cara Pembuatan Obat yang baik sesuai dengan yang berlaku. Penandaan bersisi informasi yang lengkap dan obyektif yang dapat menjamin penggunaan obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka secara tepat, rasional dan aman sesuai dengan hasil evaluasi dalam rangka pendaftaran". (BPOM, 2005).

D. TAHAPAN PRE REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Persyaratan yang harus dipenuhi sebelum pre-registrasi Menurut BPOM No. 32 tahun 2019 tentang persyaratan keamanan dan mutu obat tradisional dengan cara melampirkan hasil penjaminan keamanan dan

mutu produk jadi dengan melakukan beberapa uji parameter (di laboratorium yang terakreditasi) (BPOM, 2019) ;

1) Organoletik (Pengamatan dilakukan terhadap bentuk,rasa, bau dan warna)
2) Uji stabilitas jangka paling cepat 6 (enam) bulan pada suhu $30^0 \pm 2^0$C RH 75±5%
3) Cemaran mikroba

Mikroba	Jumlah
Angka Lempeng Total (ALT)	≤ 5 x 10^7 koloni/g
Angka Kapang Khamir (AKK)	≤ 5 x 10^5 koloni/g
Escherichia coli	≤ 10 koloni/g
Angka Enterobacteriaceace	≤ 10^3 koloni/g
Clostridia	Negatif/ g
Salmonella	Negatif/ g
Shigella	Negatif/ g

4) Aflatoksin kadar total B1, B2, G1 dan G2 ≤ 20□ g/ kg
5) Cemaran logamberat

Logam Berat	Jumlah
Timbal (Pb)	≤ 10 mg/kg atau mg/L atau ppm
Kadnium (Cd)	≤ 3 mg/kg atau mg/L atau ppm
Arsen (As)	≤ 5 mg/kg atau mg/L atau ppm
Raksa (Hg)	≤ 0,5 mg/kg atau mg/L atau ppm

6) Keseragaman bobot
   a. Serbuk

Bobot rata-rata serbuk	Penyimpangan bobot rata-rata
≤ 0,1 g	± 15 %
> 0,1 - 0,5 g	± 10 %
> 0,5 - 1,5 g	± 8 %
> 1,5 - 6 g	± 7 %

> 6 g	± 5 %

b. Granul bobot 5-10 g dengan penyimpangan rata-rata 8% sampai 10%

c. Pil

Bobot rata-rata	Penyimpangan rata-rata
Kurang dari 50 mg	12 %
50-100 mg	11 %
100-300 mg	10 %
300-1500 mg	9 %
1500-3000 mg	8 %
3000-6000 mg	7 %
6000-9000 mg	6 %
Lebih dari 9000 mg	5 %

d. Kapsul (dari 20 kapsul tidak boleh lebih dari 2 kapsul yang masing-masing bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari 10%)

e. Tablet/kaplet hisab, pastiles, efervesen

Bobot rata-rata	Penyimpangan terhadap bobot rata-rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26-150 mg	10%	20%
151-300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

f. Cairan (Volume rata-rata dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak satupun wadah yang kurang dari 95% dari volume yang dinyatakan penandaan)

7) Waktu hancur

Sediaan	Waktu hancur
Pil	≤ 60 menit
Kapsul	≤ 30 menit
Kapsul lunak	≤ 60 menit
Tablet/kaplet tidak bersalut	≤ 30 menit
Tablet bersalut gula	≤ 60 menit
Tablet bersalut film	≤ 60 menit
Tablet hisap	≤ 5 menit
Tablet bersalut enterik	≤ 60 menit
Tablet efervesen	≤ 5 menit
Film strip	≤ 5 menit

Kelengkapan administrasi Berdasarkan BPOM tahun 2021 tentang Standar Pelayanan Publik Direktorat Resgistrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik, terkait hal-hal yang harus disiapkan sebelum pre-registrasi, yaitu sebagai berikut (BPOM, 2021):

a) "Master Formula
b) Surat perjanjian kerjasama kontrak/distibusi/pengemas
c) Nomor Izin Usaha IOT, UKOT, UMOT (unggah/ upload)
d) Sertifikat CPOTB bertahap/ sertifikat cara pembuatan yang baik (unggah/ upload)
e) NPWP / NIB (unggah/ upload)
f) Surat kuasa bermaterai sebagai penanggung jawab akun (unggah/ upload)
g) Fotokopi izin usaha IOT, UKOT, UMOT (jika sudah ada) {*hard copy*}
h) Sertifikat CPOTB bertahap/ sertifikat cara pembuatan yang baik {*hard copy*}
i) NPWP / NIB {*hard copy*}

j) Surat kuasa bermaterai sebagai penanggung jawab akun {*hard copy*}
k) Akta notaris pendirian usaha {*hard copy*}
l) Surat persetujuan Fasber obat dan SK (untuk industri farmasi) {*hard copy*}
m) Sampel dan kemasan asli".

Prosedur pembuatan Sertifikat CPOTB Bertahap berdasarkan Peraturan BPOM 2018 Nomor 26 tentang Pelayanan Perizinan Berusaha Teregistrasi Secara Elektronik Sektor Obat dan Makanan, sebagai berikut (BPOM, 2018) :

a) Pelaku Usaha: melakukan pengajuan sertifikasi CPOTB bertahap kepada Balai Besar POM
b) BPOM: melakukan pemeriksaan sarana produksi dan rekomedasi hasil pemeriksaan diserahkan kepada Direktur Pengawasan/DitWas
c) Diektur Pengawasan: verifikasi hasil pemeriksaan dan proses penerbitan sertifikat CPOTB
d) Ka BPOM: Menerbitkan sertifikat CPOTB

E. CONTOH PRE REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Gambaran Pre-Registrasi obat bahan alam berdasarkan BPOM HK.00.05.3.1950 tahun 2003 tentang Kriteria dan Tatalaksana Resgistrasi Obat dikategorikan menjadi registrasi baru dan registrasi variasi sebagai berikut ;

1. "Registrasi baru, terdiri dari kategori 1,2,3,4 dan 5
    a. Kategori 1 yaitu registrasi baru dengan zat aktif baru atau derivat baru atau kombinasi baru atau produk biologi dengan zat aktif baru atau kombinasi baru atau dalam sediaan baru

b. Kategori 2 ya itu registrasi obat baru dengan kompisisi lama dalam bentuk sediaan baru atau kekuat an baru atau produk biologi sejenis
c. Kategori 3 ya itu registrasi obat atau produk biologi dengan komposisi lama dengan (indikasi baru, pasologi baru)
d. Kategori 4 adalah registrasi obat *copy* (obat *copy* dengan nama dagang, obat *copy* dengan nama generik)
e. Kateagori 5 adalah registrasi alat kesehatan mengandung obat" (BPOM, 2003)

2. "Registrasi variasi, terdiri dari kategori 6,7,8,9 dan 10
   a. Kategori 6 adalah registrasi obat copy yang sudah mendapatkan izin edar denga n perubahan yang sudah pernah disetujui di indonesia
      1) Perubahan atau penambahan bentuk sediaan dengan posologi atau cara pemberian yang berbeda
      2) Perubahan atau penambahan bentuk sediaan
      3) Perubahan atau pena mbahan kekuatan sediaan
      4) Perubahan kompisisi
      5) Perubahan obat copy dengan nama dagang menjadi obat copy dengan nama generik atau sebaliknya
   b. Kategori 7 adalah registrasi obat yang sudah menda pat izin edar dengan perubahan klim penandaan ya ng mempengaruhi keamanan
   c. Kategori 8 adalah registrasi obat yang sudah mendapatkan izin edar dengan :
      1) Perubahan zat tambahan
      2) Perubahan spesifikasi dan/metode analisa
      3) Perubahan stabilitas
      4) Perubahan teknologi produksi dan/ tempat produksi

d. Kategori 9 adalah registrasi obat yang sudah mendapatkan izin edar dengan perubahan atau penambahan jenis kemasan
e. Kategori 10 adalah registrasi obat yang sudah mendapat izin edar dengan ;
    1) Perubahan klim penandaan yang tidak mempengaruhi efikasi, keamanan dan mutu
    2) Perubahan desain kemasan
    3) Perubahan nama pabrik atau nama berisi lisensi
    4) Perubahan importir
    5) Perubahan atau penambahan besar kemasan
    6) Perubahan nama dagang tanpa perubahan formula dan jenis kemasan" (BPOM, 2003)

F. SOAL PILIHAN GANDA

1. Apa tujuan dilakukan pre-registrasi obat bahan alam ?
   A. Untuk memenuhi persyaratan keamanan
   B. Untuk memenuhi persyaratan khasiat/manfaat
   C. Untuk memenuhi persyaratan mutu
   D. Untuk memenuhi persyaratan sediaan
2. Dibawah ini yang termasuk kriteria jamu dalam registrasi obat bahan alam, kecuali ?
   A. Aman sesuai persyaratan yang berlaku
   B. Khasiat sesuai dengan data empiris
   C. Telah terstandarisasi
   D. Memenuhi persyarata mutu yang berlaku
3. Berapa persyaratan uji stabilitas dalam sediaan obat bahan alam ?
   A. 7 bulan pada suhu $30^0 \pm 2^0$C RH 75±5%
   B. 6 bulan pada suhu $30^0 \pm 2^0$C RH 75±5%
   C. 8 bulan pada suhu $30^0 \pm 2^0$C RH 75±5%
   D. 6 bulan pada suhu $31^0 \pm 2^0$C RH 65±5%
4. Persyaratan penyimpangan keseragaman bobot pil rata-rata, kecuali ?
   A. 11%
   B. 10%
   C. 5%
   D. 4%
5. Persyaratan cemaran mikroba dibawah ini yang sesuai, kecuali ?
   A. Clostridia ; negatif
   B. Escherichia coli ; negatif
   C. Salmonella ; negatif
   D. Shigella ; negatif
6. Berapa syarat waktu hancur tablet selaput gula ?

A. ≤ 60 menit
B. ≤ 30 menit
C. ≤ 45 menit
D. ≤ 5 menit

7. Dalam persyaratan obat herbal terstandar hal-hal yang harus terpenuhi, kecuali ?
   A. Aman sesuai persyaratan yang berlaku
   B. Bukti uji praklinik
   C. Bukti uji klinik
   D. Telah distandarisasi
8. Hasil uji cemaran logam berat dibawah ini yang benar adalah…..
   A. Timbal ≤ 13 mg/kg
   B. Kadium ≤ 10 mg/kg
   C. Arsen ≤ 5 mg/kg
   D. Raksa ≤ 3 mg/kg
9. Parameter keseragaman bobot yang benar dibawah ini adalah…
   A. Bobot 5-6 g dengan penyimpangan rata-rata 7% sampai 8%
   B. Bobot 5-10 g dengan penyimpangan rata-rata 8% sampai 10%
   C. Bobot 5-11 g dengan penyimpangan rata-rata 8% sampai 11%
   D. bobot 5-15 g dengan penyimpangan rata-rata 8% sampai 13%
10. Hasil uji parameter waktu hancur dibawah ini yang benar, kecuai….
    A. Tablet hisap ≤ 5 menit
    B. Tablet efervesen ≤ 5 menit
    C. Film strip ≤ 5 menit
    D. Kapsul lunak ≤ 5 menit

G. SOAL URAIAN

1. Uraikan persyaratan obat bahan alam untuk Fitofarmaka berdasarkan BPOM 2005 !
2. Apa yang dimaksud dengan Jamu, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka ?
3. Jelaskan prosedur Sertifikat CPOTB Bertahap !
4. Uraikan kelengkapan administrasi apa saja yang harus diunggah/upload ?
5. Uraikan persyaratan keseragaman bobot untuk sediaan kapsul dan cairan !

DAFTAR PUSTAKA

BPOM. (2003). Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor Hk.00.05.3.1950 Tahun 2003 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Registrasi Obat.

BPOM. (2004). Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.05.4.2411 tahun 2004 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan & Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia.

BPOM. (2005). Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor No.HK.00.05.41.1384 Tahun 2005 Tentang Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, OHT dan Fitofarmaka.

BPOM. (2012). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.04.12.2206 Tahun 2012 Tentang Cara Produksi Pangan Yang Baik Untuk Industri Rumah Tangga

BPOM. (2018). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 26 Tentang Pelayanan Perizinan Berusaha Teregistrasi Secara Elektronik Sektor Obat dan Makanan.

BPOM. (2019). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 32 Tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional

BPOM. (2021). Standar Pelayanan Publik Direktorat Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik

Kemenkes. (2012). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 006 Tahun 2012 Tentang Industri dan Usaha Obat Tradisional.

apt. Melia Eka Rosita, M.Pharm.Sci

Penulis lahir pada 1 Januari 1992 di Sleman, Yogyakarta. Anak tunggal dari Bapak Drs. Giyanto dan Ibu Siti Rosyidah Khusnatie. Seseorang *Philocalist* yang suka menghargai hal-hal kecil yang ada disekitarnya. Gadis dari desa yang telah menamatkan Sekolah Dasar di SDN REJODANI, SMPN 4 NGAGLIK, SMAN 2 SLEMAN. Penulis sudah berjuang dengan baik untuk Lulus S1 Farmasi di Universitas Islam Indonesia, mengambil jurusan Profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia dan selesai kuliah S2 di MMF Universitas Gadjah Mada. Sejak tahun 2018 hingga Buku ini terbit penulis mendapatkan amanah melaksanakan Tri Dharma di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Akbidyo yang terletak di Yogyakarta. Penulis adalah seseorang yang senang berbagi, tertarik dengan banyak hal dan senang menjalin komunikasi dengan banyak orang, yang menjadi salah satu sumber kebahagiaannya. Buku ini adalah buku pertama yang ditulisnya, semoga bisa membantu banyak orang yang membaca buku ini. Anda bisa berteman dengan penulis melalui Instagram pribadi @melia.e.r, salam SEMANGAT !

BAB 12
REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

1. PENDAHULUAN

Sediaan dengan kandungan zat aktif dari bahan alam atau sering kita sebut dengan istilah obat bahan alam/obat herbal/obat tradisional banyak digunakan masyarakat untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan. Menurut peraturan BPOM Nomor 25 tahun 2023 Obat bahan alam adalah suatu bahan, komponen, atau produk yang diperoleh dari sumber daya alam (mineral, tumbuhan, hewan, jasad renik, atau sumber daya alam lainnya) yang sudah digunakan secara turun-temurun, dan menunjukkan khasiat, aman, serta memiliki kualitas yang baik untuk mengoptimalkan fungsi tubuh, mencegah penyakit, mengobati, dan/atau memperbaiki kondisi kesehatan. Berdasarkan peraturan BPOM 2023 menyebutkan bahwa obat bahan alam terdiri dari jamu, obat herbal terstandar (OHT), fitofarmaka dan obat bahan alam lainnya. Saat ini, antusiasme masyarakat terhadap produk obat yang berasal dari bahan alam terus meningkat seiring dengan perubahan pola hidup yang semakin praktis, inovatif, dan dampak dari pandemi COVID-19.

Antusiasme masyarakat dalam mengkonsumsi obat bahan alam ini direspon baik oleh produsen obat bahan alam seperti UMOT, UKOT dan IOT. Maraknya penggunaan obat bahan alam tersebut tentu harus diimbangi dengan terjaminnya mutu dan keamanan dari sediaan obat bahan alam. Terlebih sudah banyak beredar kasus obat illegal di masyarakat. Permasalahan yang sering ditemui adalah adanya kandungan BKO pada obat bahan alam, tidak mempunyai nomor ijin edar dan melanggar ketentuan syarat pencantuman nama penyakit pada kemasan.

Jika dibiarkan tentunya hal ini yang sangat merugikan masyarakat. Untuk itu BPOM berupaya memberikan jaminan perlindungan konsumen dengan menetapkan standar pelayanan terkait registrasi obat bahan alam.

Produsen obat yang menggunakan bahan alam harus memastikan bahwa proses pembuatan obat mereka sesuai dengan CPOTB (Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik). Tidak hanya itu produsen obat juga harus mendaftarkan produknya ke BPOM untuk mendapatkan ijin edar sesuai dengan yang tercantum di UU No 36 tahun 2009 pasal 106. Berdasarkan undang-undang tersebut maka obat yang dapat diperjual belikan termasuk obat bahan alam haruslah memiliki ijin edar. Ijin edar ini dapat diperoleh setelah produsen melakukan registrasi obat. Hal ini tentunya untuk memastikan obat yang beredar di masyarakat sudah melewati penilaian oleh BPOM RI, dimana dalam penilaian ini, bahan obat yang digunakan diperiksa, termasuk bahan tambahan obat lainnya, kemasan yang digunakan, proses produksi, dan penilaian kualitas dan efek samping obat. BPOM melalui unit kerja Direktorat Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik telah menyusun, menetapkan, dan menerapkan standar pelayanan yang diharapkan mampu mempermudah produsen obat bahan alam dalam memperoleh layanan yang diperlukan, dan membuat produsen obat bahan alam menjalankan kegiatannya sesuai dengan koridor dan aturan yang berlaku. Adapun jenis permohonan registrasi yang bisa diajukan dibedakan menjadi registrasi dalam negeri, ekspor dan impor. Registrasi ini berlaku untuk registrasi baru, variasi, dan registrasi ulang. Karena itu bab ini akan membahas tentang tata cara pengajuan registrasi obat bahan alam yang bisa menjadi referensi / acuan dikalangan masyarakat.

2. TUJUAN REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Pelaku usaha / produsen obat bahan alam harus melakukan registrasi produknya ke BPOM. Registrasi dan evaluasi obat dilakukan untuk mendapatkan ijin edar. Sementara ijin edar adalah persetujuan registrasi obat untuk didistribusikan di seluruh Indonesia. Dengan demikian tujuan dilakukan registrasi obat dan pengurusan ijin edar berfungsi untuk mencegah distribusi obat yang tidak memenuhi standar efektifitas, keamanan, mutu, dan kemanfaatan. Hal ini juga sesuai UU No 8 Tahun 1999 tentang hukum perlindungan konsumen, dimana di peraturan tersebut juga dijelaskan bahwa produsen harus memastikan bahwa barang atau jasa yang mereka produksi dan atau jual sesuai dengan ketentuan standar kualitas barang dan jasa yang berlaku. Sehingga adanya registrasi dan ijin edar obat bahan alam juga bertujuan untuk meningkatkan kesadaran produsen tentang pentingnya bertindak jujur dan bertanggung jawab dalam menghasilkan obat yang terbuat dari bahan alam yang aman dan berkualitas tinggi.

3. SYARAT-SYARAT REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Sesuai peraturan BPOM Nomor 25 tahun 2023 pasal 2 menyebutkan jika produsen harus bertanggung jawab untuk memastikan keamanan, khasiat, dan mutu obat yang berasal dari bahan alam yang dibuat, diimpor, dan/atau diedarkan di Indonesia sebelum dan selama beredar. Untuk dapat memasarkan produknya pelaku usaha harus mempunyai ijin edar untuk memastikan bahwa produk bahan alam yang diedarkan tersebut sudah terjamin dari kriteria keamanan, khasiat, mutu dan penandaan.

Ijin edar dilakukan setelah pelaku usaha melakukan registrasi. Ijin edar ini dikecualikan bagi usaha jamu gendong, jamu racikan, simplisia dan sediaan galenic untuk kepentingan industri dan kebutuhan

layanan pengobatan tradisional dan / atau obat bahan alam yang dimasukkan ke dalam wilayah Indonesia untuk keperluan tertentu. Jenis registrasi yang ada terdiri dari registrasi baru, registrasi variasi dan registrasi ulang dengan jenis permohonan registrasi dari dalam negeri, ekspor dan impor. Berikut adalah syarat-syarat registrasi obat bahan alam menyesuaikan dengan jenis permohonan registrasi :

I. Syarat-syarat Registrasi Berdasarkan Jenis Permohonan

A. Registrasi Dalam Negeri

Sesuai pasal 20, untuk permohonan registrasi dari dalam negeri itu sendiri meliputi :

1. Registrasi jamu, OHT, Fitofarmaka, dan / atau obat bahan alam lain produksi dalam negeri
2. Registrasi jamu, OHT, Fitofarmaka, dan / atau obat bahan alam lain produksi dalam negeri berdasarkan kontrak
3. Registrasi jamu, OHT, Fitofarmaka, dan / atau obat bahan alam lain produksi dalam negeri berdasarkan lisensi dari dalam negeri; dan / atau
4. Registrasi obat bahan alam berdasarkan lisensi dari luar negeri

A.1 Syarat-syarat permohonan registrasi jamu, OHT, Fitofarmaka, dan / atau obat bahan alam lain produksi dalam negeri sesuai pasal 21-29 :

1. Permohonan registrasi obat bahan alam produksi dalam negeri diajukan oleh pelaku usaha / produsen obat bahan alam (IOT, UKOT, UMOT)
2. Dokumen persyaratan untuk registrasi yang harus dilengkapi oleh pelaku usaha/produsen obat bahan alam diantaranya :
   a. NPWP (Nomor Pokok Wajib Pajak)

b. Sertifikat CPOTB sesuai dengan bentuk dan jenis sediaan yang akan diregistrasi
c. Surat kuasa dari pimpinan perusahaan sebagai penanggung jawab akun; dan
d. Akta notaris yang digunakan untuk mendirikan perusahaan (kecuali untuk perusahaan perseorangan)

Dokumen tersebut harus diserahkan, dan jika dibutuhkan proses verifikasi data, maka pelaku bisnis juga harus menunjukkan dokumen aslinya

3. Perusahaan yang memiliki sertifikat merek harus melampirkan fotokopi sertifikat merek selain melampirkan dokumen yang disebutkan di atas.
4. Pemilik merek, atau penerima lisensi merek melakukan permohonan registrasi, dan selain melampirkan fotokopi perjanjian lisensi yang dibuat antara pemilik merek dan pemohon registrasi, jika diperlukan, petugas dapat meminta pemilik merek untuk menunjukkan dokumen asli sertifikat merek dan perjanjian lisensi.
5. Penerima lisensi harus membuat surat pernyataan yang menyatakan bahwa mereka bersedia untuk membatalkan nomor ijin edar produk obat bahan alam jika ada pihak lain yang lebih berhak terhadap merek dan/atau nama obat bahan alam tersebut, sesuai dengan peraturan perundang-undangan.
6. Untuk sediaan OHT dan Fitofarmaka memerlukan data uji praklinik yang dilakukan pada hewan coba, sehingga produsen wajib melampirkan protokol serta kelengkapan berkas uji pra klinik untuk dinilai

7. Untuk sediaan fitofarmaka membutuhkan data uji klinik pada manusia, maka produsen harus melampirkan protocol serta kelengkapan berkas uji klinik untuk dinilai

A.2 Syarat-syarat permohonan registrasi jamu, OHT, Fitofarmaka, dan / atau obat bahan alam lain produksi dalam negeri berdasarkan kontrak sesuai dengan pasal 23-28 sebagai berikut :

1. Permintaan registrasi sediaan obat yang terbuat dari bahan alam yang diproduksi di dalam negeri diajukan oleh produsen (IOT, UKOT UMOT, atau badan usaha pemasaran obat) berdasarkan kontrak, baik sebagian tahapan pembuatan maupun seluruh tahapan pembuatan.
2. Pelaku usaha diatas adalah sebagai pemberi kontrak, dan pemegang ijin edar.
3. Syarat dokumen adalah sebagai berikut :
   a. NPWP
   b. Melampirkan kelengkapan berkas perjanjian kerjasama kontrak produksi
   c. Sebagai pemberi kontrak UKOT atau UMOT harus melampirkan sertifikat CPOTB secara bertahap
   d. Sertifikat CPOTB penerima kontrak harus sesuai dengan bentuk maupun jenis sediaan yang akan diregistrasi
   e. Sertifikat CPOTB dikecualikan untuk badan usaha dibidang pemasaran obat bahan alam
   f. Ketentuan Sertifikat CPOTB secara bertahap harus sesuai dengan bentuk maupun jenis sediaan yang dilakukan registrasi, jika produsen melakukan kontrak sebagian tahapan pembuatan.

g. Selain memenuhi persyaratan diatas, Pelaku Usaha berupa badan usaha dibidang pemarasan juga harus mentaati kententuan berikut :

1. Mempunyai rekomendasi untuk menjadi perusahaan yang bergerak dalam bidang pemasaran Obat Bahan Alam sebagai Pemegang Izin Edar Obat Bahan Alam, dengan ketentuan :
   - wajib memiliki penanggung jawab sesuai dengan ketentuan peraturan yang dibuktikan dengan surat pernyataan bermeterai
   - mempunyai sarana dan prasarana penyimpanan Obat Bahan Alam sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan
   - memiliki sistem manajemen mutu yang dapat menjamin kualitas dan keamanan Obat Bahan Alam; dan
   - memiliki laboratorium pengujian mutu sesuai dengan Peraturan BPOM yang mengatur mengenai CPOTB
2. Menandatangani kontrak produksi Obat Bahan Alam untuk seluruh tahapan proses produksi. Adapun dokumen perjanjian kerjasama kontrak produksi paling sedikit memuat mengenai : identitas pemberi dan penerima kontrak; jangka waktu perjanjian kontrak; nama, satuan kemasan, komposisi jamu, OHT, fitofarmaka dan obah bahan alam lain yang dikontrakkan; sebagian ataupun seluruh tahapan pembuatan yang dilakukan penerima ko ntrak; pembagian kewajiban dan tanggung jawab kedua belah pihak. Dokumen Kerjasama kontrak ini harus di sahkan di notaris

3. Memiliki penanggung jawab seorang apoteker, jika Kontrak produksi dilakukan untuk Sediaan berupa tablet, tablet salut, effervesen, suppositoria, kapsul lunak, dan aerosol obat luar

h. Untuk pengajuan registrasi berdasarkan kontrak dilakukan oleh produsen yang mempunyai sertifikat merek, maka selain menyerahkan syarat-syarat kelengkapan berkas diatas, juga diminta untuk melampirkan salinan sertifikat merek dan menunjukkan dokumen aslinya jika diperlukan

i. Menyertakan
salinan perjanjian lisensi antara pemilik merek dengan pemo hon registrasi bagi produsen yang ditunjuk sebagai penerima lisensi merek

j. Membuat surat kesanggupan yang intinya adalah produsen bersedia untuk dibatalkan nomor Izin Edar produk Obat Bahan Alam jika ada pihak lain yang lebih berhak terhadap merek dan/atau nama Obat Bahan Alam tersebut sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

A.3. Syarat-syarat permohonan registrasi jamu, OHT, Fitofarmaka, dan / atau obat bahan alam lain produksi dalam negeri berdasarkan lisensi dari dalam negeri dan lisensi dari luar negeri sesuai pasal 29 sebagai berikut :

Jenis permohonan registrasi ini dilakukan oleh pelaku usaha berupa IOT dan UKOT yang menerima lisensi. Pengajuan dilakukan oleh pihak yang menerima lisensi yang diberikan oleh :

- Badan penelitian yang memiliki formula dan teknologi baik di dalam ataupun luar negeri; atau

- Industri di luar negeri

Adapun persyaratan yang harus dilengkapi oleh pelaku usaha adalah :

1. Melampirkan sertifikat CPOTB untuk bentuk sediaan yang dilakukan lisensi
2. Melampirkan berkas kerjasama lisensi; dan
3. CFS (Certify of Free Sale), CPP (Certify of Pharmaceutical Product), atau dokumen serupa lainnya yang diterbitkan oleh otoritas pemerintah yang berwenang di negara asal atau lembaga lain yang ditunjuk oleh pemerintah negara asal dengan bukti melampirkan surat penunjukan.

   Catatannya :

   - Jika CFS, CPP, atau dokumen lain yang setara berasal dari negara yang mengikatkan diri pada konvensi penghapusan persyaratan legalisasi terhadap dokumen publik asing, maka CFS, CPP, atau dokumen lain yang setara harus dilegalisasi apostille oleh pejabat yang berwenang di negara asal.
   - Jika CFS, CPP, maupun dokumen lain yang setara berasal dari negara yang mengikatkan diri pada konvensi penghapusan persyaratan legalisasi terhadap dokumen publik asing, maka CFS, CPP, atau dokumen lainyang setara harus dilegalisasi oleh Kedutaan Besar/Konsulat Jenderal Republik Indonesia setempat
   - Syarat CFS atau CPP tidak berlaku untuk pemberi lisensi yang berasal dari badan riset pemilik formula dan teknologi di d alam negeri

4. Berkas perjanjian Kerjasama lisensi paling tidak harus berisi :
   a. Identitas pemberi dan penerima lisensi
   b. Masa berlaku lisensi
   c. Nama, satuan kemasa, dan komposisi obat bahan alam
5. Pelaku usaha yang sebagai pihak penerima lisensi wajib bertanggung jawab atas keamanan, khasiat, dan mutu obat bahan alam yang dilakukan lisensi.

B. Registrasi Ekspor

Registrasi ekspor dilakukan oleh pelaku usaha IOT, UKOT, UMOT atau badan usaha dibidang pemasaran obat bahan alam. Syarat-syarat yang harus dilengkapi adalah :

1. Mempunyai NPWP
2. Memiliki CPOTB sesuai bentuk sediaan yang diajukan saat registrasi (kecuali untuk badan usaha di bidang pemasaran obat bahan alam)
3. Obat bahan alam ekspor wajib memenuhi aspek keamanan, khasiat dan mutu serta di produksi sesuai CPOTB yang dibuktikan dengan sertifikat CPOTB. (apabila ditemukan perbedaan keamanan, khasiat dan mutu seperti ketentuan yang harus dipatuhi di Indonesia maka produsen wajib menyertakan berkas surat pernyataan bahwa sediaan bahan alam ekspor tersebut memenuhi aspek keamanan, khasiat, dan mutu dari negara tujuan ekspor

Untuk badan usaha di bidang pemasaran obat bahan alam selain memenuhi syarat dokumen diatas juga harus melengkapi :

1. Dokumen perjanjian kerjasama kontrak produksi IOT atau UKOT yang memiliki sertifikat CPOTB sesuai dengan bentuk dan jenis sediaan yang akan diregistrasi

2. Direkomendasikan sebagai perusahaan pemasaran obat bahan alam yang memiliki ijin edar obat bahan alam sesuai dengan persyaratan:
    a. Wajib ada penanggung jawab sesuai aturan undang-undang yang dibuktikan dengan surat pernyataan bermaterai
    b. Memiliki tempat penyimpanan yang memenuhi ketentuan perundang-undangan
    c. Memiliki system manajemen mutu yang dapat menjamin keamanan dan mutu obat bahan alam
    d. Memiliki laboratorium pengujian mutu sesuai dengan peraturan BPOM yang mengatur tentang CPOTB
3. Menandatangani kontrak produksi obat yang menggunakan bahan alam untuk seluruh tahapan produksi
4. Memiliki apoteker penanggung jawab jika kontrak produksi dilakukan untuk sediaan tablet, tablet salut, effervesen, suppositoria, kapsul lunak dan aerosol obat luar.

C. Registrasi Impor

Pengajuan permohonan dilakukan oleh pelaku usaha dalam hal ini merupakan importir. Dimana importir harus memenuhi syarat seperti berikut :

1. Memiliki NPWP
2. Memiliki surat penunjukan keagenan dan hak untuk melakukan registrasi dari produsen / principal dari negara asal yang masih berlaku paling singkat 3 tahun pada saat registrasi, yang dibuat dalam Bahasa Indonesia dan/atau Bahasa inggris, dimana paling sedikit mencantumkan :

a. Nama dan Alamat produsen/prinsipan negara asal
b. Nama importir
c. Merek dan / atau nama dan ukuran kemasan produk
d. Tanggal diterbitkan
e. Masa berlaku penunjukan keagenan
f. Hak untuk melakukan registrasi, importasi, dan distribusi dari produsen/principal negara asal; dan
g. Nama serta
tanda tangan direktur/pimpinan produsen/principal negara asal

3. Memiliki CFS , CPP atau dokumen lain yang setara yang diterbitkan oleh otoritas pemerintah yang berwenang di negara asal atau Lembaga lain yang ditunjuk oleh pemerintah negara asal dengan bukti melampirkan surat penunjukkan
4. Jika obat bahan alam tidak diedarkan di negara asal temoat produksi maka pelaku usaha harus membuat surat pernyataan jika obat tersebut tidak diedarkan di negara asal tempat produksi
5. Importir harus melampirkan CPOTB yang berlaku di Indonesia yang sesuai dengan bentuk barang yang diimpor dan harus masih berlaku selama paling singkat satu tahun. CPOTB harus diterbitkan oleh otoritas pemerintah yang berwenang di negara asal atau lembaga lain yang ditunjuk oleh pemerintah negara asal, dan dibuktikan dengan surat keterangan dari otoritas pemerintah yang berwenang di negara asal. Jika CPOTB tidak memiliki masa berlaku, importir harus melampirkan sertifikat cara pembuatan yang baik, yang diterbitkan paling lama dua tahun sebelum registrasi, serta dokumen hasil inspeksi selama dua tahun terakhir.

6. Jika CFS, CPP, atau dokumen lain yang setara berasal dari negara yang mengikatkan diri pada konvensi yang menghapus persyaratan legalisasi dokumen publik asing, dokumen tersebut harus dilegalisasi dengan apostille oleh pejabat yang berwenang di negara asal.
7. Jika CFS, CPP, atau dokumen lain yang setara berasal dari negara yang mengikatkan diri pada konvensi yang menghilangkan persyaratan legalisasi dokumen publik asing, maka CFS, CPP, atau dokumen lain yang setara harus dilegalisasi oleh Kedutaan Besar atau Konsul Jenderal Republik Indonesia di negara tersebut.
8. Melampirkan pemberkasan lainnya seperti :
    a. Metode dan hasil pengujian mutu bahan baku dan prod uk jadi
    b. Hasil pengujian kualitas produk jadi dari laboratorium industri atau laboratorium yang terakreditasi di Indonesia yang memiliki sertifikat CPOTB dengan masa berlaku paling lama 1 tahun setelah diterbitkan oleh pihak laboratorium
    c. Hasil uji toksisitas produk yang menggunakan bahan baku atau formula baru
    d. Hasil tes farmakodinamik dan/atau klinik yang berkaitan dengan tujuan penggunaan produk
    e. Hasil uji klinik yang dilakukan di Indonesia dengan po pulasi orang Indonesia jika klaim tidak didukung oleh data dukung uji klinik
    f. Contoh produk, kemasan, penandaan asli yang beredar di negara asal

g. Saran importir untuk mematuhi persyaratan fasilitas distribusi importir sebagai bukti bahwa fasilitas distribusi importir telah menerapkan praktik penyimpanan dan pengiriman yang baik
h. Daftar dan Alamat seluruh fasilitas penyimpanan produk yang dimiliki dan digunakan oleh importir, dan
i. Surat pernyataan berisi penanggung jawab apoteker yang ditandatangani oleh pimpinan perusahaan atas materi.

Jika surat penunjukan keagenan untuk obat bahan alami impor diputuskan sebelum berakhirnya masa berlakunya, pemohon registrasi yang ditunjuk oleh produsen atau prinsipal negara asal harus melampirkan dokumen berikut:

1. Salinan berkas penunjukan keagenan antara pemohon Registrasi dengan produsen atau Prinsipal negara asal dengan menunjukkan dokumen aslinya; dan
2. Berkas kesepakatanpemutusan keagenan antara importir sebelumnya dan produsen atau principal negara asal yang disahkan dan dibuat di depan notaris

Importir harus memberikan klarifikasi dokumen di atas kepada BPOM sebelumnya dalam jangka waktu tiga bulan dari tanggal permintaan klarifikasi BPOM. Jika importir tidak melakukan klarifikasi dalam jangka waktu tersebut, BPOM dapat menindaklanjuti permohonan registrasi dan mencabut ijin edar importir sebelumnya. Jika importir merasa keberatan terhadap keaslian dokumen di atas, BPOM dapat menunda pemberian ijin edar sampai semua pihak terkait menyelesaikannya. Jika masa penunjukan importir sebelumnya sudah berakhir, BPOM dapat mencabut ijin edar importir sebelumnya.

Syarat untuk obat bahan alam impor yang akan diregistrasi dan diproduksi berdasarkan kontrak produksi dengan pihak/industri di luar negeri maka haruslah memenuhi ketentuan bahwa industri di Indonesia belum memiliki teknologi dan fasilitas produksi yang digunakan dalam pembuatan obat bahan alam. Registrasi ini dilakukan oleh pelaku usaha IOT. Untuk itu obat bahan alam kriteria tersebut harus memenuhi syarat sebagai berikut

a. memiliki bukti yang mendukung klaim bahwa obat yang terbuat dari bahan alam tidak dapat dibuat di Indonesia; dan
b. Menggunakan bahan
   baku atau kombinasi bahan baku yang memiliki profil keamanan dan manfaat yang diketahui dan telah terdaftar sebagai produk sejenis di Indonesia
c. Selain sertifikat CPOTB, pemberi kontrak produksi obat bahan alam harus memiliki dokumen perjanjian kontrak produksi. Dokumen paling sedikit harus berisi masa berlaku perjanjian, nama produk dan komposisi obat bahan alam yang dikontrakkan, tahapan pembuatan yang dilakukan oleh penerimakontrak, dan pembagian kewajiban dan tanggung jawab masing-masing pihak dengan mempertimbangkan aspek CPOTB.
d. Penerima kontrak produksi obat bahan alam harus memiliki sertifikat cara pembuatan yang baik yang sesuai dengan bentuk sediaan yang dikontrakkan, serta dokumen hasil inspeksi dua tahun terakhir yang diterbitkan oleh otoritas pemerintah yang berwenang di negara asal. Sertifikat tersebut harus memiliki masa berlaku paling singkat satu tahun sebelum masa

berlaku sertifikat berakhir, dan diterbitkan oleh otoritas pemerintah yang berwenang di negara asal.

II. Syarat-syarat Registrasi Variasi

Jika ada perubahan administratif, keamanan, khasiat, mutu, atau penandaan pada obat bahan alam yang telah memiliki ijin edar, maka memerlukan pengajuan registrasi variasi. Registrasi variasi itu sendiri dibedakan menjadi 3 jenis, yaitu registrasi variasi minor dengan notifikasi, registrasi variasi minor dengan persetujuan, dan registrasi variasi mayor. Pada bagian ini akan dijelaskan persyaratan-persyaratan yang diperlukan untuk tiap jenis registrasi variasi.

Tabel 1. Dokumen Persyaratan Registrasi Variasi

No	Poin Persyaratan
1	Surat Pengantar yang menyatakan justifikasi dari perubahan yang diajukan
2	SK Persetujuan Izin Edar & desain kemasan disetujui
3	Persetujuan variasi & desain kemasan disetujui (bila ada)
4	Matriks sandingan
5	Sistem penomoran bets yang baru
6	Surat Pengantar yang menyatakan perubahan yang diajukan
7	Desain atau gambar Imprint bossing atau tanda lain pada tablet printing dan/ atau tinta yang digunakan pada kapsul
8	Spesifikasi dan Sertifikat Analisa Produk Jadi yang baru (lama dan baru)
9	Metode Analisa Bahan Baku dan/ atau produk jadi (lama dan baru)
10	Sertifikat analisa bahan baku (lama dan baru)
11	Justifikasi perubahan yang diajukan
12	Spesifikasi bahan baku lama dan baru.
13	Hasi uji analisa internal bahan baku dari spesifikasi lama dan baru
14	Referensi Farmakope yang digunakan sebagai acuan.

No	Poin Persyaratan
15	Spesifikasi pelulusan produk jadi yang baru dan lama.
16	Sertifikat analisis produk jadi yang baru.
17	Spesifikasi kemasan sekunder lama dan baru
18	Sertifikat halal BPJPH yang masih berlaku
19	Sertifikat produksi
20	Sertifikat cara pembuatan yang baik yang masih berlaku
21	Bukti pembaharuan status izin industri pada akun perusahaan di sistem e-registrasi
22	Desain kemasan terbaru
23	Spesifikasi bentuk dan/atau dimensi kemasan yang lama dan yang baru
24	Surat keterangan tentang perubahan nama produk dari produsen
25	Surat perjanjian kerjasama/pernyataan ketidakberatan atas pencantuman image (jika menggunakan model/gambar yang memiliki hak cipta)
26	Sertifikat merek dagang/logo dari lembaga berwenang yang masih berlaku
27	Sertifikat logo penghargaan/logo lainnya dari lembaga berwenang
28	Surat terjemahan dari penerjemah tersumpah untuk bahasa asing selain bahasa inggris
29	Surat perjanjian kerjasama distribusi dan SIUP distributor yang bergerak di bidang OT dan SK
30	Data pendukung (bila ada)
31	Desain kemasan terbaru (termasuk desain brosur yang diajukan)
32	Spesifikasi kemasan sekunder
33	Surat pernyataan penambahan/perubahan ukuran kemasan dari produsen
34	Spesifikasi dan/atau Sertifikat analisa kemasan primer yang lama dan baru
35	Dokumen administratif perubahan nama dan/atau alamat dari lembaga berwenang (NIB/SIUP/Sertifikat Produksi/GMP)
36	Surat keterangan perubahan alamat dari Lembaga yang berwenang
37	Daftar data produk (Nama produk, Bentuk sediaan, Ukuran kemasan, NIE) yang mengalami perubahan
38	Dokumen administratif perubahan nama dan/atau alamat dari lembaga berwenang (NIB/SIUP/Sertifikat Produksi)
39	Berita acara pemeriksaan sarana untuk importir (apabila terdapat perubahan alamat gudang)
40	Justifikasi penambahan pabrik pengemas
41	Surat perjanjian kerjasama dengan pabrik pengemas sekunder

No	Poin Persyaratan
42	Izin Industri pabrik pengemas sekunder
43	Sertifikat cara pembuatan yang baik dari pabrik pengemas sekunder sesuai bentuk sediaan yang akan dikemas
44	Justifikasi permohonan kemasan paket atau kemasan khusus
45	Desain kemasan khusus
46	SK Persetujuan Izin Edar
47	Persetujuan variasi (bila ada)
48	Justifikasi perubahan warna cangkang kapsul
49	Sertifikat analisa cangkang kapsul, sertifikat bebas BSE, sertifikat halal dan surat pernyataan bermaterai cangkang kapsul bebas BSE
50	Sertifikat Analisa Produk Jadi
51	Spesifikasi produk jadi
52	Protokol dan data stabilitas minimal 6 bulan sebanyak 2 bets (real time dan accelerated) disertai komitmen stabilitas hingga masa kedaluwarsa produk
53	Data dukung lainnya (misal: perhitungan kandungan bahan tambahan pada cangkang kapsul yang dibatasi sesuai peraturan yang berlaku)
54	Spesifikasi produk jadi lama & baru
55	Sertifikat analisa produk jadi lama dan baru
56	Protokol dan data stabilitas dengan spesifikasi produk jadi baru minimal 6 bulan sebanyak 2 bets (real time dan accelerated)
57	Kompendial atau peraturan yang digunakan sebagai referensi perubahan
58	Justifikasi dari perubahan yang diajukan.
59	Metode analisis lama & baru
60	Sertifikat analisa bahan baku lama dan baru
61	Referensi atau Data dukung yang mendukung perubahan terkait metode analisis yang diacu
62	Matriks sandingan dari formula yang diajukan dan formula yang disetujui.
63	Formula per sediaan dan per bets
64	Sertifikat analisis produk jadi
65	Formula (per sediaan dan per bets)
66	Cara pembuatan
67	Sertifikat analisa produk jadi yang lama dan baru
68	Spesifikasi dan Sertifikat analisa cangkang kapsul (lama dan baru)

No	Poin Persyaratan
69	Sertifikat bebas BSE, sertifikat halal dan surat pernyataan bermaterai cangkang kapsul bebas BSE dari produsen baru
70	Spesifikasi dan sertifikat analisa produk jadi
71	Data dukung penunjang lainnya (misal: perhitungan kandungan bahan tambahan pada cangkang kapsul yang dibatasi sesuai peraturan yang berlaku)
72	Formula per kapsul
73	Spesifikasi dan sertifikat analisa produk jadi (lama dan baru)
74	Persetujuan variasi disetujui (bila ada)
75	Formula per tablet
76	Protokol dan data stabilitas minimal 6 bulan sebanyak 2 bets (real time sesuai kondisi penyimpanan baru yang diajukan dan accelerated) disertai komitmen stabilitas hingga masa kedaluwarsa produk
77	Desain kemasan baru
78	Spesifikasi dan Sertifikat analisa bahan baku (lama dan baru)
79	Dokumen penunjang lainnya (jika ada)
80	Surat pernyataan perubahan atau penambahan Negara tujuan eskpor
81	Desain kemasan untuk negara tujuan ekspor yang baru
82	Justifikasi perubahan
83	Spesifikasi dan Sertifikat analisa produk jadi (lama & baru)
84	Metode pengujian produk jadi
85	Protokol dan data stabilitas dipercepat & jangka panjang masing – masing sebanyak 2 bets minimal selama 6 bulan disertai komitmen pelaksanaan uji stabilitas hingga masa kedaluwarsa produk
86	Referensi/ data yang mendukung
87	Sertifikat analisa bahan baku
88	Sertifikat analisa produk jadi baru
89	Spesifikasi dan Metode pengujian produk jadi
90	Protokol dan data stabilitas dipercepat & jangka panjang masing – masing sebanyak
91	Referensi/ data yang mendukung perubahan (jika perlu)
92	Hasil pengujian mutu produk jadi dari laboratorium terakreditasi di Indonesia untuk Suplemen Kesehatan impor
93	Data ilmiah atau referensi yang dukung perubahan
94	Sertifikat analisa produk jadi dengan kemasan baru
95	Spesifikasi dan/atau sertifikat analisa bahan pengemas lama dan baru

No	Poin Persyaratan
96	Protokol dan data stabilitas dipercepat & jangka panjang hingga periode stabilitas yang diajukan
97	Sertifikat produksi pabrik baru
98	Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik pabrik baru yang masih berlaku
99	Cara pembuatan
100	Sertifikat analisa produk jadi
101	Kode produk/ bets disertai arti kode tersebut
102	Dokumen administratif yang mendukung perubahan yang diajukan: (misal: perjanjian kerja sama produksi yang berlaku)
103	Spesifikasi dan Sertifikat analisa bahan baku yang berubah (lama dan baru)

Adapun persyaratan dokumen yang diperlukan untuk masing-masing jenis perubahan adalah sebagai berikut :

A. Registrasi Variasi Minor dengan Notifikasi

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Batasan	Poin Persyaratan Dokumen
1.	Perubahan pada sistem penomoran bets	-	Poin No. 1, 2, 3, 4, 5
2.	Perubahan atau penambahan bossing atau tanda lain pada tablet; perubahan atau penambahan printing dan/atau tinta pada kapsul	1. Spesifikasi produk jadi tidak berubah (kecuali pemerian). 2. Tinta yang digunakan harus memenuhi syarat peraturan kefarmasian. 3. Pemerian baru tidak menyebabkan kerancuan dengan produk yang sudah terdaftar.	Poin No. 6, 2, 3, 4, 6, 7
3.	Perubahan dalam teknik analisis bahan baku yang tidak mengubah spesifikasi dan kualitas bahan baku dan produk jadi sesuai dengan monografi Farmakope atau yang terkait	1. Spesifikasi bahan baku tidak berubah. 2. Spesifikasi produk tidak berubah.	Poin No. 1, 2, 3, 4, 9
4.	Pengurangan lokasi/tempat yang telah disetujui untuk produksi bahan baku (bahan aktif dan bahan tambahan).	1. Masih terdapat tempat produksi dengan fungsi/ peruntukan yang sama dari yang telah disetujui. 2. Pengurangan tempat produksi	Poin No. 1, 2, 3, 4, 11

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Batasan	Poin Persyaratan Dokumen
		bukan karena faktor kritis terkait proses produksi.	
5.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen bahan baku yang tidak merubah lokasi produsen	1. Lokasi produsen bahan baku tidak berubah. 2. Spesifikasi bahan baku tidak berubah.	Poin No. 1, 2, 3, 4, 11,12
6.	Tidak mengubah spesifikasi produk jadi, tetapi melakukan perubahan spesifikasi bahan baku untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru.	1. Spesifikasi produk jadi tidak berubah. 2. Spesifikasi impurity dan bahan Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk polimorfisme).	Poin No. 1, 2, 3, 4, 12,14, 15,16,17
7.	Pengetatan batas spesifikasi bahan baku/produk jadi	1. Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui. 2. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor.	Poin No. 1, 2, 3, 4, 12,18,19
8.	Perubahan yang terjadi pada bahan kemasan sekunder yang tidak mengubah data yang tercantum	Tidak ada perubahan apapun pada Penandaan	Poin No. 1, 2, 3, 4, 12,20
9.	Perpanjangan pencantuman logo halal	Tidak ada perubahan pada Penandaan	Poin No. 1, 2, 3, 4, 26
10.	Perubahan izin industri tanpa mengubah lokasi produksi	1. Tidak ada perubahan alamat lokasi pabrik 2. Line produksi yang digunakan masih sama 3. Tidak ada perubahan nama perusahaan 4. Tidak ada perubahan pada Penandaan	Poin No. 1, 2, 3, 4, 22,23,24

B. Registrasi Variasi Minor dengan Persetujuan

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Poin Persyaratan Dokumen
1.	Perubahan Warna desain kemasan	Poin No. 6, 2, 3, 4, 22
2.	Perubahan Tata letak gambar ataupun informasi produk	Poin No. 6, 2, 3, 4, 22
3.	Perubahan Jenis atau ukuran tulisan	Poin No. 6, 2, 3, 4, 22
4.	Pencantuman atau Perubahan Logo perusahaan	Poin No. 6, 2, 3, 4, 22
5.	Pencantuman atau Perubahan Logo halal	Poin No. 6, 2, 3, 4, 18,22

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Poin Persyaratan Dokumen
6.	Penghilangan bahasa asing dari Penandaan	Poin No. 6, 2, 3, 4, 22
7.	Perubahan Bentuk dan/atau dimensi kemasan tanpa perubahan spesifikasi bahan kemasan primer	Poin No. 6, 2, 3, 4, 22, 23
8.	Perubahan nama produk tidak pada pokoknya	Poin No. 6,2,3,4,22,24
9.	Perubahan gambar	Poin No. 6,2,3,4,22,25
10.	Pencantuman logo	Poin No. 6,2,3,4,22,26
11.	Pencantuman Logo Penghargaan atau logo lainnya	Poin No. 6,2,3,4,22,27
12.	Penambahan informasi produk dalam bahasa inggris atau bahasa lainnya	Poin No. 6,2,3,4,22,28
13.	Perubahan tag line yang tidak mempengaruhi khasiat kegunaan produk	Poin No. 6,2,3,4,22
14.	Pencantuman distributor	Poin No. 6,2,3,4,22, 29
15.	Perubahan informasi pada desain kemasan.	Poin No. 6,2,3,4,22, 30
16.	Perubahan brosur/leaflet	Poin No. 6,2,3,4,22,31
17.	Perubahan kemasan sekunder	Poin No. 6,2,3,4,22, 32
18.	Penambahan kemasan sekunder	Poin No. 6,2,3,4,22,32
19.	Penambahan ukuran kemasan	Poin No. 6,2,3,4,22,33,34
20.	Perubahan ukuran kemasan	Poin No. 6,2,3,4,22,33,34
21.	Perubahan nama dan/atau alamat Pendaftar, pemberi Lisensi dan/atau produsen tanpa perubahan lokasi (tanpa perubahan status kepemilikan)	Poin No. 6,2,3,4,22, 35, 36,37
22.	Perubahan nama dan/atau alamat Pendaftar (kantor)/ pemberi Lisensi/ importir dengan perubahan lokasi (tanpa perubahan status kepemilikan)	Poin No. 6,2,3,4,22,37,38,39,
23.	Perubahan atau Penambahan pabrik pengemas sekunder	Poin No. 6,2,3,4,22, 40, 41, 42, 43
24.	Permohonan kemasan paket atau kemasan khusus	Poin No. 6,2,3,4,22,44
25.	Perubahan warna cangkang kapsul	Poin No. 6,46,47,4, 48, 49, 50, 51, 52, 53
26.	Perubahan spesifikasi produk jadi untuk menyesuaikan dengan kompendial atau peraturan perundang-undangan yang berlaku	Poin No. 6,46,47,4, 54, 55, 56, 57

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Poin Persyaratan Dokumen
27.	Perubahan metode analisis bahan baku (nonkompedial) yang tidak merubah spesifikasi bahan baku dan produk jadi	Poin No. 6,46,47,4, 58, 59, 60, 55, 61
28.	Pengurangan atau penghilangan overage bahan aktif	Poin No. 6, 2,3,11,62, 63,51,64, 78
29.	Peningkatan/penurunan ukuran bets produk hingga sepuluh kali yang tidak mempengaruhi reprodusibilitas dan spesifikasi produk jadi	Poin No. 6, 46, 47, 4,58,63,66,51,67
30.	Perubahan/Penambahan produsen cangkang kapsul yang tidak merubah spesifikasi cangkang kapsul dan produk	Poin No. 6,46,47,4, 58, 68, 69, 70, 76, 71
31.	Perubahan ukuran cangkang kapsul lepas cepat yang tidak mempengaruhi formula, spesifikasi produk dan stabilitas	Poin No. 6,46,47,4,58,72,68,69, 73,71
32.	Perubahan bentuk atau dimensi tablet lepas cepat yang tidak merubah formula, bobot rata- rata dan spesifikasi produk (kecuali dimensi)	Poin No. 6,46,47,4,58,75,73
33.	Perubahan metode analisis produk jadi yang tidak merubah spesifikasi produk jadi	Poin No. 6,46,47,4,59,67,61
34.	Perubahan kondisi penyimpanan produk	Poin No. 6,2,3,4,11,51,52,22
35.	Perubahan dan/atau penambahan produsen bahan aktif yang tidak merubah spesifikasi bahan baku maupun produk jadi	Poin No. 6,46,47,4,11,78, 73,79
36.	Perubahan atau penambahan negara tujuan ekspor	Poin No. 6,2,3,4,80,81
37.	Perubahan dan/atau penambahan produsen bahan tambahan yang tidak merubah spesifikai bahan baku maupun produk jadi 1. Spesifikasi bahan tambahan tidak berubah. 2. Spesifikasi produk tidak	Poin No. 6,2,3,4,11,78,73,79

C. Registrasi Variasi Mayor

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Poin Persyaratan Dokumen
1	Perubahan spesifikasi produk jadi	Poin No. 6, 2, 47, 4, 82, 83,84, 85, 91
2	Perubahan pada komposisi produk yang tidak berdampak pada keamanan dan kegunaan produk	Poin No. 6,2,3,4,82,22,63,66,87,88,89,85,91,92
3	Perubahan klaim kegunaan, tagline dan/atau aturan pakai	Poin No. 6,2,3,4,82,22,93
4	Perubahan jenis atau spesifikasi bahan pengemas primer	Poin No. 6,2,3,4,82,22,94,85,95

No.	Jenis Perubahan yang Diajukan	Poin Persyaratan Dokumen
5	Perubahan data stabilitas	Poin No. 6,46,47,4,82,96,51
6	Perubahan atau penambahan tempat produksi dan/atau pengemas primer	Poin No. 6,2,3,4,82,22,97,98,63,66,64,89,85,101,102
7.	Perubahan spesifikasi bahan baku	Poin No. 6, 46, 47, 4,82,103,83,85,91
8	Peningkatan ukuran bets produk lebih dari sepuluh kali yang tidak memengaruhi reprodusibilitas dan spesifikasi produk jadi	Poin No. 6,46, 47, 4,82, 63, 99, 83, 85
9	Perubahan cara produksi produk yang tidak mempengaruhi formula dan spesifikasi produk jadi	Poin No. 6,2,47,4,82,63,107, 83,85, 91

III. Syarat-syarat Registrasi Ulang

Dokumen yang Diperlukan	
Lokal	**Impor**
1. Formula produk dalam satuan metrik 2. Desain kemasan berwarna yang terbaru 3. SK persetujuan 4. Desain kemasan yang telah disetujui 5. Semua jenis variasi yang pernah disetujui beserta desain kemasan 6. Surat pernyataan bermaterai bahwa produk masih diedarkan dengan disertai No. bets terakhir 7. Hasil uji stabilitas berkala (*real time*) sampai dengan masa kadaluwarsa untuk produk suplelmen kesehatan	1. Formula produk dalam satuan metrik 2. Desain kemasan berwarna yang terbaru 3. SK persetujuan 4. Desain kemasan yang telah disetujui 5. Semua jenis variasi yang pernah disetujui beserta desain kemasan 6. Surat pernyataan bermaterai bahwa produk masih diedarkan dengan disertai No. bets terakhir 7. Surat Keterangan Impor 8. Surat penunjukkan terbaru yang masih berlaku 9. Hasil uji stabilitas berkala (*real time*) sampai dengan masa kadaluwarsa untuk produk suplelmen kesehatan

4. TAHAPAN REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Sesuai peraturan BPOM Nomor 25 tahun 2023 tentang kriteria dan tata laksana registrasi obat bahan alam, Pelaku usaha IOT (Industri Obat Tradisional), UKOT (Usaha Kecil Obat Tradisional), dan UMOT

(Usaha Mikro Obat Tradisonal) harus memahami tahapan registrasi obat tradisional dan mengikuti kententuannya. Registrasi dapat dilakukan melalui :

a. Registrasi Baru

Jenis registrasi ini dilakukan terhadap obat bahan alam yang belum terdaftar atau sudah terdaftar tetapi dari hasil evaluasi dinyatakan perlu dilakukan registrasi baru. Misalnya jika ada perubahan nama produk baik berupa perubahan nama produk pada pokoknya dan atau perubahan nama yang disertai perubahan distributor; perubahan nama Perusahaan/kepemilikan; perubahan formula produk yang dapat mempengaruhi keamanan; kemanfaatan produk serta terapi; perubahan klaim khasiat, tagline dan /atau aturan pakai yang mempengaruhi kelas terapi; dan / atau perubahan importir.

Sesuai dengan pasal 45 registrasi baru terdiri atas :

- Registrasi jamu sederhana
- Registrasi jamu komposisi tertentu
- Registrasi jamu komposisi kompleks
- Registrasi OHT
- Registrasi fitofarmaka
- Obat bahan alam ekspor
- Obat bahan alam impor
- Obat bahan alam lisensi; dan
- Obat bahan alam lain produksi dalam negeri

b. Registrasi Variasi

Registrasi variasi adalah registrasi yang diajukan jika ada perubahan administrasi, keamanan, khasiat, mutu,

dan/atau penandaan pada obat bahan alam yang sudah memiliki ijin edar. Registrasi variasi ini terbagi lagi menjadi beberapa jenis :

- Registrasi variasi minor dengan notifikasi, merupakan jenis registrasi variasi untuk aspek tertentu yang mana hal tersebut tidak berpengaruh terhadap keamanan, khasiat, dan / atau mutu obat bahan alam serta tidak merubah informasi pada ijin edar dan /atau penandaan. Tahap awal dari registrasi jenis ini adalah perubahan terlebih dahulu (do and tell) dan kemudian melakukan
  pelaporan kepada BPOM paling lambat 6 (enam) bulan setelah perubahan.
- Registrasi variasi minor dengan persetujuan, adalah jenis registrasi variasi yang tidak termasuk kategori registrasi variasi minor dengan notifikasi maupun registrasi mayor
- Registrasi Variasi Mayor, diajukan jika terdapat perubahan yang berpengaruh terhadap aspek administrative, keamanan, khasiat, dan / atau mutu obat bahan alam

c. Registrasi Ulang

Registrasi yang dilakukan untuk memperpanjang masa berlaku ijin edar dari produk obat bahan alam. Registrasi ulang dapat dilakukan dengan atau tanpa disertai perubahan. Perubahan yang dapat diajukan bersamaan dengan Registrasi ulang adalah perubahan variasi minor dengan notifikasi dan/atau perubahan variasi minor dengan persetujuan, kecuali untuk perubahan kemasan paket atau kemasan khusus.

Tahap Awal Sebelum Melakukan Pelayanan Registrasi Secara Elektronik

1. Sebelum melakukan pengurusan registrasi obat tradisional, pelaku usaha wajib memiliki Nomor Induk Berusaha (NIB).
2. Membuat surat pernyataan komitmen untuk mendapatkan Ijin Komersial atau Operasional. Ijin ini sebagai tahap awal untuk bisa melakukan akses pelayanan selanjutnya. Jika ijin komersial atau operasional sudah keluar maka pelaku usaha bisa melakukan pelayanan public secara online melalui direktorat registrasi obat tradisional, suplemen Kesehatan dan kosmetik BPOM.

Jenis Pelayanan Publik dari Direktorat Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik Secara Elektronik

Registrasi dilakukan melalui aplikasi ASROT yang bisa diakses dari https://asrot.pom.go.id/asrot/.

1. Setelah masuk ke dalam aplikasi ASROT maka akan keluar tampilan seperti dibawah ini :

Pelaku usaha melakukan pendaftaran akun atau registrasi perusahaan dengan memasukkan NIB. Pada proses ini pelaku usaha juga harus menunjukkan

dokumen asli dan menyerahkan salinan dokumen pendu kung data pen-daftaran akun kepada petugas BPOM.

2. Selanjutnya BPOM akan melakukan verifikasi pendaftaran akun. Proses ini maksimal 10 hari terhitung semenjak dokumen pendukung pendaftaran akun diterima oleh petugas BPOM.
3. Jika hasil verifikasi dinyatakan lengkap dan sah, maka pelaku usaha akan mendapatkan username dan kata sandi agar bisa log in di aplikasi. (Username dan kata sandi selanjutnya menjadi tanggung jawab penuh pelaku usaha).
4. Selanjutnya pelaku usaha harus melengkapi dokumen persyaratan yang terdiri dari dokumen administratif, dokumen keamanan, khasiat dan mutu, serta dokumen penandaan

Alur Registrasi Baru

Pada pengajuan registrasi baru terdiri dari 2 tahapan yaitu tahap pra registrasi dan tahap registrasi. Adapun kegiatan pada tahap-tahap tersebut dijelaskan dibawah ini :

a. Tahap Pra registrasi

Tahap ini terdiri atas :

- ✓ Pengecekkan dan penilaian berkas administrasi;
- ✓ Pengecekkan dan penilaian data formula;
- ✓ Penentuan kategori; dan
- ✓ Penentuan biaya registrasi

Setelah pelaku usaha melakukan pembayaran, maka petugas melakukan evaluasi terhadap permohonan pra registrasi. Evaluasi permohonan pra registrasi dilakukan paling lama 15 hari terhitung semenjak permohonan pra registrasi diterima. Kecuali untuk evaluasi

terhadap permohonan pra registrasi jamu komposisi tertentu, dilakukan paling lama 10 hari terhitung sejak permohonan pra registrasi diterima.

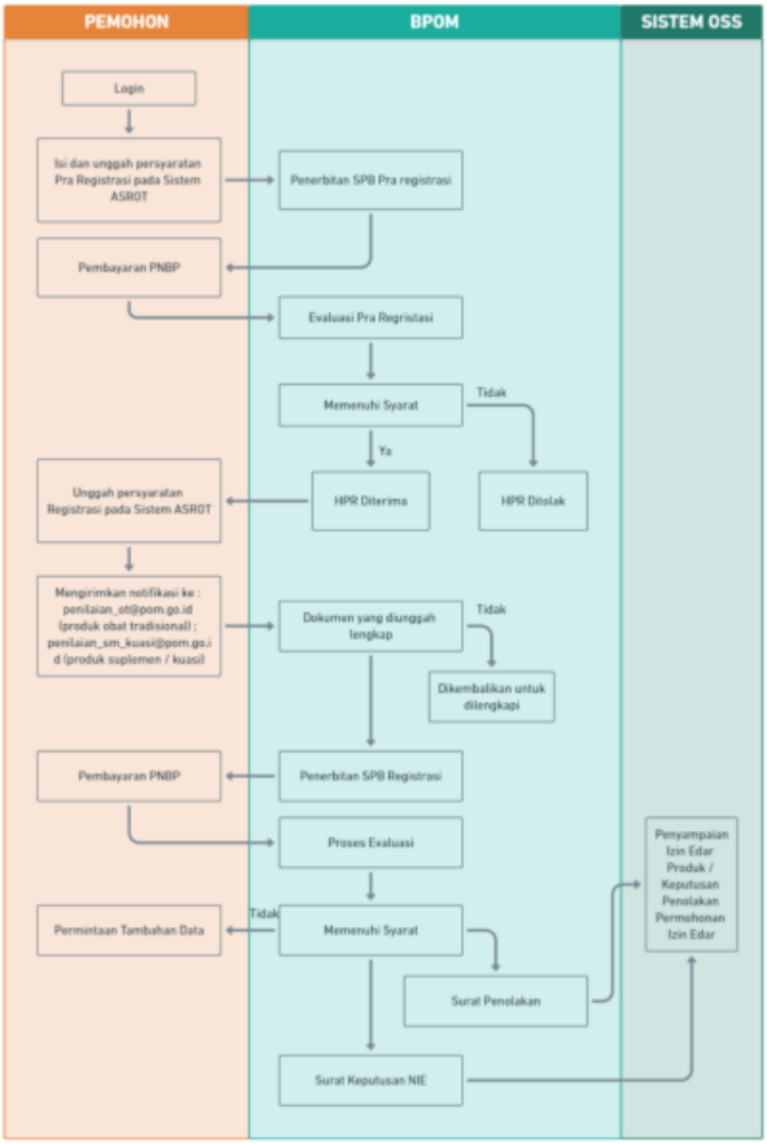
Pada tahap pra registrasi akan dikeluarkan keputusan apakah permohonan diterima atau ditolak. Jika permohonan pra registrasi diterima maka pelaku usaha harus menyampaikan berkas registrasi secara lengkap dan benar paling lambat 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak keputusan diterbitkan. Apabila pelaku usaha tidak dapat menyampaikan dokumen registrasi sesuai dengan ketentuan permohonan pra Registrasi dianggap batal dan biaya pra registrasi yang telah dibayar tidak dapat ditarik kembali.

b. Tahap Registrasi

Pada tahap ini dilakukan pengecekkan dan penilaian berkas administatif, keamanan, khasiat, mutu, dan penandaan. Langkah pada tahap ini adalah :

1. Pelaku usaha yang mengajukan permohonan registrasi harus melengkapi dokumen hasil pra registrasi (kecuali untuk registrasi jamu sederhana dan /atau registrasi obat bahan alam ekspor) dan dokumen persyaratan seperti yang disebutkan di point syarat-syarat registrasi obat bahan alam.
2. Dokumen harus diunggah dan / atau disimpan pelaku usaha
3. Dokumen yang diunggah oleh Pelaku Usaha akan di verifikasi oleh petugas

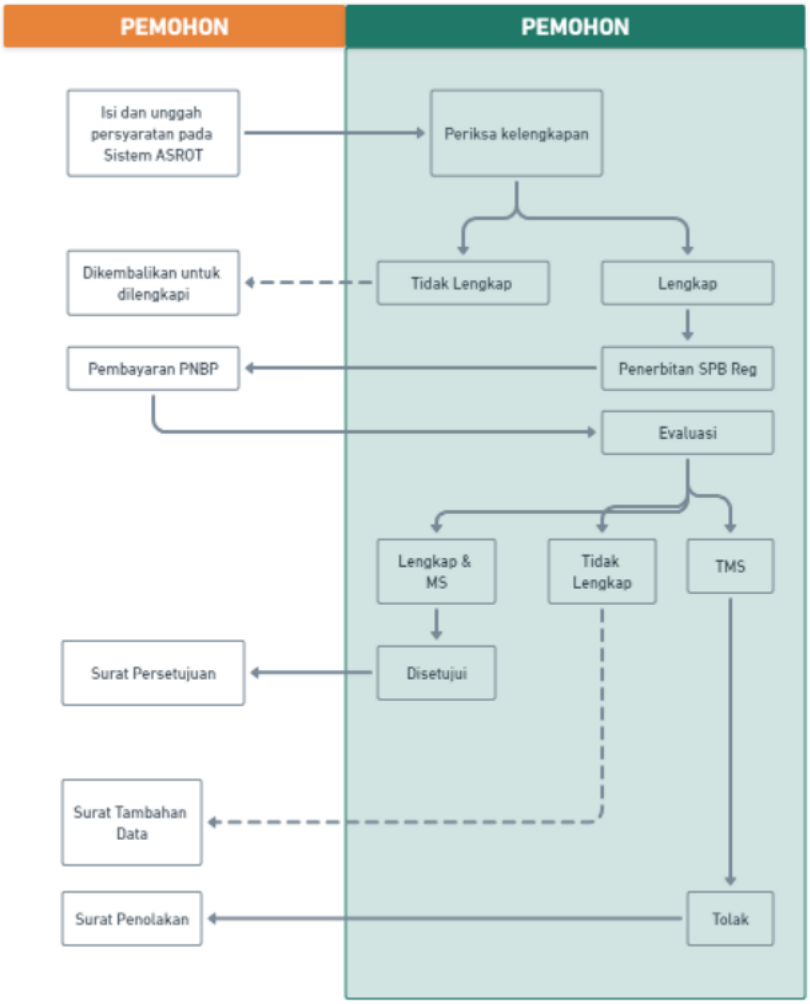
4. Jika pada tahap registrasi dokumen dinyatakan lengkap dan benar maka BPOM menerbitkan surat perintah bayar registrasi Alur permohonan registrasi secara ringkas dijelaskan pada bagan dibawah ini.



Gambar 12.1 Alur Permohonan Registrasi Baru

Alur Registrasi Variasi :

Pengajuan permohonan registrasi variasi dilakukan oleh produsen obat bahan alam dengan melampirkan dokumen Registrasi variasi sesuai dengan perubahan yang diajukan. Berikut adalah bagan yang menjelaskan alur registrasi variasi :



Gambar 12.2 Alur Registrasi Variasi

5. CONTOH REGISTRASI OBAT BAHAN ALAM

Berikut adalah ketentuan dalam membaca nomor registrasi obat bahan alam yang terdiri dari 11 digit :

- Urutan ke 1 : menandakan obat tradisional yaitu dilambangkan huruf T
- Urutan ke 2 : menunjukkan lokasi obat tradisional tersebut diproduksi, jika ditulis TR artinya diproduksi dalam negeri, jika TL artinya diproduksi dalam negeri dengan lisensi, TI artinya obat tradisional produksi luar negeri atau impor, BTR artinya obat tradisional yang berbatasan dengan obat produksi dalam negeri, BTL artinya obat tradisional yang berbatasan dengan obat produk dalam negeri dengan lisensi, dan BTI artinya obat tradisional yang berbatasan dengan obat produksi luar negeri atau impor.
- Urutan ke 3 dan 4 : menunjukkan tahun didaftarkannya obat tradisional tersebut ke Kemenkes RI
- Urutan ke 5 : menunjukkan bentuk usaha pembuat obat tradisional (misal pabrik farmasi, pabrik jamu, atau Perusahaan jamu)
- Urutan ke 6 : menunjukkan bentuk sediaan obat tradisional diantaranya

  1 = bentuk rajangan

  2 = bentuk serbuk

  3 = bentuk kapsul

  4 = bentuk pil, granul, boli, pastilles, jenang, tablet/kaplet

  5 = bentuk dodol, majun

  6 = bentuk cairan

7 = bentuk salep, krim

8 = bentuk plester/koyo

9 = bentuk lain seperti dupa, ratus, mangir, permen

- Urutan ke 7,8,9,10 : menunjukkan nomor urut jenis produk terdaftar
- Urutan ke 11 : menunjukkan jenis / macam kemasan (volume) yaitu

1 = 15 ml

2 = 30 ml

3 = 45 ml

Pada saat proses registrasi yang diajukan berhasil, maka pelaku usaha akan mendapatkan ijin edar untuk produk yang didaftarkannya. Dimana ijin edar ini berlaku untuk jangka waktu 5 (lima) tahun sepanjang tidak ada pelanggaran sesuai dengan ketentuan perundang-undangan. Ijin edar yang telah habis masa berlakunya maka dapat diperpanjang dengan mengajukan permohonan registrasi ulang. Obat bahan alam yang telah habis masa berlaku ijin edarnya dan tidak dilakukan perpanjangan maka dinyatakan jika obat bahan alam tersebut tidak memiliki ijin edar. Masyarakat dapat melakukan pengecekan ijin edar suatu obah bahan alam melalui aplikasi cek BPOM dan BPOM mobile. Berikut adalah cara membaca nomor ijin edar :

1. Kode nomor ijin edar produk obat tradisional adalah POM TR/TI/TL/HT/FF + 9 digit angka keterangan :

Dimana TR artinya produk obat tradisional lokal

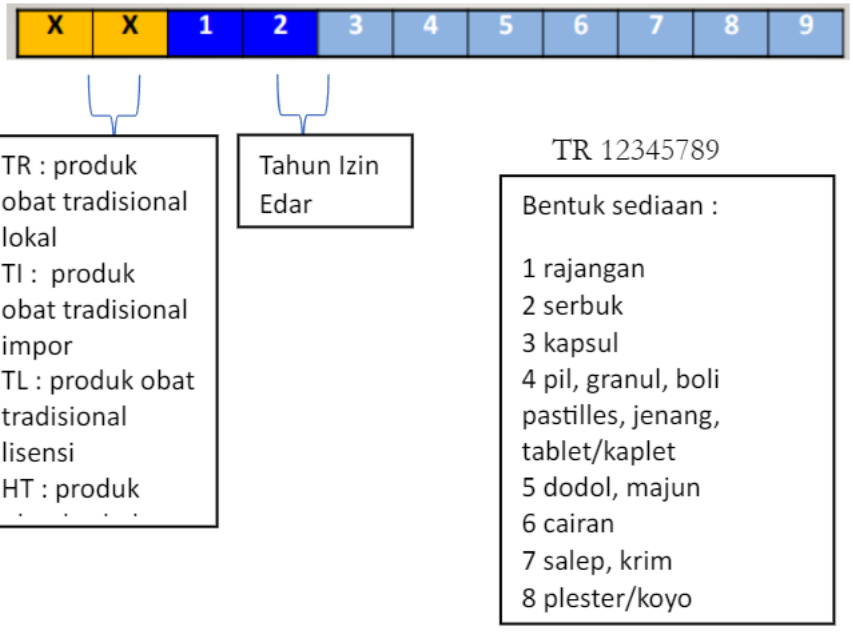
TI artinya produk obat tradisional impor

TL aalah produk obat tradisional lisensi

HT adalah produk obat herbal terstandar, dan

FF adaah produk fitofarmaka

Contoh :


X X 1 2 3 4 5 6 7 8 9
TR : produk obat tradisional lokal
TI : produk obat tradisional impor
TL : produk obat tradisional lisensi
HT : produk
Tahun Izin Edar
TR 12345789
Bentuk sediaan :
1 rajangan
2 serbuk
3 kapsul
4 pil, granul, boli pastilles, jenang, tablet/kaplet
5 dodol, majun
6 cairan
7 salep, krim
8 plester/koyo

SOAL PILIHAN GANDA

1. Berikut ini adalah pengertian dari obat bahan alam…..
   a. Obat bahan alam adalah bahan, ramuan bahan, atau produk yang berasal dari sumber daya alam berupa tumbuhan, hewan, jasad renik, mineral atau bahan lain dari sumber daya alam, atau campuran dari bahan tersebut yang telah digunakan secara turun temurun atau sudah dibuktikan berkhasiat, aman dan bermutu, digunakan untuk pemeliharaan kesehatan, peningkatan kesehatan, pencegahan penyakit, pengobatan, dan / atau pemulihan kesehatan berdasarkan pembuktian secara empiris/ilmiah.
   b. Obat bahan alam adalah bahan, ramuan bahan, atau produk yang berasal dari sumber daya alam berupa tumbuhan, hewan, atau campuran dari bahan tersebut yang ditambahkan bahan kimia obat dan sudah dibuktikan berkhasia, aman dan bermutu, digunakan untuk pemeliharaan kesehatan, peningkatan kesehatan, pencegahan penyakit, pengobatan, dan / atau pemulihan kesehatan berdasarkan pembuktian secara empiris/ilmiah.
   c. Obat bahan alam adalah bahan, ramuan bahan, atau produk yang berasal dari sumber daya alam berupa tumbuha, hewan, jasad renik, mineral atau bahan lain dari sumber daya alam, atau campuran dari bahan tersebut yang belum ada pembuktian empiris terkait fungsinya
   d. Obat bahan alam adalah bahan, ramuan bahan yang berasal di sekitar lingkungan rumah yang bisa digunakan untuk pencegahan dan penyembuhan suatu penyakit

2. Jika ada perubahan nama produk baik berupa perubahan nama produk pada pokoknya dan atau perubahan nama yang disertai perubahan distributor; perubahan nama Perusahaan/kepemilikan; perubahan formula produk yang dapat mempengaruhi keamanan; kemanfaatan produk serta terapi; perubahan klaim khasiat, tagline dan /atau aturan pakai yang mempengaruhi kelas terapi; dan / atau perubahan importir, maka jenis registrasi yang harus dilakukan oleh produsen adalah….
   A. Registrasi Baru
   B. Registrasi Variasi Minor
   C. Registrasi Variasi Mayor
   D. Registrasi Ulang
3. Jenis registrasi yang dilakukan jika ada perubahan pada aspek tertentu yang tidak berpengaruh terhadap aspek keamanan, khasiat, dan / atau mutu obat bahan alam serta tidak merubah informasi pada ijin edar dan /atau penandaan adalah…
   a. Registrasi Baru
   b. Registrasi Ulang
   c. Registrasi Variasi Minor Dengan Notifikasi
   d. Registrasi Variasi Mayor
4. Nomor registrasi obat bahan alam terdiri dari 11 digit. Pada digit ke 6 informasi apakah yang dapat diperoleh?
   a. Tahun Izin edar
   b. Bentuk Sediaan
   c. Lokasi Obat Bahan Alam diproduksi
   d. Nomor urut jenis produk terdaftar
5. Masa berlaku izin edar jika tidak ada pelanggaran sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku adalah…..

a. 3 tahun
b. 4 tahun
c. 5 tahun
d. 6 tahun

6. PT. Cinta Herbal Indonesia ingin melakukan perubahan cara produksi produk obat bahan alamnya tetapi perubahan tersebut tidak mempengaruhi formula dan spesifikasi produk jadi. Jenis registrasi apa yang dilakukan oleh industry tersebut…
   a. Registrasi Baru
   b. Registrasi Ulang
   c. Registrasi Variasi Minor Dengan Notifikasi
   d. Registrasi Variasi Mayor
7. Pencantuman atau Perubahan Logo halal termasuk dalam jenis registrasi….
   a. Registrasi Baru
   b. Registrasi Ulang
   c. Registrasi Variasi Minor Dengan Notifikasi
   d. Registrasi Variasi Minor Dengan Persetujuan
8. Berikut adalah peraturan yang berisi tentang kriteria dan tata laksana registrasi obat bahan alam…..
   a. UU No 8 Tahun 1999
   b. UU No 36 Tahun 2009
   c. PerBPOM No 25 Tahun 2023
   d. PerBPOM No 13 Tahun 2022
9. Berapa waktu tunggu (paling lama) yang diperlukan untuk proses verifikasi pendaftaran akun saat akan melakukan permohonan registrasi ?
   a. 3 hari
   b. 5 hari
   c. 7 hari

d. 10 hari

10. Tahapan pra registrasi meliputi…..
    a. Pemeriksaan dan penilaian dokumen administrasi
    b. Pemeriksaan dan penilaian data formula
    c. Penentuan Kategori dan penentuan biaya registrasi
    d. Semua jawaban benar

SOAL URAIAN

1. Sebutkan pelaku usaha obat bahan alam yang dapat melakukan pengajuan izin edar untuk produknya!
2. Sebutkan contoh merk yang termasuk obat bahan alam kategori jamu, OHT, dan fitofarmaka!
3. Sebutkan jenis perbuahan yang dilakukan pada permohonan registrasi variasi minor dengan notifikasi!
4. Jelaskan alur registrasi obat baru!
5. Sebutkan syarat yang harus dilengkapi untuk melakukan registrasi variasi minor dengan notifikasi pada jenis perubahan sistem penomoran bets!

DAFTAR PUSTAKA

1. BPOM. (2023). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 25 Tahun 2023 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat Bahan Alam
2. Departemen Kesehatan RI. (2009). Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI
3. Undang-Undang Nomor 8 Tahun 1999 Tentang Perlindungan Konsumen
4. Surat Keputusan Kepala BPOM RI. Nomor HK.00.05.3.1950 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Registrasi Obat

BIODATA PENULIS

Bella Fevi Aristia., Lahir di Kudus, 03 Januari 1995. Saat ini berdomisili di Sidoarjo, Jawa Timur. Menempuh pendidikan S1 Farmasi, Profesi Apoteker, dan Magister Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Lulus mendapat gelar magister farmasi pada tahun 2019. Penulis pernah bekerja sebagai apoteker penanggung jawab di klinik dan apotek, sebelum memutuskan menjadi dosen. Saat ini bekerja di Program Studi S1 Farmasi Universitas Anwar Medika Sidoarjo, dan menjabat sebagai Sekretaris Program Studi. Bidang ilmu peminatan adalah farmasi klinis dan komunitas. Buku yang pernah diterbitkan adalah Dasar-Dasar Penyakit Dalam. Penelitian yang sedang diselesaiakan adalah pengaruh brief counseling terhadap pengetahuan diabetes, pengetahuan asupan gizi, nilai IMT dan kadar glukosa darah pada remaja SMA di Sidoarjo Barat.

FITOFARMASI

Fitofarmasi mengacu pada bidang studi yang menggabungkan ilmu farmasi dengan penelitian tumbuhan, terutama tumbuhan obat. Fitofarmasi bertujuan untuk mengeksplorasi, mengidentifikasi, mengisolasi, dan memahami senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam tumbuhan, khususnya yang memiliki potensi farmakologis atau terapeutik. Senyawa-senyawa ini kemudian dapat digunakan dalam pengembangan obat-obatan alami, suplemen makanan, atau produk-produk kesehatan lainnya. Fitofarmasi bertujuan untuk mengeksplorasi, mengidentifikasi, mengisolasi, dan memahami senyawa-senyawa kimia yang terdapat dalam tumbuhan, khususnya yang memiliki potensi farmakologis atau terapeutik.

PT. ADIKARYA PRATAMA GLOBALINDO

ADIKARYA PRATAMA GLOBALINDO

Dusun Tegalsari RT 001/RW 004, Desa Jumoyo, Kec. Salam
Kabupaten Magelang, Provinsi Jawa Tengah
HP/WA: 08989999951, Email: apgpers@gmail.com
Website: www.adpraglobalindo.my.id

ISBN 978-623-09-7886-9

9 786230 978869