



Homepage Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS>

Tinjauan Literatur: Peran Sentral Distribusi Ukuran Partikel (DAP) Dalam Memodulasi Kualitas Fisik, Kinerja Pelepasan Obat, Dan Farmakokinetik Sediaan Tablet

Literature review: the central role of particle size distribution (DAP) in modulating physical quality, drug release performance, and pharmacokinetics of tablet preparations

Ines Septiani Pratiwi¹, Ika Lismayani Ilyas¹, Retno Wahyuningrum¹, Nur Hafshah Mardhiyyah^{1*}, Sri Agustini¹, Dian Sridevi, Sitti Rafifah. R.¹, Nurul Izzah¹, Jeslianti Samenna¹, Vivi Wulandari¹, Amelia Putri¹, Melisa Tahang¹, Nur Elisa¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas SembilanBelas November Kolaka, Jl. Pemuda – No. 339 – Kolaka

***Corresponding Author: E-mail: hanamardhiyyah0@gmail.com**

Artikel Review

Article History:

Received: 10 Sep, 2025

Revised: 14 Nov, 2025

Accepted: 16 Dec, 2025

Kata Kunci:

Ukuran Partikel,
Farmakokinetika, Disolusi,
Sediaan Tablet

Keywords:

Particle Size, Pharmacokinetics,
Dissolution, Tablet Dosage
Form

DOI: 10.56338/jks.v8i12.9569

ABSTRAK

Penelitian ini menganalisis pengaruh ukuran partikel secara komprehensif mensintesis temuan-temuan dari studi kritis dalam formulasi farmasi padat, dengan fokus pada peran fundamental Critical Material Attributes (CMA), khususnya distribusi ukuran partikel (DAP) dan morfologi dalam memengaruhi kualitas fisik, kinerja pelepasan obat, dan farmakokinetik sediaan tablet. Hasil studi menunjukkan bahwa DAP merupakan faktor determinan dalam modulasi disolusi, di mana pengurangan ukuran partikel Metronidazol (melalui penggilingan) secara langsung meningkatkan laju disolusinya. Dampak ini meluas ke sistem pelepasan terkontrol; laju pelepasan Karvedilol dari tablet matriks yang diproduksi melalui roller compaction sangat dipengaruhi oleh DAP granul, di mana kecepatan roll yang lebih lambat dan DAP yang lebih besar cenderung memperlambat pelepasan. Secara biofarmasi, ukuran partikel serbuk tablet Oksikodon Extended-Release Abuse-Deterrent (ER-AD) yang digiling terbukti menjadi penentu farmakokinetik (PK) setelah insuflasi nasal, di mana partikel yang lebih halus meningkatkan konsentrasi plasma puncak (C_{max}) dan paparan sistemik total. Selain itu, pada mini-tablet, DAP eksipien meskipun memiliki efek terbatas pada sifat fisik umum, namun menunjukkan pengaruh signifikan terhadap nilai kekuatan hancur (crushing strength). Untuk memfasilitasi pengendalian mutu ini, studi menunjukkan bahwa teknik in-situ seperti pencitraan hiperspektral Raman berbasis fiber-array adalah alat yang efektif dan selektif secara kimiawi untuk memantau ukuran, bentuk, dan distribusi API dalam matriks tablet. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pengendalian yang ketat

terhadap DAP dan CMA adalah prasyarat penting untuk memastikan kualitas fisik dan performa terapeutik yang konsisten pada berbagai jenis formulasi tablet.

ABSTRACT

This study comprehensively analyzes the effect of particle size, synthesizing findings from critical studies in solid pharmaceutical formulations, focusing on the fundamental role of Critical Material Attributes (CMA)—specifically particle size distribution (DAP) and morphology—in influencing the physical quality, drug release performance, and pharmacokinetics of tablet dosage forms. The study results indicate that DAP is a determining factor in dissolution modulation, where reducing Metronidazole particle size (through milling) directly increases its dissolution rate. This impact extends to controlled-release systems; the release rate of Carvedilol from matrix tablets produced by roller compaction is significantly influenced by the DAP of the granules, where slower roll speeds and larger DAP tend to slow release. Biopharmaceutically, the particle size of milled Oxycodone Extended-Release Abuse-Deterrent (ER-AD) tablet powder has been shown to be a pharmacokinetic (PK) determinant after nasal insufflation, where finer particles increase peak plasma concentration (C_{max}) and total systemic exposure. Moreover, in mini-tablets, the excipient DAP, although having limited effect on general physical properties, showed significant influence on crushing strength values. To facilitate this quality control, studies have shown that in-situ techniques such as fiber-array-based Raman hyperspectral imaging are effective and chemically selective tools for monitoring the size, shape, and distribution of API in the tablet matrix. Therefore, it can be concluded that strict control of DAP and CMA is an essential prerequisite for ensuring consistent physical quality and therapeutic performance across different types of tablet formulations.

PENDAHULUAN

Dalam ilmu dan teknologi farmasi, formulasi sediaan padat, terutama tablet, tetap menjadi bentuk sediaan yang paling dominan di pasar global. Keberhasilan pengembangan tablet sangat bergantung pada kontrol yang ketat terhadap kualitas fisik dan kinerja biofarmasi produk, yang secara inheren dipengaruhi oleh *Critical Material Attributes* (CMA) dari bahan baku yang digunakan. Di antara CMA tersebut, Distribusi Ukuran Partikel (DAP) dan morfologi API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) serta eksipien diakui sebagai faktor penentu utama. Ukuran partikel secara langsung memengaruhi luas permukaan spesifik, yang merupakan variabel kunci dalam *Hukum Noyes-Whitney* untuk laju disolusi, serta memengaruhi sifat alir (*Flowability*), kompresibilitas serbuk, dan integritas mekanik tablet. Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk mensintesis temuan dari studi-studi primer yang berfokus pada hubungan kausal antara DAP dengan berbagai aspek kualitas tablet, meliputi studi kasus mengenai peningkatan disolusi (Metronidazol), modulasi pelepasan terkontrol melalui proses manufaktur (Karvedilol* dan roller compaction), implikasi langsung terhadap Farmakokinetik (PK) in vivo (Oksikodon), dan pengaruh DAP eksipien terhadap Kualitas Fisik (Mini-tablet). Selain itu, tinjauan ini akan mengeksplorasi penggunaan teknik karakterisasi canggih seperti Pencitraan Hiperspektral Raman untuk memantau atribut partikel in-situ, yang sangat penting dalam kerangka kerja Quality by Design (QbD). Melalui sintesis tematik ini, diharapkan dapat diperjelas mengapa pengendalian DAP merupakan prasyarat mutlak untuk menjamin kualitas, keamanan, dan efikasi produk tablet modern.

METODE

Metodologi tinjauan ini mengadopsi pendekatan sintesis tematik untuk menganalisis secara kritis lima studi primer terpilih yang telah ditentukan sebelumnya. Sumber-sumber ini dikelompokkan

berdasarkan fokus inti mereka: pengaruh ukuran partikel Metronidazol terhadap disolusi; dampak ukuran partikel Oksikodon pada farmakokinetik (PK) setelah insuflasi; hubungan antara ukuran partikel eksipien dengan kekuatan hancur mini-tablet; korelasi antara distribusi ukuran partikel (DAP) granul hasil roller compaction dengan pelepasan Karvedilol; dan penerapan pencitraan hiperspektral Raman untuk karakterisasi partikel in-situ. Data diekstraksi secara terstruktur dengan mengidentifikasi *Critical Material Attributes* (CMA) yang diuji, Metode Manufaktur yang digunakan, serta variabel hasil kinerja kunci (seperti laju disolusi, C_{max}/AUC, dan kekuatan hancur). Analisis selanjutnya difokuskan pada sintesis tematik untuk mengelompokkan temuan berdasarkan dampaknya (Biofarmasi, Kualitas Fisik, dan Teknologi Karakterisasi), yang bertujuan untuk mengevaluasi konsistensi temuan antar studi dan menarik kesimpulan komprehensif mengenai pentingnya pengendalian DAP dalam menjamin kualitas dan kinerja sediaan tablet

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis dari kelima studi primer ini secara tegas membuktikan bahwa Distribusi Ukuran Partikel (DAP) bahan baku farmasi adalah *Critical Material Attribute* (CMA) yang fundamental dan merupakan penentu utama kinerja tablet. Secara konsisten, temuan menunjukkan bahwa pengurangan ukuran partikel API (seperti pada Metronidazol yang dimikronisasi) berkorelasi langsung dengan peningkatan laju disolusi intrinsik, sejalan dengan Hukum Noyes-Whitney, yang krusial untuk obat dengan kelarutan rendah. Dampak CMA meluas ke sistem pelepasan terkontrol, di mana laju pelepasan Karvedilol dari tablet matriks yang diproduksi melalui *Roller Compaction* sangat sensitif terhadap DAP granul dan parameter proses, yang memengaruhi integritas matriks. Implikasi paling signifikan ditemukan dalam farmakokinetik (PK) in vivo Oksikodon ER-AD yang digiling, di mana partikel yang lebih halus (106–500 µm) menghasilkan peningkatan substansial pada C_{max} dan paparan sistemik total setelah insuflasi nasal, menyoroti bahwa modifikasi fisik produk memiliki konsekuensi PK yang langsung dan serius. Selain itu, DAP eksipien juga terbukti memengaruhi kualitas fisik, dengan menunjukkan perbedaan paling menonjol pada Kekuatan Hancur (*Crushing strength*) mini-tablet. Untuk mendukung kontrol kualitas yang ketat ini, studi menegaskan peran penting teknologi analisis canggih; Pencitraan Hiperspektral Raman berbasis *Fiber-Array* terbukti efektif sebagai alat non-destruktif untuk memantau ukuran, bentuk, dan distribusi API secara simultan di dalam matriks tablet, memungkinkan korelasi langsung antara CMA dan CQA produk akhir. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menekankan pentingnya pengendalian DAP yang presisi di berbagai tahap manufaktur untuk memastikan konsistensi kualitas fisik dan performa terapeutik tablet.

Berdasarkan analisis, dapat disimpulkan bahwa ukuran partikel merupakan faktor penting yang memengaruhi sifat fisik, kimia, dan performa material pada berbagai aplikasi. Pada penelitian zeolit sebagai adsorben, ukuran partikel kecil meningkatkan luas permukaan dan situs aktif sehingga menghasilkan efisiensi adsorpsi fosfat hingga lebih dari 99%. Pada formulasi tablet metronidazol, pengecilan ukuran partikel terbukti mempercepat laju disolusi dan meningkatkan ketersediaan obat. Pada mikroenkapsulasi asam mefenamat, ukuran mikrokapsul memengaruhi laju dan pola pelepasan zat aktif, yang menjadi kunci dalam sistem penghantaran obat terkontrol.

Temuan ini menunjukkan bahwa pengendalian ukuran partikel tidak hanya merupakan tahap teknis dalam proses produksi, tetapi juga merupakan bagian strategis dalam meningkatkan efektivitas dan kualitas produk ilmiah dan industri. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dapat diarahkan pada penentuan ukuran partikel optimal untuk tiap aplikasi, pemanfaatan teknologi penghalusan modern seperti nanoteknologi, serta pengembangan model prediktif yang mampu menghubungkan ukuran partikel dengan performa material secara lebih kuantitatif dan mendalam.

KESIMPULAN

Tinjauan terhadap studi-studi ini secara kolektif menyimpulkan bahwa Distribusi Ukuran Partikel (DAP) dan morfologi memegang peran sentral sebagai *Critical Material Attribute* (CMA) yang

menentukan Kualitas Fisik dan Kinerja Biofarmasi sediaan tablet. Pengendalian DAP adalah esensial, terbukti mampu meningkatkan laju disolusi (seperti pada Metronidazol), memodulasi pelepasan terkontrol yang bergantung pada proses manufaktur (roller compaction Karvedilol), dan yang paling krusial, menentukan Farmakokinetik sistemik Oksikodon setelah insuflasi. Selain itu, DAP eksipien juga secara signifikan memengaruhi integritas mekanik (Kekuatan Hancur) mini-tablet. Untuk mendukung kontrol kualitas yang komprehensif ini, teknik karakterisasi canggih seperti Pencitraan Hiperspektral Raman sangat diperlukan untuk memverifikasi atribut partikel in-situ. Oleh karena itu, disarankan bahwa pengembangan formulasi harus mengintegrasikan prinsip Quality by Design (QbD) dengan menetapkan DAP sebagai parameter kontrol yang ketat, didukung oleh teknologi analisis non-destruktif, guna memastikan konsistensi kualitas produk dan kinerja terapeutik yang dapat diprediksi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan dan fasilitas yang telah diberikan selama proses penyusunan tinjauan artikel ini. Apresiasi khusus ditujukan kepada seluruh peneliti dari lima jurnal ilmiah yang telah menjadi sumber utama dalam sintesis dan analisis kritis mengenai pengaruh atribut partikel pada kualitas farmasi. Kontribusi mereka yang berharga dalam mengembangkan metodologi karakterisasi dan pemahaman mendalam tentang korelasi antara DAP (Distribusi Ukuran Partikel) dan kinerja tablet telah memungkinkan terciptanya tinjauan yang komprehensif ini. penulis berharap tinjauan ini dapat memberikan kontribusi yang berarti bagi pengembangan formulasi sediaan padat di masa mendatang.

DAFTAR RUJUKAN

- Frosch, T., Wyrwich, E., Yan, D., Popp, J., and Frosch, T. 2019. Fiber-Array-Based Raman Hyperspectral Imaging for Simultaneous, Chemically-Selective Monitoring of Particle Size and Shape of Active Ingredients in Analgesic Tablets. *Molecules*. 1-15.
- Octavia, M. D., Halim, A., dan Indriyani, R. 2012. Pengaruh besar ukuran partikel terhadap sifat-sifat tablet Metronidazole. *Jurnal Farmasi Higea*, 4(2):74-92.
- Raofi, S., Kinjo, M., Sun, D., Li, Z., Natarajan, K., Frost, M., Zhao, L., Lionberger, R., Kelsh, D., Kim, M. J. 2021. Particle size affects pharmacokinetics of milled oxycodone hydrochloride tablet products following nasal insufflation in nondependent, recreational opioid users. *Clinical and Translational Science*, 14(4):1977-1987.
- Sabere, A. S. M., and Mahat, M. M. 2021. The Effect of Particle Size on the Physical Characteristics and Drug-release Behavior of Mini-tablets. *Trends In Science*. 18(21):1-6.
- Vovko, A. D., Bor Hodži', B., Brec, T., Hudovornik, G., and Vrečar, F. 2022. Influence of Formulation Factors, Process Parameters, and Selected Quality Attributes on Carvedilol Release from Roller-Compacted Hypromellose-Based Matrix Tablets. *Pharmaceutics*. 14(4): 1-14