

Validasi Proses Produksi Dekstrosa Monohidrat (DMH) Farmasi pada Skala Pilot

Validation of Pharmaceutical Dextrose Monohydrate (DMH) Process Production at Pilot Scale

Sri Mulyani Suharno, Didik Sudarsono, Eriawan Rismana,* Indrawati Dian Utami, Lely Khojayanti, Bambang Srijanto, dan Ayustiyani Futu Wijaya

Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi, LAPTIAB-BPPT Gedung 610, Kawasan Puspiptek, Tangerang Selatan, Banten, Indonesia

*Korespondensi Penulis : eriawan.rismana@bppt.go.id

Submitted: 13-04-2020, *Revised:* 20-10-2020, *Accepted:* 03-12-2020

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v30i4.3076>

Abstrak

Dekstrosa Monohidrat (DMH) farmasi merupakan bahan baku obat (BBO) yang banyak digunakan pada pembuatan infus dan sediaan obat serta termasuk salah satu BBO yang seluruhnya masih dimpor. Untuk mencapai kemandirian bahan baku farmasi nasional, maka pengkajian dan pengembangan teknologi proses produksi DMH farmasi menjadi penting untuk dilakukan di Indonesia. Dalam penelitian ini telah dilakukan validasi proses produksi DMH farmasi menggunakan bahan baku glukosa cair kualitas pangan pada skala pilot 5–6 kg produk/bets. Proses validasi telah dilakukan sebanyak tiga kali ulangan pada seluruh tahapan proses yaitu sakarifikasi, pemurnian dengan karbon, pemurnian dengan resin, evaporasi, kristalisasi, sentrifugasi, dan pengeringan. Beberapa parameter uji telah ditetapkan pada setiap tahapan proses agar keterulangan proses produksi dan kualitas DMH farmasi dapat tercapai. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap tahapan proses berperan dalam peningkatan kualitas dekstrosa. Rendemen produk dan kehilangan berat dekstrosa pada keseluruhan proses masing-masing adalah 50–52% dan 9–10%. Hasil pengujian kadar dekstrosa (dekstrosa ekivalen/DE), kandungan endotoksin, uji bebas pirogen, dan parameter lain yang telah dilakukan terhadap produk DMH farmasi adalah sudah memenuhi persyaratan kualitas sesuai Farmakope Indonesia Edisi VI. Disimpulkan, hasil validasi menunjukkan bahwa teknologi proses produksi DMH farmasi skala pilot yang dikembangkan dapat menghasilkan produk DMH farmasi dengan keterulangan proses dan kualitas yang baik.

Kata kunci: DMH farmasi; validasi proses; proses produksi; skala pilot

Abstract

Pharmaceutical dextrose monohydrate (DMH) as one of the raw materials for drugs which is widely used in the manufacture of infusions and drug preparations, including BBO, which is entirely still imported. To achieve the independence of national pharmaceutical raw materials, it is important to study and develop the DMH pharmaceutical production process technology in Indonesia. In this research, the validation of the DMH pharmaceutical production process using food quality liquid glucose raw materials on a pilot-scale of 5 - 6 kg/product was carried out. The validation process has been carried out three times in all stages of the process, namely saccharification, carbon purification, resin purification, evaporation, crystallization, centrifugation, and drying. Several test parameters have been established at each stage

of the process so that the repeatability of the production process and the quality of pharmaceutical DMH can be achieved. The results showed that each stage of the process played a role in improving the quality of dextrose. Product yield and weight loss of dextrose in the whole process were 50–52% and 9–10%, respectively. The results of testing the levels of dextrose (dextrose equivalent/DE), endotoxin content, pyrogen-free tests, and other parameters that have been carried out on pharmaceutical DMH products have met the quality requirements according to the Indonesian Pharmacopoeia Edition VI. In conclusion, the validation results show that the bench-scale pharmaceutical DMH production process technology is developed to produce pharmaceutical DMH products with process repeatability and good quality.

Keywords: pharmaceutical DMH; validation process; production process; pilot scale.

PENDAHULUAN

Salah satu pilar utama dalam pelaksanaan kebijakan pembangunan tersebut adalah masalah obat. Obat merupakan salah satu komponen penting dalam pelayanan kesehatan. Selain itu, obat juga merupakan komponen penting dan strategis dalam pelayanan kesehatan, baik primer maupun di tingkat pelayanan kesehatan yang lebih tinggi dengan tujuan meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. Sasaran yang harus dicapai dalam Kebijakan Obat Nasional adalah ketersediaan obat dengan jenis yang lengkap, jumlah yang cukup, khasiat yang terjamin, aman, efektif, dan bermutu dengan harga yang terjangkau serta mudah diakses. Namun demikian, pencapaian kebijakan tersebut terkendala oleh besarnya ketergantungan industri farmasi nasional terhadap bahan baku obat impor. Saat ini, ketergantungan industri farmasi nasional terhadap bahan baku impor masih sangat tinggi, yaitu sekitar 95%.^{1,2}

Jumlah impor akan berkurang apabila bahan baku obat (BBO) dapat dibuat di dalam negeri. Industri BBO yang ada di Indonesia saat ini pada dasarnya belum memproduksi BBO dari awal (*basic chemistry*), melainkan hanya pada tahap akhir saja. Sementara itu, semua bahan baku awal dan bahan baku antara (*intermediate*) yang diperlukan masih diimpor. Oleh karena itu, diperlukan pengkajian produksi lebih lanjut dari bahan baku awal dan *intermediate* sehingga ke depannya dapat diproduksi menjadi BBO di Indonesia secara mandiri dan berkelanjutan.³ Salah satu bahan baku obat yang masih harus diimpor adalah dekstrosa monohidrat (DMH) farmasi. Dalam industri farmasi, DMH farmasi

digunakan dalam pembuatan infus dan sediaan obat. Berdasarkan hasil kajian, diskusi, *desk assessment*, jumlah infus yang diproduksi per tahun, dan data impor untuk dekstrosa/glukosa IMS 2015, maka jumlah kebutuhan DMH farmasi kita pada tahun 2015 adalah berkisar 6.000–7.000 ton/tahun.⁴

Memperhatikan kondisi tersebut di atas, maka pengembangan dan penguasaan teknologi produksi DMH farmasi mempunyai nilai strategis, khususnya dalam mendukung kemandirian bahan baku farmasi nasional. Selain itu, penguasaan teknologi bahan baku DMH farmasi di Indonesia sangat mendesak karena kebutuhan bahan baku DMH farmasi akan bertambah secara signifikan sejalan dengan rencana pemerintah memberlakukan kewajiban bagi seluruh penduduk Indonesia sebagai peserta BPJS; kebijakan pemerintah akan ketersediaan dan kemandirian bahan baku obat (BBO) melalui Inpres No. 6/2016 dan Permenkes No. 17/2017 dan Indonesia belum memiliki pabrik/industri yang memproduksi bahan baku DMH farmasi. Selain ketiga alasan utama tersebut, adanya pertambahan nilai produk dari glukosa cair kualitas pangan atau tepung tapioka menjadi DMH farmasi ikut mendorong perlunya pendirian pabrik DMH farmasi di Indonesia dalam rangka turut meningkatkan daya saing industri nasional.³

DMH merupakan produk hidrolisis pati yang bersumber dari berbagai sumber pati-patian seperti singkong, ubi jalar, jagung, ubi gadung, rimpang ganyong, sagu, sukun, pisang, beras, dan umbi garut menggunakan bantuan asam dan/atau enzim.⁵⁻¹⁷ Asam yang umum digunakan adalah larutan asam klorida encer, sedangkan

jenis enzim yang digunakan pada hidrolisis tahap pertama adalah berupa α -amilase yang bekerja sebagai katalis dalam pemutusan ikatan α -1,4 pada amilosa dan amilopektin menjadi dekstrosa dan maltosa. Selanjutnya untuk hidrolisis tahap kedua digunakan enzim glukoamilase untuk pemutusan ikatan α -1,3, α -1,6 dan α -1,6 serta enzim *pullulanase* untuk pemutusan ikatan cabang 1,6.

Penelitian produksi DMH farmasi telah dilakukan pada skala laboratorium dan sebelum diaplikasikan pada skala industri, maka diperlukan penelitian proses produksi pada skala pilot. Hal ini untuk memastikan dan meyakinkan bahwa teknologi bisa digunakan pada skala yang lebih besar. Dalam penelitian ini telah dilakukan validasi proses produksi DMH farmasi pada skala pilot kapasitas 5-6 kg produk/bets. Tujuan validasi adalah untuk memastikan kehandalan setiap tahapan proses produksi yang ditandai dengan keterulangan hasil proses yang baik dan kualitas produk sesuai dengan spesifikasi yang tercantum di dalam Farmakope Indonesia Edisi VI atau farmakope lainnya. Manfaat hasil penelitian adalah agar proses validasi yang dibuat dapat dijadikan bahan rujukan dan masukan untuk semua pihak terkait pada saat penerapan teknologi proses produksi DMH farmasi pada skala pilot yang lebih besar atau industri.

METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Teknologi Farmasi dan Medika BPPT. Bahan yang digunakan dibagi ke dalam tiga kelompok, yaitu bahan baku, bahan proses produksi/pemurnian, dan bahan untuk keperluan analisis. Bahan baku yang digunakan adalah glukosa cair kualitas pangan yang diproduksi oleh PT. Raya Sugarindo Inti dengan spesifikasi kadar briks 77,20%. Spesifikasi bahan baku adalah merujuk pada SNI glukosa cair kualitas pangan. Bahan proses produksi/pemurnian yang digunakan terdiri dari enzim, karbon aktif, *bleaching earth*, resin penukar kation dan anion, HCl, NaOH, dan glukosa pangan. Sementara itu, bahan analisis terdiri dari larutan *Luff Schoorl*, natrium tiosulfat, kalium iodida, dan suspensi tepung tapioka. Alat yang digunakan selama penelitian skala pilot terdiri dari tangki sakarifikasi,

tangki dekolisasi, filter karbon, kolom resin, evaporator, kristalisator, sentrifus, *fluidized bed dryer* (FBD), *oscillating granulator*, neraca analitik, pH meter, HPLC, spektrofotometer UV-Vis, dan alat-alat gelas umum yang digunakan di laboratorium. Fasilitas dan peralatan produksi pada skala pilot yang digunakan ditunjukkan pada Gambar 1.

Validasi proses produksi dekstrosa monohidrat farmasi dilakukan terhadap semua tahapan proses beserta peralatannya yang berperan dan diduga akan mempengaruhi kualitas produk akhir yakni meliputi proses sakarifikasi, pemurnian dengan karbon aktif, pemurnian dengan resin, evaporasi, kristalisasi, sentrifugasi, dan pengeringan.³ Proses sakarifikasi dilakukan secara enzimatis dengan menambahkan campuran enzim glukoamilase dan *pullulanase* berupa Extenda Peak 1.5X pada 36–40 kg larutan glukosa cair briks 30,1% dan memiliki pH 4,5. Dosis enzim yang ditambahkan adalah sebesar 0,87 mL/kg bahan baku glukosa cair. Proses sakarifikasi dilakukan pada suhu 60 °C selama 12 jam disertai pengadukan dengan kecepatan 50 rpm. Pemurnian hasil sakarifikasi dilakukan dengan menambahkan karbon aktif sebanyak 1%-massa total larutan hasil sakarifikasi. Pemurnian dengan karbon aktif berlangsung selama 30 menit sambil diaduk dan dilanjutkan dengan proses filtrasi menggunakan kain filter yang dilapisi *bleaching earth*. Pemurnian dengan resin penukar ion dilakukan dengan mengalirkan larutan glukosa hasil pemurnian dengan karbon melewati kolom resin anion, kemudian kation secara berturut-turut menggunakan pompa dosing.¹⁸⁻²⁰

Setelah itu, dilakukan pencucian peralatan sakarifikasi dan pemurnian dengan mengalirkan air sebanyak 45 kg secara bertahap untuk meminimalisasi kehilangan larutan glukosa. Setelah proses sakarifikasi dan pemurnian, larutan dievaporasi pada suhu 60 °C sampai larutan memiliki briks 70%. Proses kristalisasi dilakukan menggunakan umpan larutan glukosa briks 70%. Ke dalam larutan umpan tersebut ditambah *seed* glukosa pangan sebanyak 0,5%-massa umpan. Proses kristalisasi berlangsung selama 72 jam sambil diaduk pada kecepatan 25 rpm serta dengan profil penurunan suhu *linear cooling*

dari 40 °C sampai dengan 32 °C. *Slurry* hasil kristalisasi dipisahkan dengan proses sentrifugasi selama 30 menit untuk memisahkan antara *crude* DMH farmasi dan *mother liquor* glukosa.²¹⁻²⁸



Gambar 1. Fasilitas Produksi di Pilot Plant DMH Farmasi BPPT

Proses pengeringan *crude* DMH farmasi dilakukan secara bertahap yakni pengeringan pertama menggunakan FBD pada suhu 50 °C selama 30 menit, dilanjutkan dengan penyeragaman ukuran menggunakan *oscillating granulator*, dan pengeringan kedua pada suhu dan waktu yang sama sehingga diperoleh produk kristal DMH farmasi kering. Spesifikasi DMH farmasi yang dihasilkan dari validasi proses dikarakterisasi sesuai parameter yang dipersyaratkan dan prosedur pengujian yang tercantum pada Farmakope Indonesia Edisi VI.²⁹

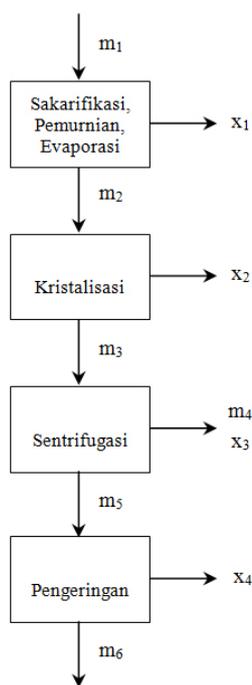
HASIL

Validasi proses produksi DMH farmasi skala pilot telah dilakukan sebanyak tiga kali ulangan. Untuk setiap tahapan proses ditentukan parameter kuantitatif sebagai acuan antara lain: dektrosa ekivalen (DE) untuk larutan glukosa hasil hidrolisis dan kristal DMH farmasi, warna larutan dan konduktivitas untuk hasil pemurnian, dan kadar air untuk DMH farmasi kristalisasi. Data validasi proses dan hasil pengujian parameter kuantitatif seluruh tahapan proses produksi DMH farmasi ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Variabel Proses Produksi DMH Farmasi Skala Pilot

Variabel Proses	Bets1	Bets2	Bets3
Umpan			
Briks glukosa (%)	77,30	77,07	77,10
Jumlah glukosa (kg)	14,50	14,50	15,00
Jumlah aqua DM (kg)	22,25	24,60	22,35
Briks umpan (%)	30,10	30,13	30,13
Hasil sakarifikasi			
Briks (%)	30,90	31,00	31,90
DE (%)	97,87	101,38	98,40
Hasil pemurnian karbon (dekolorisasi)			
Warna	Jernih	Jernih	Jernih
Briks (%)	27,90	28,40	29,10
Konduktivitas (µS)	81,96	86,23	83,09
Briks cucian karbon (%)	4,05	3,70	3,63
Konduktivitas cucian karbon (µS)	38,64	37,17	37,35
Hasil pemurnian resin			
Briks resin anion (%)	25,70	25,60	25,70
pH resin anion	10	8	9
Briks resin kation (%)	24,10	26,00	23,30
pH resin kation	4	5	4
Briks cucian anion (%)	1,13	0,60	1,47
Konduktivitas cucian anion (µS)	8,23	6,60	9,43
Briks cucian kation (%)	1,70	0,67	2,20
Konduktivitas cucian kation (µS)	12,74	7,11	3,72
Evaporasi			
Jumlah hasil (kg)	14,10	13,40	13,40
Briks (%)	74,73	74,65	74,65
Kristalisasi			
Jumlah hasil (kg)	14,60	14,20	15,05
Kadar air (%)	28,12	29,86	29,50
Sentrifugasi			
Jumlah <i>crude</i> DMH (kg)	6,45	6,40	6,40
Kadar air <i>crude</i> DMH (%)	13,56	16,06	14,50
Jumlah <i>mother liquor</i> (kg)	7,35	7,25	7,85
Briks <i>mother liquor</i> (%)	61,66	61,37	61,40
Pengeringan			
Jumlah produk (kg)	5,90	5,70	5,85
Kadar air (%)	8,60	8,60	9,25
DE (%)	99,22	99,77	99,27

Setiap tahapan proses akan menyebabkan kehilangan jumlah glukosa. Bagan neraca bahan serta data kuantitatif berat dan kehilangan jumlah glukosa pada setiap tahapan proses produksi DMH farmasi skala pilot ditampilkan pada Gambar 2 dan Tabel 2. Berdasarkan data berat glukosa tersebut, jumlah perolehan produk DMH farmasi pada masing-masing *bets* produksi ditampilkan pada Tabel 3.



Gambar 2. Neraca Bahan pada Produksi DMH Farmasi (m = berat potensi glukosa, x = persentase kehilangan glukosa)

Tabel 2. Potensi dan Kehilangan Berat Glukosa pada Tahapan Proses Produksi DMH Farmasi

Parameter	Bets1	Bets2	Bets3
Potensi (kg)			
m ₁	11,21	11,17	11,09
m ₂	10,60	10,09	10,66
m ₃	10,43	9,90	10,54
m ₄	4,53	4,45	4,82
m ₅	5,51	5,31	5,40
m ₆	5,33	5,15	5,24
Kehilangan (%)			
x ₁	5,47	9,74	3,89
x ₂	1,47	1,71	1,09
x ₃	3,45	1,24	2,87
x ₄	1,62	1,45	1,46

Tabel 3. Perolehan Produk DMH Farmasi Skala Bench

Parameter	Bets1	Bets2	Bets3
Yield kristalisasi (%)	55,03	55,82	54,15
Rendemen (%)	52,01	50,38	52,05

Ketiga produk DMH farmasi hasil validasi telah diuji kualitasnya dengan mengacu pada parameter yang ditunjukkan pada Tabel 4 seperti dipersyaratkan pada FI VI dan USP. Hasil pengujian ketiga sampel produk DMH farmasi ditampilkan pada Tabel 5.

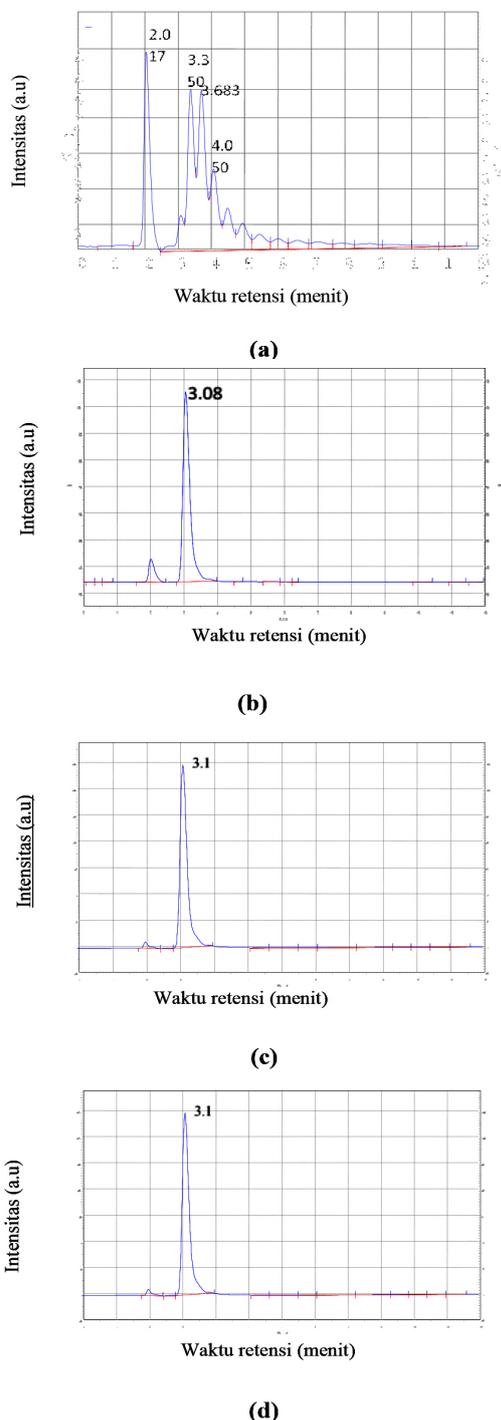
Tabel 4. Standar Kualitas DMH Farmasi Menurut FI VI Tahun 2005

No	Parameter	Spesifikasi
1	Dekstrosa	97,50 – 102,00% %
2	Kadar air	7,5 – 9,5 %
3	Kadar abu sulfat	0,1 %
4	Klorida	0,018 %
5	Sulfat	0,025 %
6	Arsen	1 ppm
7	Logam berat : Pb dan Hg	5 ppm
8	Rotasi optis	+52,6 - +53,2 °
9	Tes amilum	Negatif dalam iodin 0,1 N
10	Asam atau basa	0,3 mL NaOH 0,02 N
11	Identifikasi	Positif dengan reaksi tembaga (II) tartrat alkaline
12	Kelarutan	Mudah larut dalam air
13	Deskripsi	Putih, kristal bubuk, rasa manis

Tabel 5. Hasil Analisis Kualitas DMH Farmasi Skala Bench

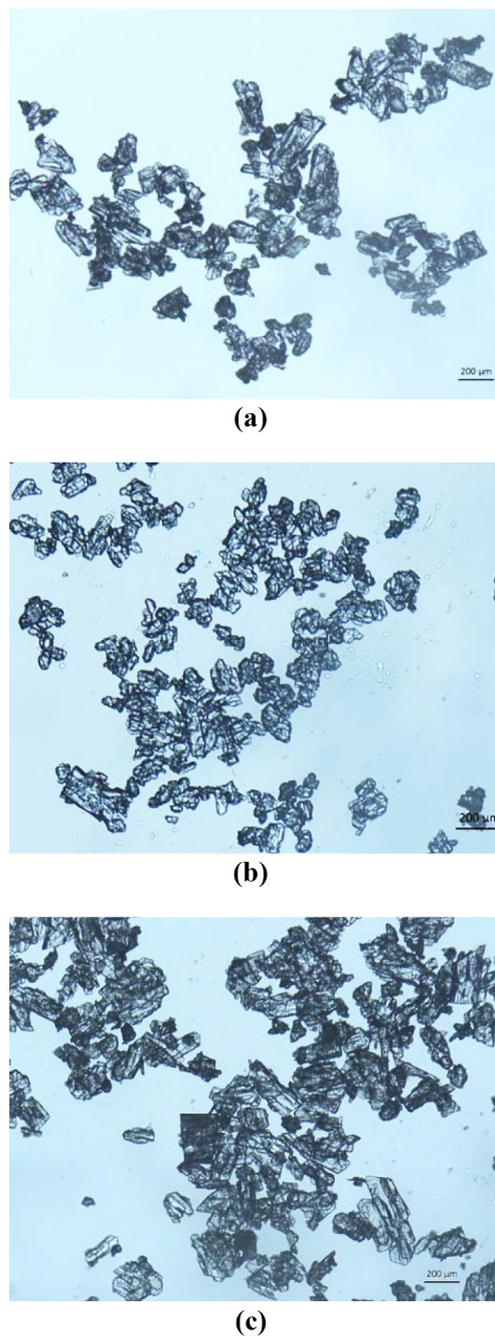
No.	Parameter	Bets1	Bets2	Bets3
1.	Pemerian			
	a. Bentuk	Serbuk hablur	Serbuk hablur	Serbuk hablur
	b. Warna	Putih	Putih	Putih
	c. Rasa	Manis	Manis	Manis
	d. Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
2.	Kelarutan			
	a. Air	Mudah larut	Mudah larut	Mudah larut
	b. Air mendidih	Sangat larut	Sangat larut	Sangat larut
	c. Etanol mendidih	Larut	Larut	Larut
	d. Etanol	Sukar larut	Sukar larut	Sukar larut
3.	Identifikasi tembaga oksida	Positif	Positif	Positif
4.	Dekstrosa (%)	99,22	99,77	99,27
5.	Keasaman (mL)	0,30	0,10	0,25
6.	Kadar air (%)	8,60	8,96	9,25
7.	Sisa Pemijaran (%)	0,03	0,04	0,06
8.	Pati terlarut	Negatif	Negatif	Negatif
10.	Dekstrin	Larut sempurna	Larut sempurna	Larut sempurna
11.	Konduktivitas ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	4,44	3,65	1,35
12.	Rotasi jenis	53,05°	52,74°	52,84°
13.	Kandungan pengotor			
	a. Maltosa (%)	Tidak terdeteksi	Tidak terdeteksi	Tidak terdeteksi
	b. Klorida (%)	< 0,018	< 0,018	< 0,018
	c. Sulfat (%)	< 0,025	< 0,025	< 0,025
	d. Timbal (mg/kg)	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	e. Arsen (mg/kg)	< 0,0004	< 0,0004	< 0,0004

Pengujian kandungan dekstrosa telah dilakukan secara kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Kromatogram bahan baku glukosa cair, larutan glukosa setelah proses sakarifikasi, produk DMH farmasi dan glukosa standar asal Merck ditunjukkan pada Gambar 3 a- 3d.



Gambar 3. Kromatogram (a) Larutan Bahan Baku Glukosa Cair (Sebelum Proses Sakarifikasi); (b) Larutan Glukosa Setelah Proses Sakarifikasi; (c) Produk DMH Farmasi ; (d) Standar DMH Farmasi asal Merck

Untuk melihat bentuk kristal produk DMH farmasi telah dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop. Gambar 4a-4c menunjukkan bentuk kristal produk DMH farmasi pada masing-masing *bets* validasi.



Gambar 4. Uji Mikroskopi Kristal DMH Farmasi (a) Sampel *Bets* 1; (b) Sampel *Bets* 2, (c) Sampel *Bets* 3

PEMBAHASAN

Sumber bahan baku DMH farmasi yang umum adalah pati singkong, kentang dan jagung. Saat ini di Indonesia, pabrik glukosa hanya memproduksi glukosa cair dan bubuk kualitas pangan serta glukosa cair kualitas infant untuk keperluan campuran makanan minuman bayi/anak-anak, sedangkan DMH farmasi belum diproduksi dengan alasan belum mampu bersaing harganya dengan produk impor serta volume kebutuhan yang kecil. Dalam penelitian ini, produksi DMH farmasi dilakukan menggunakan bahan baku glukosa cair kualitas pangan. Penentuan bahan baku tersebut berdasarkan beberapa pertimbangan antara lain: untuk melihat kemungkinan penggunaan dan pemilihan bahan baku pada saat produksi skala industri; adanya pengurangan tahap proses produksi berupa likuifikasi; lebih menguntungkan berdasarkan perhitungan tekno ekonomi; ketersediaan yang banyak di dalam negeri; dan kualitas bahan baku yang sudah cukup baik jika ditinjau dari nilai dekstrosa ekivalen (DE), warna, serta parameter lain.

Glukosa cair mempunyai warna kuning jernih karena sudah melalui proses pemurnian serta briks yang tinggi karena sudah melalui proses pemekatan. Akan tetapi, hal yang harus dipertimbangkan saat penggunaan glukosa cair sebagai bahan baku adalah adanya proses tambahan berupa proses pengenceran serta harga glukosa cair yang relatif lebih tinggi dibanding pati singkong. Teknologi produksi DMH (kualitas pangan dan farmasi) sudah lama dikembangkan dan diterapkan di pabrik DMH.³⁰

Secara umum, proses tahapan produksi DMH, termasuk DMH farmasi skala pilot dengan kapasitas 36-40 kg bahan baku atau 5-6 kg DMH farmasi/*bets* dapat dilihat pada Gambar 5. Adapun fungsi dari setiap tahapan proses adalah sebagai berikut: Likuifikasi adalah tahapan hidrolisis pati menjadi senyawa disakarida menggunakan bantuan asam atau enzim alfa-amilase sebagai katalis pada kondisi suhu 95-98 °C dan pH 6-6,5 selama 2 jam; Sakarifikasi adalah tahapan hidrolisis senyawa disakarida menjadi monosakarida dengan bantuan enzim

jenis glukosidase pada kondisi suhu sekitar 60 °C selama 72 jam; Pemurnian karbon aktif adalah tahapan penghilangan warna kuning dari larutan glukosa hasil sakarifikasi dilakukan pada suhu 60 °C selama 30 menit dan dilanjutkan dengan proses filtrasi untuk memisahkan karbon aktif dengan larutan glukosa; Pemurnian resin adalah tahapan untuk menghilangkan pengotor logam terlarut atau sisa enzim. Resin yang digunakan adalah terdiri dari resin penukar anion dan resin penukar kation; Evaporasi adalah tahapan penghilangan air agar didapatkan larutan glukosa kental yang siap untuk dikristalisasi. Secara umum, evaporasi dibagi menjadi dua tahap. Tahap pertama berupa evaporasi awal yang terdiri dari tiga tahapan proses berupa penguapan pada suhu 95, 80 dan 70 °C dengan tekanan vakum 50 mmHg untuk mendapatkan larutan glukosa briks 50-60%. Tahap kedua berupa evaporasi tahap akhir untuk mendapatkan larutan glukosa dengan briks 68-75%; Kristalisasi adalah proses pembentukan dekstrosa kristal yang dilakukan dengan cara pengontrolan suhu, waktu, kecepatan pengadukan dan jumlah bibit kristal; Sentrifugasi adalah proses pemisahan kristal dekstrosa dengan *mother liquor*-nya; dan Pengeringan adalah proses penghilangan air sehingga diperoleh kadar air produk sesuai persyaratan.



Gambar 5. Tahapan Proses Produksi DMH Farmasi

Kehandalan teknologi proses produksi yang dikembangkan dan dikaji harus diuji melalui validasi proses produksi DMH farmasi secara keseluruhan sesuai tahapan proses pada Gambar 5. Proses persiapan bahan baku dilakukan dengan mencampurkan bahan baku glukosa cair kualitas pangan briks = 77-78% dan DE=37-40% dengan aqua DM pada perbandingan 2:3. Hasil akhir campuran akan menghasilkan 36-40 kg glukosa encer dengan briks akhir 30,1% dengan potensi glukosa sekitar 11 kg. Proses pengenceran bertujuan agar proses sakarifikasi dapat berlangsung dengan sempurna serta mudah dilakukan pengadukan dan pemindahan larutan.

Proses sakarifikasi pada kondisi suhu 60°C dan kecepatan pengadukan 50 rpm selama 12 jam mampu menghasilkan larutan glukosa dengan DE 98,5-101% dan briks 30-32% seperti ditunjukkan pada Tabel 1. Hasil sakarifikasi menunjukkan adanya kenaikan kandungan glukosa yang cukup signifikan, yaitu hampir 2,75 kali lipat, sedangkan briks larutan relatif stabil. Dengan demikian, proses sakarifikasi telah berjalan dengan baik, ditandai dengan kenaikan dan keterulangan kadar DE yang cukup stabil. Hasil pengujian kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) larutan glukosa sebelum dan sesudah sakarifikasi masing-masing ditunjukkan pada Gambar 3a-3b. Kromatogram larutan glukosa sebelum sakarifikasi (Gambar 3a) menunjukkan adanya puncak dekstrosa di waktu retensi 3,1 menit dan puncak-puncak lain yang menunjukkan masih adanya senyawa lain yang terkandung di dalamnya. Luas area puncak kromatogram juga menunjukkan bahwa komponen dekstrosa pada bahan baku masih rendah. Sedangkan kromatogram hasil sakarifikasi (Gambar 3b) menunjukkan satu puncak tinggi yakni satu puncak dekstrosa di waktu retensi 3,08 dan dengan luas area kromatogram yang tinggi juga. Hal ini sekaligus menunjukkan bahwa larutan dekstrosa setelah sakarifikasi mempunyai kandungan dekstrosa yang lebih besar. Kadar dekstrosa sampel didapatkan secara perhitungan menggunakan persamaan regresi linier yang didapatkan dari kurva kalibrasi luas area vs kadar dekstrosa standar pada rentang konsentrasi liniernya.

Proses selanjutnya adalah proses adsorpsi larutan dekstrosa hasil sakarifikasi menggunakan karbon aktif sebanyak 1%-massa total larutan. Proses adsorpsi dilakukan selama 30 menit pada kondisi suhu 60°C dan kemudian dilakukan penyaringan untuk memisahkan karbon. Proses ini dilakukan untuk menghilangkan warna dan beberapa senyawa organik yang bisa diadsorpsi oleh karbon, sehingga dihasilkan larutan glukosa yang lebih jernih. Tujuan dekolorisasi tersebut telah terpenuhi pada setiap pengulangan proses produksi sehingga kondisi operasi tahap ini tervalidasi menghasilkan larutan jernih yang diinginkan. Sementara itu, larutan dekstrosa setelah pemurnian karbon memiliki briks 27-29% dan konduktivitas 82-87 μ S seperti ditunjukkan pada Tabel 1. Untuk memaksimalkan rendemen, proses pencucian setelah pemisahan juga dilakukan menggunakan aqua DM sebanyak 5-6 ulangan dengan jumlah total air pencuci 25-30 kg, sehingga diperoleh total larutan yang keluar dari alat setelah pencucian mempunyai briks 3-4 % dan konduktivitas 37-39 uS.

Proses pemurnian selanjutnya adalah penurunan kandungan ion logam dan anion lainnya menggunakan resin penukar ion. Berdasarkan perhitungan hasil optimasi sebelumnya, jumlah resin anion dan kation yang diperlukan masing-masing adalah 2,1 kg dan 4,2 kg. Briks dan pH larutan glukosa setelah proses pemurnian dengan resin anion dan kation masing-masing adalah 25-26%; 8-10 dan 23-24%; 4-5. Setelah itu, pencucian terhadap masing-masing resin juga dilakukan untuk memaksimalkan rendemen. Proses pencucian pada kolom resin anion dilakukan sebanyak 2-3 kali dengan total air pencuci 9-12 kg dan menghasilkan briks dan konduktivitas larutan dekstrosa masing-masing adalah 0,6-1,5% dan 6-10 uS. Setelah itu, proses pencucian pada kolom resin kation juga dilakukan sebanyak 2 kali dengan total air pencuci 6 kg dan menghasilkan briks dan konduktivitas larutan dekstrosa masing-masing adalah 0,3-0,7% dan 2-5 uS.

Sebelum larutan dekstrosa dikristalisasi, larutan yang telah dimurnikan tersebut dievaporasi terlebih dahulu untuk meningkatkan nilai briks-nya. Proses evaporasi dilakukan pada

kondisi suhu 60 °C dan tekanan evaporator 16 cmHg selama 5 jam. Hasil proses evaporasi adalah larutan dekstrosa kental sebanyak 12-15 kg dengan briks 70-80% dan memiliki potensi dekstrosa sebesar 13-14 kg. Selama proses sakarifikasi sampai dengan evaporasi, terjadi proses kehilangan kandungan dekstrosa sebesar 4-10%.

Proses selanjutnya adalah proses kristalisasi larutan dekstrosa kental yang dilakukan pada kondisi briks sekitar 70%, jumlah *seed* 0,5%-massa umpan kristalisasi, suhu kristalisasi pada rentang 40-32 °C secara *natural cooling*, kecepatan pengadukan 25 rpm, dan waktu kristalisasi selama 72 jam. Kondisi tersebut mengacu pada hasil penelitian Peroni *et al* tentang pemodelan kristalisasi kontinu, Flood *et al* tentang *seed*, Markande *et al* tentang pengaruh impuritas, konsentrasi dekstrosa, *seed*, dan *cooling profile*.³¹⁻³³

Hasil proses kristalisasi adalah *slurry* dekstrosa sebanyak 14-15 kg dengan potensi dekstrosa 10-11 kg dan kadar air 28-30%. Proses kristalisasi tersebut menyebabkan kehilangan kandungan dekstrosa 1-2%. *Slurry* hasil kristalisasi selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 1.280 rpm selama 30 menit untuk memisahkan krsital dekstrosa dengan *mother liquor*-nya. Hasil proses sentrifugasi diperoleh 6,4 kg DMH farmasi basah dengan potensi dekstrosa 6-7 kg dan kadar air 13-16% serta 7-8 kg *mother liquor* dengan potensi dekstrosa 4-5 kg dan briks 61-62%. Proses sentrifugasi tersebut menyebabkan kehilangan kandungan dekstrosa sebesar 1-4%. Selanjutnya, dilakukan proses pengeringan dengan alat FBD pada suhu 50 °C selama 60 menit yang menyebabkan kehilangan kandungan dekstrosa 1-2%. Proses pengeringan dilakukan untuk mengurangi kadar air DMH farmasi yang dihasilkan sehingga diperoleh DMH farmasi sebanyak 5-6 kg dengan kadar air 8,6-9,25% dan DE 98,55-100,15%. Produk DMH farmasi tersebut juga menunjukkan bentuk kristal yang sesuai dengan DMH farmasi standar jika diamati secara mikroskopis seperti ditunjukkan pada Gambar 4a–4c.

Hasil validasi proses produksi DMH farmasi skala pilot yang telah dikembangkan

rata-rata mampu menghasilkan rendemen produk total sebesar 50-52% dengan *yield* proses kristalisasi sebesar 54-56%. Rendemen produk yang berkisar diantara 50–52 % terutama disebabkan oleh pengontrolan saat di proses kristalisasi, karena untuk mendapatkan produk DMH farmasi harus dilakukan dengan proses kristalisasi parsial artinya tidak semua DMH yang ada dalam larutan dikristalkan. Sedangkan untuk meningkatkan rendemen dapat dilakukan dengan meminimalkan kehilangan produk selama tahapan proses sebelum proses kristalisasi.

Berdasarkan data variabel proses, hasil pengujian internal, dan efisiensi proses tersebut, produksi DMH farmasi skala pilot tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara betas yang satu dengan betas lainnya sehingga dapat menghasilkan keterulangan produk yang baik. Produk DMH farmasi yang dihasilkan dari validasi proses tersebut juga telah memenuhi syarat kemurnian dekstrosa sesuai standar FI VI yaitu 97,50-1052,00%. Parameter utama kandungan dekstrosa yang tinggi didukung oleh data kromatogram KCKT pada Gambar 3c yang menunjukkan satu puncak kromatogram di waktu retensi 3,1 menit dan sesuai dengan kromatogram dekstrosa standar (Gambar 3d). Selain itu, Tabel 5 berupa hasil validasi pengujian kualitas produk menunjukkan bahwa ketiga produk DMH farmasi skala pilot juga telah memenuhi persyaratan yang tertera pada FI VI dan USP (Tabel 4) yang meliputi parameter pengujian kemurnian dekstrosa, pemerian, kelarutan, rotasi jenis, keasaman, kadar air, sisa pemijaran, dan kandungan pengotor.

Merujuk pada Buku Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik, maka perlu dilakukan pengujian endotoksin terhadap produk.³⁴ Hasil pengujian endotoksin produk DMH farmasi sudah dilakukan sebanyak dua kali dengan hasil masing – masing adalah 0,001 EU/mg dan < 1,25 EU/mg. Kandungan tersebut masih dibawah persyaratan maksimum yakni 1,25 EU/mg. Sedangkan pengujian bebas pirogen yang dilakukan terhadap tiga ekor kelinci menggunakan sampel larutan DMH farmasi menunjukkan hasil yang baik yakni kenaikan suhu 0,0 °C, 0,06 °C dan 0,15 °C dan masih dibawah persyaratan

yang diizinkan yakni dibawah 0,5 °C. Dengan demikian, produk DMH farmasi yang dihasilkan pada skala pilot tervalidasi memenuhi seluruh persyaratan yang tertera pada FI VI dan USP, baik berdasarkan pengujian internal maupun eksternal.

KESIMPULAN

Hasil validasi proses produksi DMH farmasi pada skala pilot menggunakan bahan baku glukosa cair kualitas pangan menunjukkan keterulangan hasil yang baik pada setiap tahapan proses. Setiap tahapan proses berperan dalam meningkatkan kadar kemurnian dekstrosa dan menghilangkan impuritas. Hasil pengujian terhadap tiga sampel DMH farmasi hasil validasi menunjukkan bahwa ketiga sampel sudah memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi VI dan USP.

SARAN

Untuk penerapan inovasi teknologi produksi DMH farmasi pada skala industri masih diperlukan konfirmasi dan validasi produksi pada skala pilot yang lebih besar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pimpinan BPPT atas dukungan dana melalui program DIPA tahun anggaran 2018-2019, PT. Phapros dan pihak lainnya atas kerjasama serta bantuannya dalam pengujian produk DMH farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pusat Statistik. Survei sosial ekonomi nasional (susenas) tahun 2015. Jakarta: BPS; 2016.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar tahun 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
3. Pusat Teknologi Farmasi dan Medika. Program dokumen inovasi teknologi produksi bahan obat dengan sintesis dan purifikasi tahun 2019. Jakarta: Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT); 2020.

4. Pusat Teknologi Farmasi dan Medika. Pra studi kelayakan pembangunan pabrik DMH farmasetis kapasitas 3.000 ton/tahun. Jakarta: Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT); 2017.
5. Choubane S, Khelil O, Cheba BA. Bacillus sp. R2 and Bacillus cereus immobilized amylases for glucose syrup production. Procedia Technol. 2015;19:972–979. doi: 10.1016/j.protcy.2015.02.139
6. Fitriani RO, Hartiati A, Suhendra L. Karakteristik gula cair yang dibuat dari pati ubi gadung (*Dioscorea hispida D.*) dalam variasi jenis dan konsentrasi asam. Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri. 2018;6(3):203-210.
7. Sutamihardja RTM, Srikandi, Herdiani DP. Hidrolisis asam klorida tepung pati singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dalam pembuatan gula cair. Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa. 2015;5(1):83–91.
8. Sutamihardja RTM, Yuliani N, Laelasari H, Susanty D. Hidrolisis asam pada tepung pati ubi jalar putih (*Ipomoea batatas L.*) dalam pembuatan gula cair. Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa. 2016;6(2):77–85.
9. Albaasith Z, Lubis RN, Tambun R. Pembuatan sirup glukosa dari kulit pisang kepok (*Musa acuminatabalbisianacolla*) secara enzimatik. Jurnal Teknik Kimia USU. 2014;3(2):15-18.
10. Insanu M, Kamal FD, Suganda AG. Pembuatan sirup glukosa dari umbi singkong (*Manihot esculenta Crantz*), umbi ubi jalar (*Ipomoea batatas L.*), rimpang ganyong (*Canna edulis Ker.*), buah sukun (*Artocarpus communis Forst*), dan rimpang garut (*Maranta arundinace Linn*) dengan Metode Enzimatik. Acta Pharmaceutica Indonesia. 2013;3.
11. Mardawati E. Karakterisasi produk dan pemodelan kinetika enzimatis α -amilase pada produksi sirup glukosa dari pati jagung (*Zea Mays*). Jurnal Industri Pertanian. 2019;1(1).
12. Devita C, Pratjojo W, Sedyawati S. Perbandingan metode hidrolisis enzim dan asam dalam pembuatan sirup glukosa ubi jalar ungu. Indonesian Journal of Chemical Science. 2015;4(1).
13. Yunianta, Tri S, Aprilastuti, Teti E, Siti N W. Hidrolisis secara sinergis pati garut (*Marantha arundinaceae L.*) oleh enzim α -amilase, glukamilase dan pullulanase untuk produksi sirup glukosa. Jurnal Teknologi Pertanian 2010;11(2):78–86

14. Kartika BM, Khojayanti L, Nuha, Listiana S, Kusumaningrum S, Wijaya AF. Dekstrosa monohidrat kualitas farmasi dari pati *Manihot esculenta*, *Metroxylon sagu*, *zea mays*, *oriza sativa*, dan *triticum*. Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia. 2019;6(2):184 -197.
15. Ramos JET, Duarte TC, Rodrigues AKO, Silva IJ, Cavalcante CL, Azevedo DCS . On the production of glucose and fructose syrups from cashew apple juice derivatives. J Food Eng. 2011;102:355–360. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2010.09.013
16. Hull P. Glucose syrups technology and applications. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2010.
17. Silva R do N, Quintino FP, Monteiro VN, Asquieri ER. Production of glucose and fructose syrups from cassava (*Manihot esculenta Crantz*) starch using enzymes produced by microorganisms isolated from Brazilian Cerrado soil. Food Sci Technol, 2010;30:213–217. doi: 10.1590/s0101-20612010005000011
18. Bandini S, Nataloni L. Nanofiltration for dextrose recovery from crystallization mother liquors: A feasibility study. Sep Purif Technol. 2015;139:53–62. doi: 10.1016/j.seppur.2014.10.025
19. Chen K, Luo G, Lei Z, Zhang Z, Zhang S, Chen J. Chromatographic separation of glucose, xylose and arabinose from lignocellulosic hydrolysates using cation exchange resin. Sep Purif Technol. 2018a; 195:288–294. doi: 10.1016/j.seppur.2017.12.030
20. Mostafazadeh AK, Sarshar M, Javadian S, Zarefard MR, Amirifard HZ. Separation of fructose and glucose from date syrup using resin chromatographic method: Experimental data and mathematical modeling. Sep Purif Technol 2011;79:72–78. doi: 10.1016/j.seppur.2011.03.014
21. Widenski DJ, Abbas A, Romagnoli JA. A model-based nucleation study of the combined effect of seed properties and cooling rate in cooling crystallization. Comput Chem Eng. 2011;35:2696–2705. doi: 10.1016/j.compchemeng.2010.11.002
22. Jha SK, Karthika S, Radhakrishnan TK. Modelling and control of crystallization process. Resour Technol. 2017;3:94–100. doi: 10.1016/j.reffit.2017.01.002
23. Markande A, Fitzpatrick J, Nezzal A, Aerts L, Redl A. Effect of initial dextrose concentration, seeding and cooling profile on the crystallization of dextrose monohydrate. Food Bioprod Process. 2012a; 90:406–412. doi: 10.1016/j.fbp.2011.11.010
24. Markande A, Nezzal A, Fitzpatrick J, Aerts L, Redl A. Influence of impurities on the crystallization of dextrose monohydrate. J Cryst Growth. 2012b;353:145–151. doi: 10.1016/j.jcrysgro.2012.04.021
25. Markande A, Fitzpatrick J, Nezzal A, Aerts L, Redl A. Application of in-line monitoring for aiding interpretation and control of dextrose monohydrate crystallization. J Food Eng. 2013;114:8–13. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2012.07.029
26. Liu T, Huo Y, Ma CY, Wang XZ. Sparsity-based image monitoring of crystal size distribution during crystallization. J Cryst Growth 2017; 469:160–167. doi: 10.1016/j.jcrysgro.2016.09.040
27. Peroni CV, Parisi M, Chianese A. Hybrid modelling and selflearning system for dextrose crystallization process. Chem Eng Res. 2010;88:1653–1658, doi:10.1016/j.cherd.2010.01.038
28. Chen M, Wu S, Xu S, Yu B, Shilbayeh M, Liu Y, Zhu X, Wang J, Gong J. Caking of crystals: Characterization, mechanisms and prevention. Powder Technol. 2018;337:51–67. doi: 10.1016/j.powtec.2017.04.052
29. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia Edisi VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
30. Dziejdzic. Handbook of starch hydrolysis products and their derivatives. Norwich: Springer British Sugar Technical Centre; 2012
31. El-Yafi, A.K. El-Zein, H. Technical crystallization for application in pharmaceutical material engineering: Review article. Asian J Pharm. 2015;10:283–291, doi:10.1016/j.ajps.2015.03.003.
32. Flood AE, Srisanga S. An improved model of the seeded batch crystallization of glucose monohydrate from aqueous solutions. J Food Eng. 2012;109:209–217, doi:10.1016/j.jfoodeng.2011.09.035.
33. Zafar U, Vivacqua V, Calvert G, Ghadiri M, Cleaver JAS. A review of bulk powder caking, Powder Technol, 2017;313:389–401, doi:10.1016/j.powtec.201702.024.
34. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Cara Pembuatan Obat Yang Baik. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2018.