

SISTEM PENGHANTARAN OBAT ORAL YANG DITAHAN DI LAMBUNG (*GASTRORETENTIVE*)

TETI INDRAWATI



Edisi 1
2012



Penerbit ISTN
JAKARTA

SISTEM PENGHANTARAN OBAT ORAL YANG DITAHAN DILAMBUNG

Industri Farmasi di era globalisasi merupakan salah satu industri berbasis riset dan teknologi yang senantiasa berubah dan berkembang terus.

Buku **SISTEM PENGHANTARAN OBAT ORAL YANG DITAHAN DI LAMBUNG** atau *Gastro Retentive* menyajikan tentang sains dan teknologi berbasis riset yang diperlukan dalam memformulasi sediaan peroral menggunakan sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung. Sistem ini bertujuan untuk mendapatkan efektifitas obat yang optimal. Buku ini menjelaskan tentang sistem penghantaran obat baru atau *New Drug Delivery System* (NDDS) yang diawali dengan anatomi dan fisiologi lambung dan usus serta sistem penghantaran obat. Pada bab berikutnya menjelaskan tentang sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung, sistem penghantaran obat mengapung (*floating drug dosage systems* (FDDS)) yang ditahan di lambung, sistem penghantaran mukoadhesif yang ditahan di lambung dan sistem penghantaran mengembang yang ditahan di lambung (*swelling/expanding systems*). Pada Bagian akhir diuraikan tentang sistem penghantaran densitas tinggi (*high-density systems*) yang ditahan di lambung, sistem penghantaran magnetik (*magnetic systems*), *ion exchange resins*, *osmotic regulated systems* dan *super porous hydrogel system*.

Buku ini dapat digunakan sebagai acuan dasar bagi mahasiswa farmasi dan para farmasis yang bekerja di industri obat bagian pengembangan produk dalam memformulasi (merancang: formula, cara membuat, dan cara evaluasi) sediaan obat peroral yang memiliki efektifitas obat lebih besar dibandingkan dengan efektifitas sediaan konvensional.



Penerbit ISTN

Jl. Moh. Kahfi II Bhumi Srengseng Indah
P.O.Box 7707 JKS LA.
Telp.(021)7271112-7271109-7270090-7270091
Fax. (021)7866954. e-mail : dkn.mipa.istn@gmail.com
Jagakarsa Jakarta Selatan 12640

**SISTEM PENGHANTARAN OBAT ORAL
YANG DITAHAN DI LAMBUNG
(*GASTRO RETENTIVE*)**

TETI INDRAWATI



Editor : RahmiHutabarat

**Edisi 1
2011**



**Penerbit ISTN
JAKARTA**

Cetakan ke dua, 2011

Hak cipta dilindungi undang-undang
All right reserved
© Penerbit ISTN, 2011

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa seizin tertulis dari Penerbit ISTN.

Hal Cipta pada Penerbit ISTN,2011
Teti Indrawati
padat edisi perdana.
ISBN 789-979-8268-71-7



Penerbit ISTN

Jl. Moh. Kahfi II Bhumi Srengseng Indah
P.O.Box 7707 JKS LA.
Telp.(021)7271112-7271109-7270090-7270091
Fax. (021)7866954. e-mail : dkn.mipa.istn@gmail.com
Jagakarsa Jakarta Selatan 12640

*Buku ini dipersembahkan untuk Ibunda dan ayahanda tercinta
almarhumah Siti Khaerani dan almarhum P. Supardi
Yang senantiasa berdoa dan memberi dukungan
untuk keberhasilan anak-anaknya*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena hanya berkat rahmat, hidayah dan karunia-Nya, pada akhirnya buku **SISTEM PENGHANTARAN OBAT ORAL YANG DITAHAN DI LAMBUNG (*GASTRO RETENTIVE*)** ini dapat disusun.

Saya ucapkan terima kasih setulus-tulusnya atas segala dukungan, dan bantuan dari semua pihak selama penyusunan buku ini. Sistem Penghantaran Obat Oral Yang Ditahan Di Lambung merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dirancang untuk mendapatkan efektifitas obat yang lebih baik dibandingkan dengan bentuk sediaan konvensional. Oleh karena itu buku ini disusun dengan tujuan untuk memudahkan dalam memahami sediaan obat baru yang menggunakan sistem yang ditahan di lambung. Pada bagian pertama akan dibahas mengenai dasar-dasar yang diperlukan dalam memformulasi sediaan oral menggunakan sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung yang mencakup anatomi fisiologi lambung dan usus, dan sistem penghantaran obat. Baru pada bagian selanjutnya dibahas tentang sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung.

Akhir kata, semoga buku ini dapat bermanfaat dalam pengembangan sains dan teknologi farmasi dimasa kini dan yang akan datang. Kami sangat mengharapkan saran dan kritik yang membangun dalam rangka menyempurnakan buku ini.

Jakarta, Februari 2011

Penulis

Teti Indrawati

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR TABEL

BAB I PENDAHULUAN

BAB II ANATOMI DAN FISILOGI LAMBUNG DAN USUS

A. Pendahuluan	6
B. Perjalanan Obat Dalam Tubuh Yang Diberikan Peroral	7
C. Anatomi dan Fisiologi Lambung	12
D. Anatomi dan Fisiologi Usus Halus	21
E. Anatomi dan Fisiologi Usus Besar	34
F. Rangkuman	37
G. Daftar Pustaka	39

BAB III. SISTEM PENGHANTARAN OBAT

A. Pendahuluan	42
B. Sistem Penghantaran Obat Baru	43
C. Sistem Penghantaran Obat Lepas Lambat	44
D. Sistem pelepasan disolusi terkontrol	50
E. Bentuk sediaan dengan disolusi terkontrol	51
F. Sistem dengan pelepasan difusi terkontrol	51
G. Sistem dengan pelepasan osmosis terkontrol	52
H. Sistem penghantaran obat menggunakan resin penukar ion .	53
I. Rangkuman	54
J. Daftar Pustaka	55

BAB IV SISTEM PENGHANTARAN OBAT YANG DITAHAN DI LAMBUNG GASTRO RETENTIVE

A. Pendahuluan	58
B. Bahan Aktif Yang Dapat Dibuat dalam GRDDS	60
C. Faktor - faktor Yang Mempengaruhi Waktu Retensi Bentuk Sediaan Di Lambung	61
D. Upaya yang dilakukan untuk mendapatkan penahanan di Lambung	64
E. Keuntungan dan kerugian	64
F. Prospek di Masa Depan	59
G. Rangkuman	67
H. Daftar Pustaka	73

BAB V. SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERAPUNG YANG DITAHAN DILAMBUNG

A. Pendahuluan	77
B. Sistem Penghantaran obat terapung (FDSS) atau <i>hydro-dynamically balanced systems</i>	78
C. Mekanisme terapungnya sistem	82
D. Obat Yang Potensial Untuk GRDFS	83
E. Macam-macam sistem Penghantaran Obat Terapung	84
F. Keuntungan dan keterbatasan	97
G. Komponen FDSS	99
H. Evaluasi FDSS	100
I. Aplikasi dan teknologi FDSS	107
J. Rangkuman	109
K. Daftar Pustaka	111

**BAB VI. SISTEM PENGHANTARAN OBAT MUKOADHESIVE
YANG DITAHAN DILAMBUNG**

A. Pendahuluan	116
B. Sistem Penghantaran obat mukoadhesif	117
C. Mekanisme adhesif	123
D. Obat Yang Potensial Untuk GRMDDS	128
E. Macam-macam sistem mukoadhesive yang ditahan di Lambung ...	129
F. Keuntungan dan kerugian	130
G. Komponen dan pembawa MDDS	131
H. Evaluasi MDDS	134
I. Rangkuman	152
J. Daftar Pustaka	155

**BAB VII. SISTEM PENGHANTARAN OBAT MENGEMBANG
YANG DITAHAN DI LAMBUNG**

A. Pendahuluan	161
B. Sistem Penghantaran obat Mengembang	163
C. Mekanisme Mengembang	168
D. Obat Yang Potensial Untuk Dibuat dalam bentuk GRSDDS	177
E. Macam-macam sistem mengembang	178
F. Keuntungan dan keterbatasan	179
G. Komponen dan pembawa SDDS	182
H. Evaluasi SDDS	183
I. Rangkuman	185
J. Daftar Pustaka	187

**BAB VIII. SISTEM PENGHANTARAN DENSITAS TINGGI,
RESIN PENUKAR ION, SISTEM PENGHANTARAN
MAGNETIK, SISTEM PENGATURAN OSMOTIK DAN
SISTEM SUPER POROS**

A. Pendahuluan	192
----------------------	-----

B. Sistem Penghantaran Dengan Densitas Tinggi (High density systems)	193
C. Sistem Penghantaran Obat Dengan Resin Penukar Ion	194
D. Sistem Penghantaran Magnetik	195
E. Osmotic Regulated systems	196
F. Sistem hidrogel superporos (Super porous hydrogel system)	198
G. Rangkuman	199
H. Daftar Pustaka	200

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1. Skema pelepasan dan pelarutan obat dari tablet, tablet salut tidak tahan cairan lambung, dan kapsul di lambung	9
Gambar II.2 . Proses pelepasan obat dari sediaan kapsul dalam lambung	9
Gambar II. 3. Perjalanan obat dalam tubuh pada fasa disposisi	10
Gambar II.4. Anatomi lambung	13
Gambar II.5. Penampang dalam anatomi lambung	13
Gambar II.6. Gerakan ritmik otot (peristaltik) lambung	15
Gambar II.7. Vaskularisasi lambung	19
Gambar II.8. Irisan lateral vaskularisasi saluran cerna	19
Gambar II.9. Irisan melintang saluran cerna	23
Gambar II.10. Gambar usus yang dipotong	24
Gambar II.11. Gerakan segmentasi usus halus	29
Gambar II.12. Vaskularisasi darah dan getah bening di vili usus	31
Gambar II.13. Vaskularisasi darah dari lambung dan usus ke hati	32
Gambar II.14 Vaskularisasi getah bening	33
Gambar II.15 Anatomi usus besar	34
Gambar II.16. Vaskularisasi Usus besar	35
Gambar III.1. Profil kadar obat dalam darah yang mendekati ideal	44
Gambar III.2. Profil kadar obat dalam plasma setelah pemberian	

pada lambung voluntir.	105
Gambar VI.1. Skema struktur musin , rantai glikoprotein, (b) tetramer glikoprotein	118
Gambar VI.2. Tahapan proses mukoadhesif	123
Gambar VI.3. Sudut kontak antara membran mukus dan tetesan	126
Gambar VI.4. Interaksi sekunder hasil interdifusi rantai polimer Bioadhesif dan mucus	127
Gambar VI.5. Skema kerja teknik kantung usus	136
Gambar VI.6. Uji mukoadhesif dengan gaya yang berbeda	137
Gambar VI.7. Alat pengukur tekanan untuk melepaskan adhesi	138
Gambar VI.8. Metode microbalance untuk mengukur mukoadhesi	139
Gambar VI.9. Alat untuk menentukan mukoadhesi in vitro menggunakan cara Wilhelmi	140
Gambar VI.10. Kurva beban terhadap perubahan bentuk	141
Gambar VI.11. Diagram AFM dan gaya adhesif antara polimer dan permukaan mukus.....	145
Gambar VI.12. Elemen EFT	146
Gambar VI.13 . Skema model in vitro	147
Gambar VI.14 Diagram alat uji bioadhesif	149
Gambar VI.15. Jaringan lambung dan usus diatas kaca objek ditabur granul	150
Gambar VII.1 : Sediaan sebelum dan sesudah mengembang	162
Gambar VII.2. Macam-macam bentuk system yang tidak dapat melipat (<i>unfolding system</i>)	164

Gambar VII. 3. Pelepasan obat dari sistem mengembang	164
Gambar VII. 4. Perbedaan entropi antara hidrogel tanpa ikatan silang dan dengan ikatan silang dalam medium air	166
Gambar VII.6. Bentuk pori dan arah pengembangan anisotropik	174
Gambar VII. 7. Sifat derajat mengembang ikatan silang	175
Gambar VIII.1 : Sistem dengan densitas tinggi dalam lambung	193
Gambar VIII.2 : Sistem penghantaran obat resin dengan resin penukar ion...	194
Gambar VIII.3 : Butiran-butiran resin penukar ion yang disalut dan tidak disalut	195
Gambar VIII.4: Tablet yang mengandung magnet dan berada dalam lambung	196
Gambar VIII.5 : Sistem pelepasan obat yang diatur dengan pompa osmotik .	197
Gambar VIII.6 : Sediaan kapsul yang mengandung partikel obat yang disalut (A), pelepasan obat dari partikel tersebut (B), dan obat berada dalam lapisan yang tidak larut.....	197
Gambar VIII.7 : Hidrogel super poros dalam keadaan sebelum dan setelah mengembang	198

DAFTAR TABEL

Tabel II.1. Hasil pengukuran pH Lambung rerata pada keadaan patologi	16
Tabel IV.1. Produk sistem penghantaran yang ditahan di lambung dengan Sistem terapung yang sudah dipasarkan	68
Tabel IV.2. Produk penghantaran obat oral dengan pelepasan terkontrol....	69
Tabel IV.3. Pengembang/ pabrik sistem penghantaran obat	70
Tabel VI.1. Penampilan Relatif Mukoadhesif Polimer larut Air	133
Tabel VI.2 Contoh Polimer Bioadhesif	133
Tabel VII 1. Perbedaan antara tipe jaringan hidrogel yang berbeda	171

BAB I

PENDAHULUAN



BAB I

PENDAHULUAN

Seiring dengan semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, di dunia farmasi pun tidak ketinggalan. Semakin hari semakin banyak jenis dan ragam dari penyakit dan perkembangan pengobatan pun terus dikembangkan. Untuk mendapatkan obat baru diperlukan biaya yang tidak sedikit dan waktu yang cukup lama. Akan tetapi upaya untuk mengobati penyakit tidaklah harus dengan menggunakan obat yang baru saja, salah satunya dengan cara memodifikasi obat yang sudah ataupun bentuk sediaannya.

Berbagai macam turunan obat telah dibuat untuk meningkatkan efektifitas obat. Ada yang dibuat dalam bentuk garamnya, dan tidak sedikit juga yang dibuat dalam bentuk kompleksnya. Selain memodifikasi senyawa obat upaya yang banyak dilakukan adalah memodifikasi bentuk sediaan dan cara penghantaran obat. Berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi.

Berbagai macam cara pemberian obat telah banyak dilakukan, ada yang diberikan secara oral, injeksi, ditetkan, dioleskan, disisipkan, dilekatkan disemprotkan dan lain-lain. Cara pemberian obat yang paling banyak dilakukan adalah cara pemberian obat oral. Cara pemberian obat peroral ini selain mudah dilakukan, juga antara lain karena bila ada kekeliruan mudah menanggulangnya.

Obat yang diberikan secara oral secara garis besar ada dua tujuan pengobatan, yaitu ada yang ditujukan untuk bekerja lokal dan untuk tujuan sistemik. Efektifitas obat dari kedua tujuan pengobatan ini dapat ditingkatkan dengan cara mengatur/mengontrol pelepasan obat dan tempat pelepasan obat.

Sistem penghantaran obat lepas lambat merupakan salah satu sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi untuk memperpanjang efek obat. Hanya saja efektivitas sediaan obat pelepasan diperlambat dibatasi oleh kondisi fisiologis saluran cerna, antara lain waktu pengosongan lambung, waktu transit disaluran cerna dan waktu tinggal sediaan di usus bagian atas. Umumnya faktor ini tidak dapat dikontrol sehingga sekalipun pelepasan obat diperlambat, efikasi obat akan rendah, karena walaupun pelepasan obat diperlambat, obat tidak diabsorpsi karena sudah tidak berada dilokasi absorpsi. Permasalahan ini dapat diatasi dengan sistem penghantaran obat dimodifikasi yang mempunyai waktu tinggal diperlama di tempat terjadinya absorpsi serta kontak optimal antara sediaan dan lokasi terjadinya absorpsi. Dengan demikian absorpsi obat menjadi lebih optimal dan bioavailabilitas / ketersediaan hayati obat akan meningkat sehingga efektifitas obat menjadi optimal dengan menggunakan sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung dengan pelepasan obat yang terkontrol.

Berbagai sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung telah banyak diteliti dan produknya sudah banyak yang beredar. Pada bagian awal buku ini, yaitu pada bab II akan menguraikan tentang anatomi fisiologi saluran pencernaan sebagai pengetahuan dasar yang perlu dipahami sebelum mempelajari sistem penghantaran obat yang diberikan peroral. Pada bab berikutnya menguraikan mengenai sistem

penghantaran obat baru atau *New Drug Delivery System* (NDDS), sistem penghantaran obat lepas lambat, sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol, dan sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung, sistem penghantaran mengapung (*floating drug dosage systems (FDDS)*) yang ditahan di lambung, sistem penghantaran mukoadhesif di lambung, sistem penghantaran mengembang yang ditahan di lambung (*Swelling/ Expanding Systems*), sistem penghantaran densitas tinggi (*High-density systems*) yang ditahan di lambung, sistem penghantaran magnetik (*Magnetic systems*), *Ion exchange resins*, *Osmotic regulated systems* dan *Super porous hydrogel system*.

BAB II

ANATOMI DAN FISILOGI LAMBUNG DAN USUS



BAB II

ANATOMI DAN FISILOGI LAMBUNG DAN USUS

A. Pendahuluan

Cara pemberian obat melalui oral (peroral) merupakan cara yang paling banyak digunakan, sekitar 80% obat diberikan secara oral baik untuk pengobatan dengan menggunakan resep dokter maupun tanpa resep dokter/pengobatan sendiri. Pemberian obat peroral sangat disenangi oleh semua kalangan umur terutama anak-anak karena dapat diberikan dengan berbagai rasa yang enak dan menarik. Selain mudah dan nyaman digunakan pemberian obat peroral juga dapat diberikan dalam berbagai macam bentuk sediaan. Bentuk sediaan padat yang diberikan peroral dapat berupa serbuk, granul, pellet, kapsul, mikrokapsul berbagai bentuk tablet dan lain-lain. Demikian juga bentuk sediaan cair yang dikenal dengan sediaan sirup dari bentuk larutan, suspensi, maupun emulsi. Pada 20 tahun terakhir telah dikembangkan berbagai sistem penghantaran obat baru untuk mendapatkan suatu bentuk sediaan ideal. Sediaan ideal adalah sediaan yang memiliki waktu *onset* (waktu obat mulai memberikan efek farmakologi yang diinginkan) yang pendek dan durasi (waktu yang diperlukan untuk berlangsungnya efek farmakologi yang diinginkan) yang lama. Bentuk sediaan yang ideal sampai saat ini belum ditemukan, akan tetapi yang mendekati ideal sudah banyak ⁽¹⁾.

Efektivitas sediaan obat pelepasan diperlambat dibatasi oleh kondisi fisiologis saluran cerna, antara lain waktu pengosongan lambung, waktu transit disaluran cerna dan waktu tinggal sediaan di usus bagian atas. Umumnya faktor ini tidak dapat dikontrol sehingga sekalipun pelepasan obat diperlambat, efikasi obat

akan rendah, karena walaupun pelepasan obat diperlambat, obat tidak diabsorpsi karena sudah tidak berada di lokasi absorpsi. Permasalahan ini dapat diatasi dengan sistem penghantaran obat dimodifikasi yang mempunyai waktu tinggal diperlama di tempat terjadinya absorpsi serta kontak yang optimal antara sediaan dan lokasi terjadinya absorpsi ^(1,2,3,4,5).

Pengetahuan dasar tentang perjalanan obat dalam tubuh yang diberikan peroral perlu dipahami terlebih dahulu sebelum membahas sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung. Oleh karena itu pada bab ini akan diuraikan mengenai perjalanan obat yang diberikan peroral serta anatomi dan fisiologi lambung dan usus.

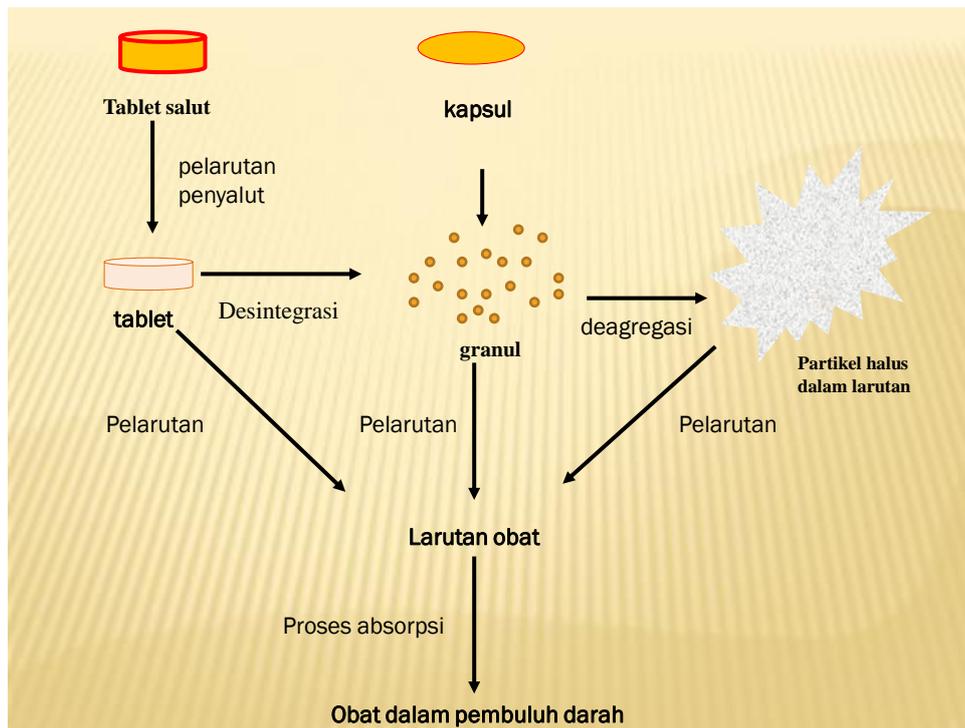
B. Perjalanan Obat Dalam Tubuh Yang Diberikan Peroral

Secara garis besar obat yang diberikan peroral dapat digunakan untuk tujuan pengobatan lokal di saluran cerna dan dapat juga untuk tujuan pengobatan sistemik. Obat yang diberikan peroral dalam bentuk padat di dalam saluran pencernaan akan mengalami proses penghancuran menjadi granul (proses desintegrasi), dilanjutkan dengan penghancuran menjadi partikel yang lebih halus lagi (proses deagregasi). Proses ini biasanya terjadi dilambung, kemudian tahap selanjutnya obat tersebut akan mengalami proses pelarutan (disolusi) dan proses absorpsi dari saluran cerna menuju sirkulasi darah seperti terlihat pada Gambar II.1 ^(5,6,7).

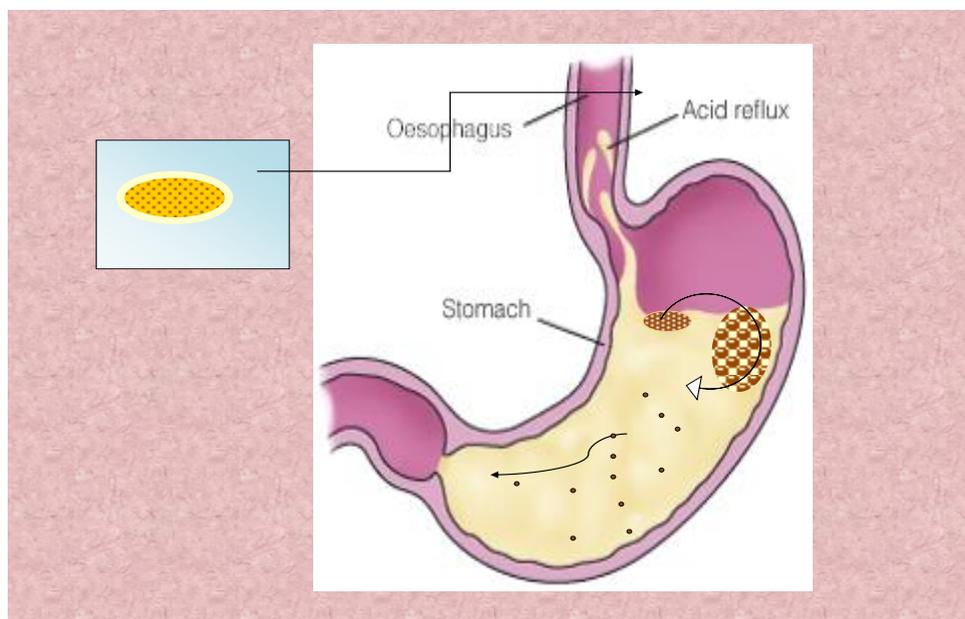
Kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaanannya sangat tergantung kepada sifat fisikokimia bahan pembantu, formula, dan metode pembuatan yang digunakan, sedang kecepatan melarut sangat ditentukan oleh sifat fisika kimia obat dan cairan

lambung/usus, serta kecepatan tahap sebelumnya (penghancuran, baik desintegrasi maupun deagregasi) ^(5,6,7,8).

Obat dalam sediaan serbuk ketika masuk ke lambung akan terdispersi di dalam cairan lambung dan mengalami proses pelarutan, sedang jika obat dalam bentuk granul akan mengalami menghancurkan menjadi partikel yang lebih halus dan proses pelarutan (dapat terjadi dari granul dan partikel halus) terlebih dahulu. Obat dalam bentuk terlarut seperti larutan akan langsung dilepaskan dari sediaanya begitu bercampur dengan cairan lambung sehingga lebih cepat dari bentuk suspensi dan emulsi. Pada sediaan suspensi, obat harus melewati proses pelarutan partikel padat menjadi bentuk terlarut dan emulsi melewati proses pemisahan (*partitioning*) menuju cairan lambung. Baru setelah menjadi bentuk terlarut obat akan mengalami proses absorpsi. Oleh karena itu obat yang diberikan dalam bentuk larutan akan lebih cepat diabsorpsi dan lebih cepat terjadinya/ munculnya efek dibandingkan jika obat tersebut diberikan dalam bentuk suspensi atau emulsi. Sebaliknya efek obat akan cepat hilang bila obat diberikan dalam bentuk larutan ^(5,6,7,8).

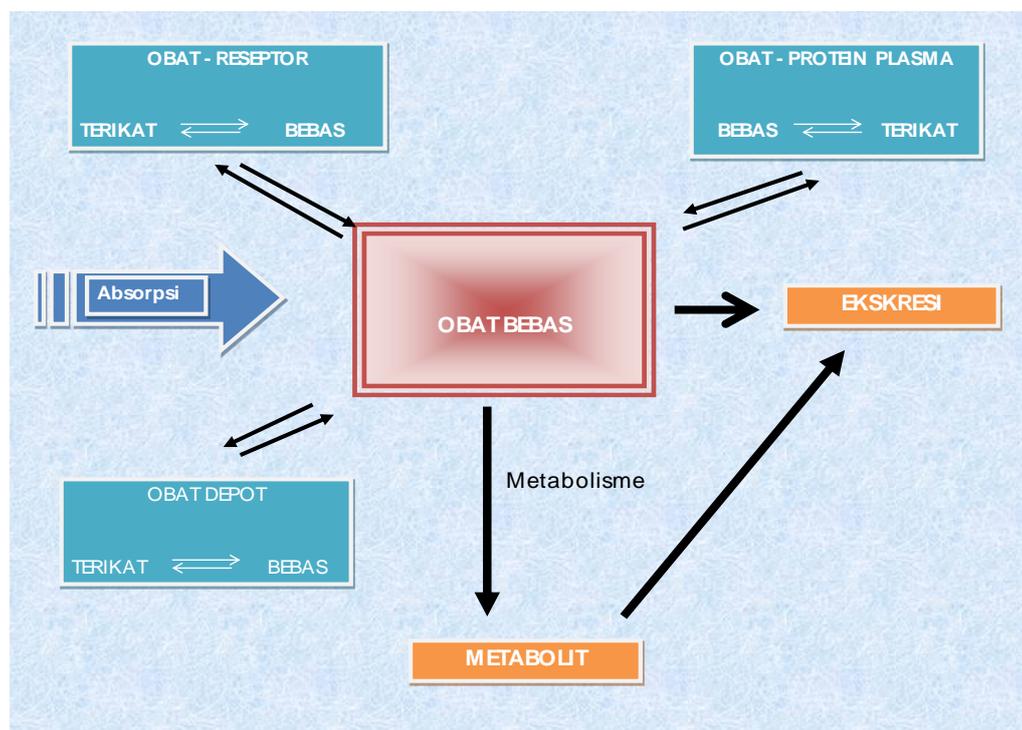


Gambar II.1. Skema pelepasan dan pelarutan obat dari tablet, tablet salut tidak tahan cairan lambung, dan kapsul di lambung



Gambar II. 2 . Proses pelepasan obat dari sediaan kapsul dalam lambung

Pada fase disposisi obat setelah berada dalam bentuk terlarut akan diabsorpsi masuk kedalam sirkulasi darah dan selanjutnya akan didistribusikan keseluruh tubuh, dimetabolisme kemudian dieksresi. Obat akan memberikan efek farmakologi yang diinginkan jika molekul obat tersebut telah berikatan dengan reseptor dengan energi aktifitas tertentu. Secara garis besar perjalanan obat dalam darah dapat dilihat pada Gambar II.3 ^(5,6,7,8).



Gambar II.3. Perjalanan obat dalam tubuh pada fasa disposisi

Efek obat dapat juga dilihat dari konsentrasi obat bebas yang berada dalam darah. Seperti terlihat pada Gambar 3 obat bebas dalam darah selalu berada dalam keseimbangan dengan obat yang terikat, oleh karena itu efek obat dapat dilihat dari jumlah dan kecepatan keberadaan obat di dalam sirkulasi darah atau yang dikenal dengan istilah ketersediaan hayati/bioavailabilitas obat tersebut. Ketersediaan hayati

obat dipengaruhi oleh faktor obatnya sendiri, faktor yang mempengaruhi absorpsi obat, dan faktor sirkulasi darah^(5,6,7,8).

Faktor obat yang dapat mempengaruhi ketersediaan hayati mencakup bentuk obat, bentuk sediaannya, formula, cara pembuatan sediaan dan lain-lain. Obat dapat berada dalam bentuk asam/basa atau garamnya atau dalam bentuk ester atau dalam bentuk kompleks. Masing-masing bentuk obat ini memiliki karakteristik fisik dan kimia tersendiri yang akan menimbulkan perbedaan ketersediaan hayatinya. Bentuk sediaan yang berbeda dari obat yang sama akan berbeda kecepatan absorpsinya sehingga dapat mempengaruhi ketersediaan hayati obat tersebut. Walaupun bentuk sediaannya sama jika formula dan cara pembuatan sediaannya berbeda maka kecepatan melarut obat tersebut akan berbeda sehingga kecepatan absorpsinya berbeda yang mengakibatkan ketersediaan hayatinya berbeda^(5,6,7,8).

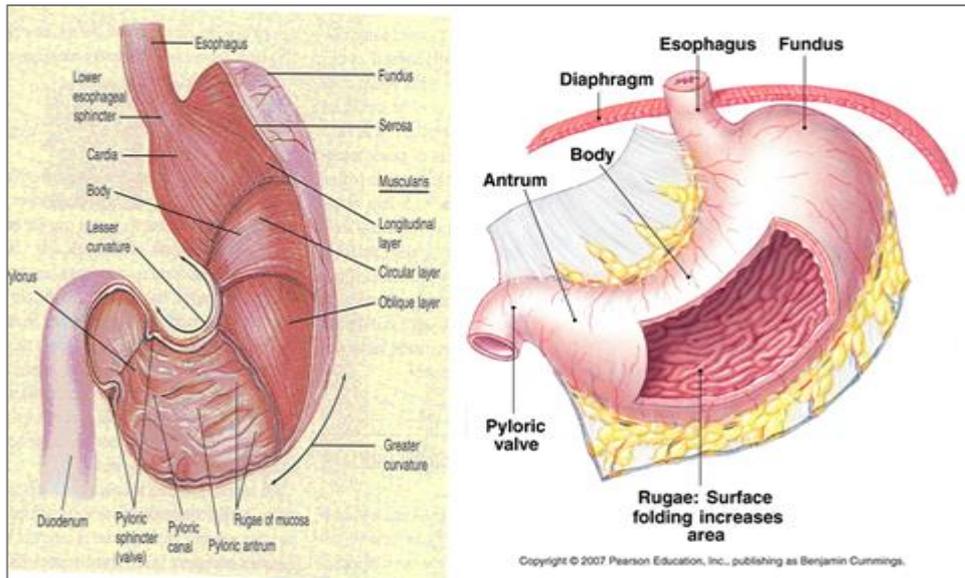
Kecepatan absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh kondisi pasiennya. Semakin cepat sirkulasi darah maka akan semakin banyak obat yang terabsorpsi. Oleh karena itu diperkirakan semakin cepat dan semakin banyak obat tersedia dalam bentuk terlarut di tempat absorpsi maka akan semakin cepat dan semakin banyak juga terjadinya proses absorpsi. Lambung selain memiliki luas permukaan yang lebih kecil dibandingkan dengan usus juga waktu transit obat di lambung lebih cepat dibandingkan di usus. Absorpsi obat dapat terjadi di lambung, usus kecil maupun usus besar, walaupun absorpsi pada kenyataannya yang paling banyak terjadi di usus. Dalam dua dekade terakhir banyak sekali penelitian yang dilakukan tentang sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung. Apabila obat/sediaan obat dipertahankan dilambung dalam jangka yang cukup lama, maka diharapkan absorpsi

obat di lambung dan di usus akan optimal ^(9,10,11,12). Oleh karena itu pengetahuan tentang anatomi dan fisiologi lambung dan usus akan diuraikan pada bagian berikut ini.

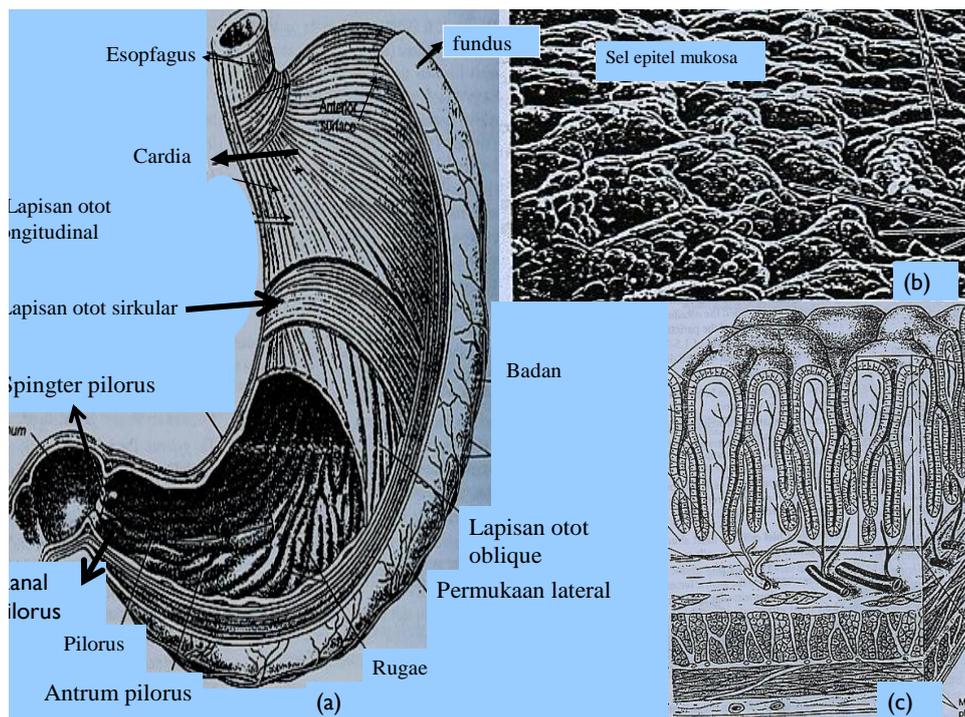
C. Anatomi dan Fisiologi Lambung

Lambung merupakan salah satu bagian sistem pencernaan, terletak di bawah diafragma. Fungsi utama lambung adalah menyimpan makanan sementara, mencerna dan mengeluarkannya secara perlahan ke dalam usus. Lambung juga merupakan tempat penting dalam memproduksi enzim pepsin. Absorpsi di lambung relatif kecil karena mempunyai luas permukaan yang lebih kecil (0,2 - 2m²) dari usus (40-50 m²) ⁽⁹⁾.

Lambung dibagi menjadi 4 daerah, yaitu fundus, badan, antrum dan pilorus (Gambar II. 4 dan II. 5). Fungsi utama fundus dan badan adalah menyimpan, sedang antrum mencampur dan menghaluskan. Fundus mengatur meningkatkan volume selama makan dengan merelaksasi serat otot fundus. Fundus juga mendesak isi lambung dengan tekanan konstan menuju lambung distal. Partikel berukuran antara 1-2 mm dapat dengan mudah melewati pilorus menuju usus kecil ⁽⁹⁾.



Gambar II.4. Anatomi lambung



Gambar II.5 Penampang dalam anatomi lambung, (a) diagram struktur lambung (b) permukaan mukosa lambung (c) diagram dinding lambung ⁽²⁾

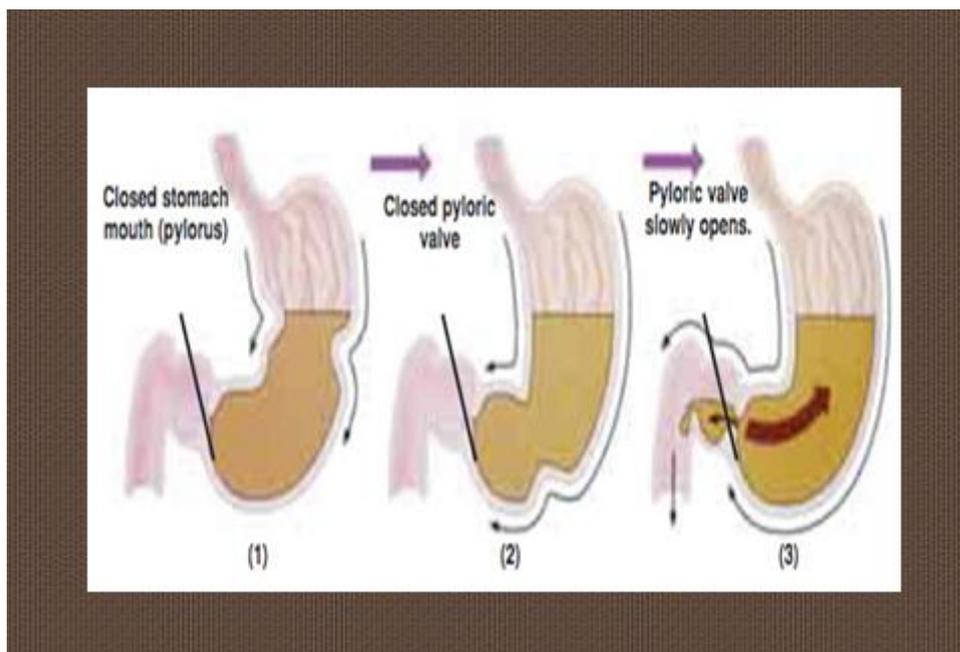
Sel epitel columnar sederhana berada dipermukaan mukosa sebelah dalam lambung. Badan lambung tersusun oleh sel mukosa, parietal dan sel peptik, dimana masing-masing sel fungsinya berbeda. Sel parietal mensekresi asam, sel peptik mensekresi prekursor untuk pepsin dan sel-sel mukosal mensekresi mukus dan bikarbonat. Semua ini melindungi lambung dari pencernaan, penghancuran oleh pepsin dan efek samping asam klorida. Tebal mukus bervariasi antara 50 - 450 μm (rata-rata 140 μm) yang berganti setiap 4-5 jam dan mempunyai efek lubrikasi pada *chyme* untuk bergerak bebas melalui sistem pencernaan ^(9,13).

Asam, pepsin, gastrin, mukus dan enzim lain disekresi oleh lambung, pada orang dewasa normal sekresi basal sampai 60 ml (sekitar 4 mmol ion hidrogen) setiap 4 jam, volume ini dapat meningkat sampai 200 ml dan 15-50 mmol ion hidrogen bila distimulasi. Histamin menstimulasi sekresi asam melalui reseptor H₂ yang berlokasi di mukosa lambung dan hormon gastrin menstimulasi asam lambung. Sekresi parietal murni adalah campuran HCl dan KCl. Pada kondisi lambung kosong pH lambung 1,5-2 dan pada kondisi lambung penuh 2-6. Kondisi pH lambung ini dapat berubah-ubah tergantung dari isi makanan, pH lambung dapat berubah mencapai 9 ^(1,3).

Volume lambung kosong berkisar antara 25-50 ml dan rata-rata makanan dan minuman yang dapat masuk setiap harinya sekitar 3-4 kg. Volume cairan lambung mempengaruhi pengosongan cairan lambung, semakin besar volume semakin cepat terjadi pengosongan. Pengosongan lambung dari volume kecil 100 ml atau lebih kecil diatur oleh siklus *Migration Myoelectric Complex* (MMC), sedang volume lebih besar 200 ml dikeluarkan dengan cepat setelah pemberian. Menurut

Weistbrodt dkk 50% dari sejumlah besar volume larutan air liur meninggalkan lambung \pm 8-12 menit. Cairan pada suhu tubuh akan meninggalkan lambung lebih cepat dari yang hangat/lebih dingin ^(1,3).

Kandungan lambung bergerak secara terkoordinasi oleh tiga lapisan otot, yaitu lapisan otot longitudinal yang paling luar, lapisan otot sirkular yang lebih dalam dan lapisan *oblique*. Pola pergerakan berbeda dalam kondisi puasa dan kondisi tidak puasa. Selama fase digestif, pergerakan menimbulkan pengosongan *chyme* dari lambung ke usus dengan konstan, pergerakan ini terjadi seperti gelombang ^(1,3).



Gambar II.6. Gerakan ritmik otot (peristaltik) lambung. (1) pergerakan peristaltik menuju pilorus, (2) Peristaltik dengan kekuatan terbesar sehingga terjadi proses pencampuran di dekat pylorus, (3) Pilorik membuka dan menutup seperti pompa.

Proses mekanik di lambung terjadi karena adanya gerakan peristaltik yang merupakan gelombang kontraksi mulai dari fundus bagian tengah menuju pilorus. Gerakan dimulai 5-10 menit setelah makanan masuk ke lambung dan terjadi sebanyak 4 - 6 gerakan setiap menit, kemudian mencapai pilorus dalam 20 detik. Pilorus terbuka dengan adanya aksi gelombang peristaltik. Mekanisme buka tutup pilorus merupakan fungsi pH cairan duodenum (pilorus hanya dapat membuka jika pH duodenum netral dan menutup jika pH kembali normal ^(1,13) .

Keasaman cairan lambung sangat bervariasi, pada lambung kosong pH nya mendekati 1 tetapi dengan adanya pengenceran dapat berada berkisar antara 0,5 sampai 3,5. Berbeda dengan usus pH lambung dapat berubah dari 0,5 sampai 9 sesuai dengan kandungan lambung. Pada keadaan patologik pH lambung rata-rata berbeda nyata, hasil penelitian A Hancy dan Monges H menggunakan “kapsul Heidelberg” ditunjukkan pada tabel 1^(1,13).

Tabel II.1. Hasil pengukuran pH Lambung rerata pada keadaan patologi

Subjek	pH rerata	Rentang pH	Jumlah kasus
Normal	1,9	0.5 - 5,0	45
Tukak usus	1,7	0.6 - 1,9	25
Tukak lambung	4,1	1,9 - 6,8	11
Gastritis	5	2,5 - 5,7	9

Derajat keasaman lambung tergantung pada perbandingan relatif getah alkali yang dikeluarkan kelenjar pilorus dan getah asam yang dikeluarkan kelenjar fundus. Cairan lambung yang dikeluarkan dengan pengaruh hormon adalah enzim (pepsin, katepsin, kimosin/rennin dan lipase), asam klorida (HCl), mukus, air, faktor intrinsik dan bifidogen^(1,13).

Enzim pepsin dikeluarkan dalam bentuk tidak aktif (pro-enzim) pepsinogen. Pepsinogen dengan adanya cairan lambung berubah menjadi menjadi bentuk aktif (pepsin) jika pH dibawah 6. Pepsin inilah yang mengawali metabolisme protein, sehingga dapat merusak zat peptidik atau protein seperti kapsul gelatin, oksitoksin, insulin dan lain-lain. Enzim katepsin merupakan suatu enzim proteolitik yang bekerja optimum pada pH 3,5. Enzim kimosin dapat mengendapkan susu dan lipase memetabolisme lemak ^(1,11,12,13).

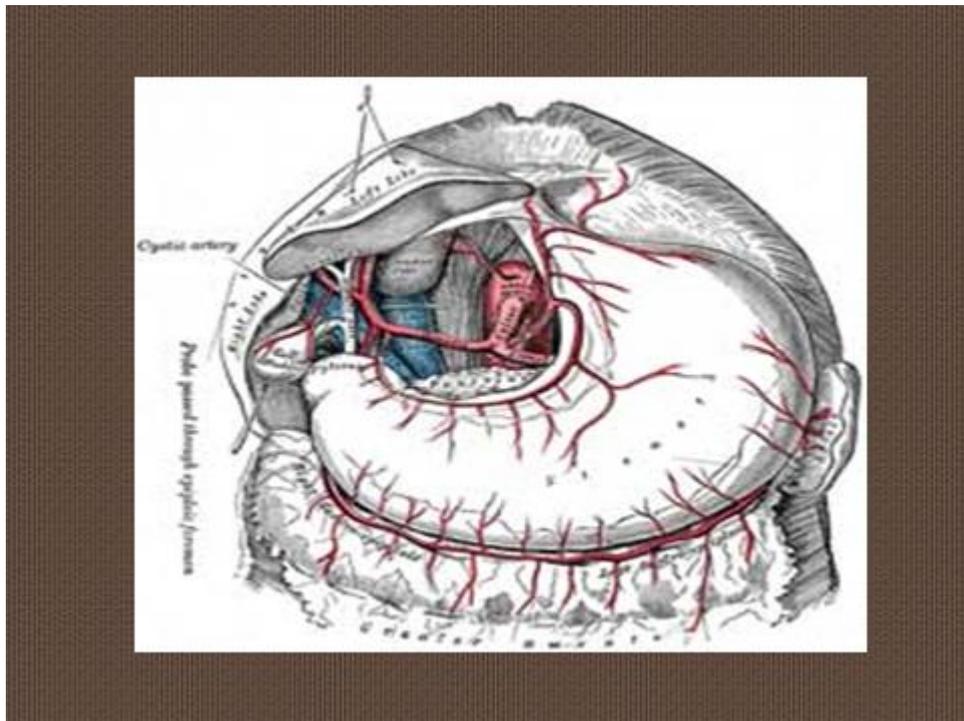
Sel parietal mengeluarkan getah kental ekivalen dengan HCl 0,5 N (maksimum HCl cairan lambung 145 mEq/l) yang selanjutnya diencerkan oleh getah lainnya sehingga pH cairan lambung mendekati satu. Obat yang bersifat asam lemah dapat diendapkan serta senyawa-senyawa tertentu dapat diendapkan dengan kondisi lambung yang asam. Keasaman cairan lambung ini merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses pelarutan, penyerapan dan ketersediaan hayati obat ^(1,11,12,13) ..

Mucus merupakan senyawa yang dikeluarkan oleh sel mukosa tertentu bersamaan dengan bikarbonat. Adanya rangsangan mekanik pada mukosa akan meningkatkan pembentukan mucus. Mucus berperan sebagai pendapar yang melindungi lambung terhadap kerja pepsin, 100 ml mucus dapat dinetralkan oleh 40 ml asam klorida. Mucus juga dapat membentuk kompleks dengan zat-zat tertentu karena mengandung asam glukoronat dan galaktosa. Mucus yang sangat kental ini melapisi mukosa dan kekentalannya berkurang jika pH meningkat diatas 5. Lambung selain mengandung getah utama juga mengandung air yang bergerak pasif dari sel menuju lumen lambung yang akan diserap kembali di usus halus^(1,11,12,13)..

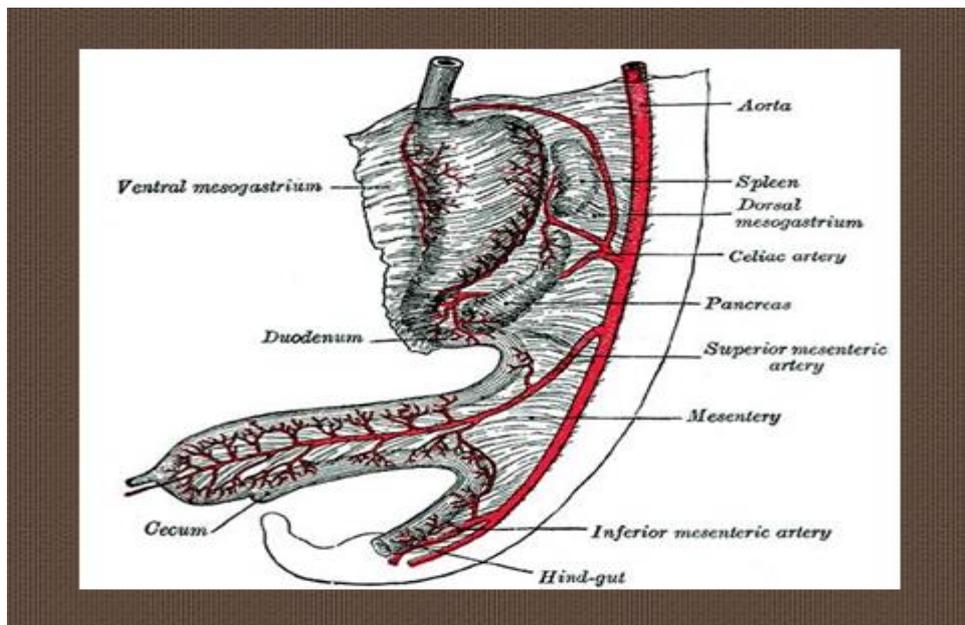
Faktor intrinsik di lambung disebabkan oleh mukoprotein termolabil yang dihasilkan sel utama. Vitamin B 12 dapat diabsorpsi jika membentuk kompleks dengan mukoprotein. Getah lambung juga mengandung bifidogen yang merupakan senyawa spesifik golongan darah, asam polisakarida (heparin) dan lain-lain. Lambung juga mengandung unsur-unsur mineral seperti Cl⁻ dari HCl (total 50-170 mEq/l), Natrium (10 -20 mEq/l), Kalium (5 – 10 mEq/l) dan Kalsium (1 mEq/l) (1,11,12,13)..

Pengosongan isi lambung terjadi dengan pembukaan pylorus. Pengosongan lambung dipengaruhi oleh viskositas, volume, dan keasaman lambung, juga oleh aktivitas osmotis, keadaan fisik, emosi, obat-obatan dan kerja. Menurut hasil penelitian Hancy A dan Monges H menggunakan “ kapsul Heidelberg”, obat yang ditelan dengan seteguk air berada di lambung selama 10 menit sampai 1,5 jam. Sejumlah cairan dan obat yang digunakan diluar jam makan akan segera diteruskan ke duodenum, makanan secara teratur berpindah dalam waktu relatif lama, rerata 1 – 4 jam. Pengosongan lambung ini diatur oleh saraf dan hormonal^(1,11,12,13)..

Persarafan pada lambung umumnya bersifat otonom dan simpatis. Suplai saraf parasimpatis untuk lambung dihantarkan ke dan dari abdomen melalui saraf vagus. Trunkus vagus mencabangkan ramus gastrik, pilorik, hepatic dan seliaka. Persarafan simpatis melalui saraf splanchnikus mayor dan ganglia seliakum. Serabut-serabut afferent simpatis menghambat pergerakan dan sekresi lambung. Pleksus auerbach dan submukosa (meissner) membentuk persarafan intrinsik dinding lambung dan mengkoordinasi aktivitas motorik dan sekresi mukosa lambung. Vaskularisasi lambung dapat dilihat pada Gambar II.7 dan II. 8^(1,11,12,13)..



Gambar II. 7 : vaskularisasi lambung



Gambar II.8. Irisan lateral vaskularisasi saluran cerna

Suplai darah dilambung berasal dari arteri seliaka. Debit darah ke lambung sekitar 250 ml/ menit. Dua cabang arteri yang mengikuti dua lekukan lambung. Sejalan dengan vena darah arteri menuju hati melalui vena porta, sehingga darah akan mengalir lambung. Oleh karena itu obat yang diabsorpsi di lambung akan menuju hati dan mengalami metabolisme (metabolisme lintas pertama lewat hati).

Ada empat fase pergerakan di lambung selama fase digestif, yaitu ^(9,13,15):

- a. Fase I (fase basal), pada fase ini tidak ada kontraksi/sekresi dan berlangsung selama 40-60 menit.
- b. Fase II (*preburst phase*), pada fase ini ada kontraksi yang irregular dan sekresi empedu. Selama fase ini tekanan meningkat sampai 5 - 40 mmHg dan berlangsung selama 20 - 40 menit.
- c. Fase III (*burst phase*), pada fase ini mukus tidak bermuatan, frekuensi dan amplitudo kontraksi maksimum dan berlangsung 4-6 menit. Selama fase ini tekanan naik secara substansial.
- d. Fase IV merupakan satu periode transisi yang pendek antara fase 3 dan fase 1 yang berlangsung 0 - 5 menit.

Aktifitas fase bergerak sepanjang esophagus, lambung, atrium, duodenum, jejunum, ileum dan cecum memerlukan waktu 2 jam untuk bergerak dari lambung ke *junction ileocecal*. Fase ini beraksi sebagai fase pembersih dan disebut *housekeeper wave*. Pada keadaan penuh hanya ada satu fase selama makanan ada dalam lambung yang terdiri dari kontraksi regular dan frekuensi, dimana pola mobilitas kontraksi tidak seperti pada fase III⁽⁹⁾.

Suatu hal yang sulit untuk mengontrol lingkungan dari suatu bentuk sediaan dalam saluran cerna adalah selama pencernaan. Adanya pola mobilitas pada waktu pemberian akan mempengaruhi penampilan bentuk sediaan oral. Lambung memperlakukan bentuk sediaan tablet dan kapsul sebagai bahan yang *ingestible* karena tidak mempunyai nilai kalori. Menurut Park dkk., tablet dikosongkan dari lambung tidak dipengaruhi oleh sifat fisik tablet, tapi dipengaruhi oleh ukuran partikel. Pada kondisi penuh lambung menangani partikel dari berbagai ukuran dengan cara yang berbeda. Menurut Wilson dkk., kasus unit besar yang tak terdesintegrasi, pengosongan lambung menjadi lebih dapat diprediksi jika diberikan setelah memakan makanan ringan. Berdasarkan hasil penelitian Fisher dkk., menunjukkan pellet dikosongkan dari lambung setengahnya ($T_{50\%}$) adalah 50-80 menit. Pada lambung penuh waktu pengosongan 188 menit, sedang menurut Davis dkk., pellet dikosongkan dari lambung dalam waktu 119-285 menit bila diberikan setelah makan makanan ringan dan berat^(9,13,14,15).

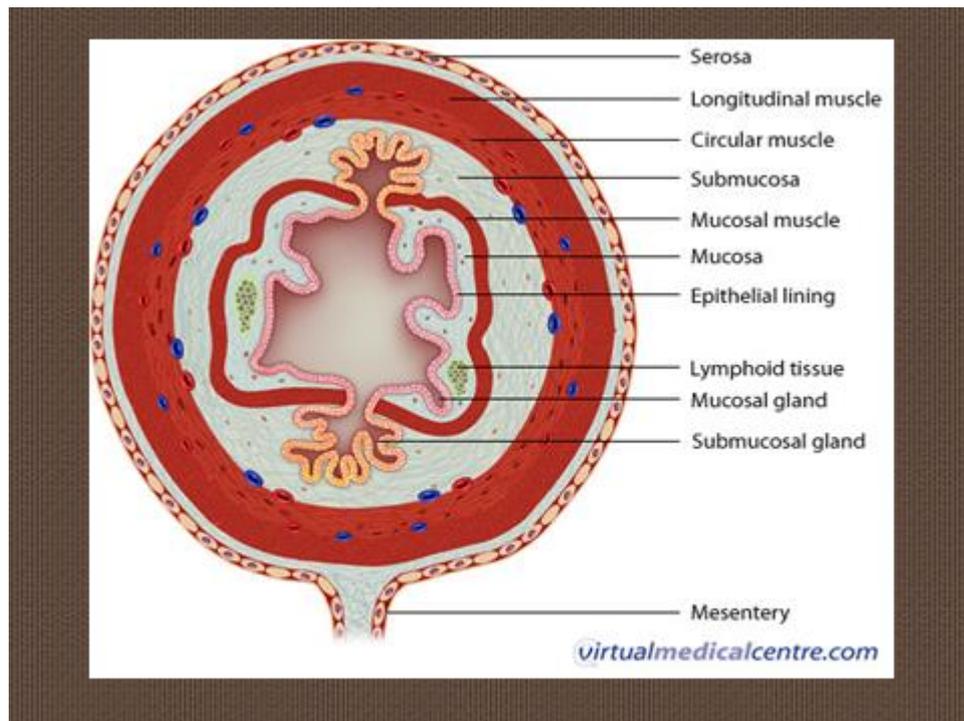
D. Anatomi Dan Fisiologi Usus halus

Obat /makanan dari lambung akan menuju ke usus halus, yang terdiri dari duodenum, jejunum dan ileum yang bebas bergerak. Diameter usus halus beragam antara 2-3 cm dan panjang keseluruhan usus halus antara 5 – 9 m. Panjang usus akan berkurang dengan adanya regangan otot yang melingkari peritoneum.

Duodenum relatif pendek (sekitar 12 jari) yang terdiri dari beberapa simpangan. Bagian pertama *juxtapilorus* yang sangat lebar dan terdiri dari *bulbus duodenalis*. Kedua *papilla vateri*, yaitu bagian mulut lebar, disini duktus

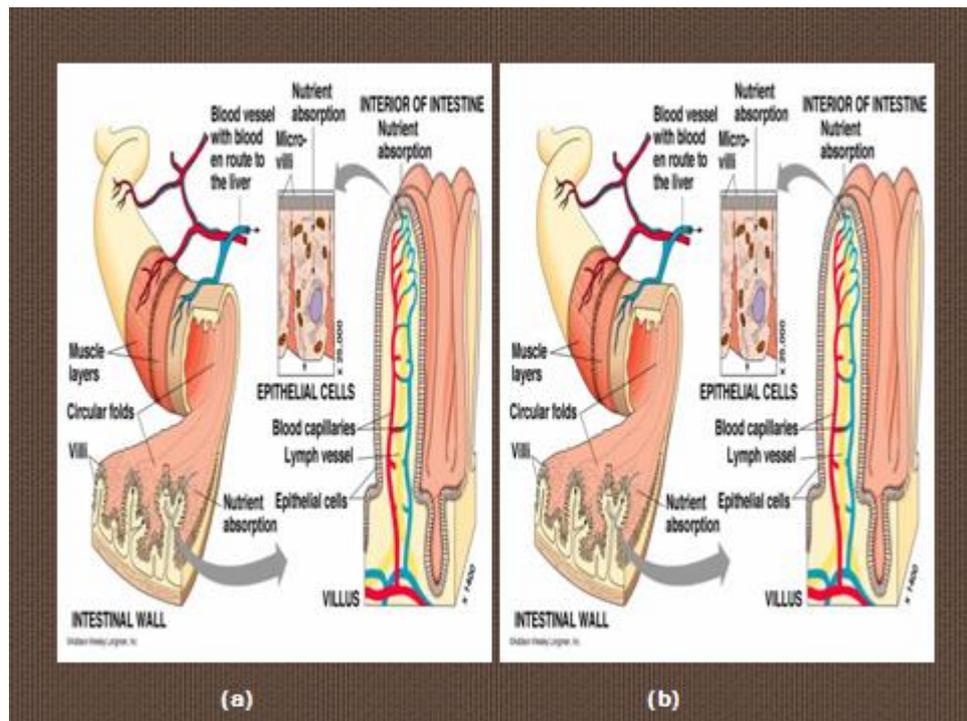
pancreaticus (wirsungi) keluar dari pankreas membawa getah pankreas. *Ductus choledochus* merupakan penghubung saluran empedu dari hati (*ductus hepaticus*) dan saluran kandung empedu (*ductus cysticus*) yang menyalurkan empedu ke saluran cerna. Lebih ke bawah lagi adalah papilla Vateri yang merupakan saluran kedua getah pankreas yaitu *ductus pancreaticus accessories (santorini)*. Jejunum dan ileum panjangnya sekitar 6 meter yang terbentuk atas 14 -15 lipatan. Bagian ini bentuknya pipih jika tidak berisi dan menjadi seperti tabung bila berisi makanan ^(1,2,3,4).

Usus halus secara histologi terdiri atas 5 lapisan melingkar seperti terlihat pada Gambar 9 . Lapisan otot (muskulus) dan lapisan mukosa (lender). Lapisan yang paling dalam lapisan mukosa yang sangat berperan pada absorpsi obat. Mukosa usus halus berbentuk lipatan-lipatan yang disebut *valvula conniventes*. Bagian ini penuh dengan vili yang tingginya sekitar 0,75 – 1 mm dan selalu bergerak. Luas permukaan mukosa menjadi besar dengan adanya vili–vili ini, yaitu sekitar 40-50 m². Luas permukaan usus halus menurut Wilson T.H. adalah 3300 cm², adanya *valvula coneventes* meningkatkan luas permukaan menjadi 3 kalinya dan dengan adanya vili menjadi 10 kali. Adanya mikro vili (Gambar II. 9) yang menyerupai sikat berbulu halus menambah luas permukaan menjadi 20 kalilipat, sehingga secara keseluruhan luas permukaan yang dapat berperan dalam absorpsi menjadi 600 kali luas permukaan dasarnya. Menurut pendapat Gordon adanya *valvula coneventes* dan bulu-bulu memperluas permukaan usus menjadi 10 kali. Karena adanya perbedaan pendapat inilah maka biasanya dibandingkannya dengan luas lambung ^(1,2,3,4,9).



Gambar II.9. Irisan melintang saluran cerna

Usus halus selain berfungsi untuk mencerna makanan (jejunum bagian pertama) karena mengeluarkan enzim juga berfungsi untuk absorpsi (jejunum bagian kedua dan ileum). Sel *enterocyte* berbentuk silinder, ramping, dan pilar-pilarnya tersusun seperti lempeng (Gambar II.10). Dua jenis sel yang menghasilkan getah, yaitu sel goblet menghasilkan mucus untuk melindungi mukosa dari getah lambung dan enzim proteolitik dan sel *enterochromaffine* yang menghasilkan serotonin untuk motilitas usus. Kelenjar tubulus Lieberkuhn (sel Paneth yang dipenuhi granula proenzim) terdapat diantara vili-vili yang berfungsi sebagai penghasil getah. Proses penggetahan di usus bersumber pada pankreas, kantong empedu dan usus ^(1,2,3,4,9).



Gambar II.10. Gambar usus yang dipotong (a), vili dan mikrovili (b)

Getah eksokrin pankreas dari *acini secretoris* disalurkan ke bagian kedua duodenum. Cairan kental getah pancreas ini mengandung musin dan bikarbonat (80 - 120 mEq/l) sehingga pHnya sekitar 8 – 9. Getah pancreas hanya dikeluarkan jika ada makanan masuk ke mulut (reflex neorogenik) dan terjadi kontak dengan getah kimus (*chime acid*) dari lambung, sehingga pH menjadi 5 – 6 dalam duodenum bagian pertama jejunum. Pengeluaran getah kimus dikendalikan oleh aksi hormon sekretin dan pankreosimin. Getah pancreas dikeluarkan sebanyak 500 – 1000 ml/24 jam yang mengandung enzim proteolitik dalam bentuk tidak aktif yang menjadi aktif dengan adanya enzim di cairan usus. Enzim aktif yang terdapat di usus adalah amylase, lipase, kolesterol esterase, enzim proteolitik, tripsin, kimotripsin, karboksi peptidase, ribonuklease dan deoksinuklease (1,2,3,4,9).

Amilase berfungsi memutuskan ikatan amilum 1-4 glukosidik menghasilkan molekul maltose. Amilase bekerja optimum pada pH 7 dan stabil pada pH 4 – 11. Enzim ini lebih aktif dari ptyalin dan aktifitasnya lebih kecil pada amilum mentah (1,2,3,4,9).

Lipase berfungsi menghidrolisis trigliserida dari asam lemak pada pH antara 7-9 dan pH optimumnya sekitar 8 (pH daerah Ileum). Asam lemak rantai pendek (C4-10) dihidrolisis sempurna, sedang pada asam lemak dengan rantai lebih panjang hanya sebagian. Lipase pankreatik tidak dapat bereaksi pada duodenum yang sangat asam dan tidak bereaksi sempurna pada semua bahan yang ada di usus halus. Lipase ini diaktifkan oleh garam empedu dengan cara pengaktifan spesifik dan pengemulsian gliserida (1,2,3,4,9).

Reaksi hidrolisis bahan berlemak terjadi di usus halus dengan bantuan kolesterol esterase, enzim proteolitik, tripsin, kimotripsin, karboksi peptidase. Kolesterol diesterifikasi oleh kolesterolesterase agar dapat diabsorpsi. Enzim proteolitik, tripsin, kimotripsin, karboksi peptidase dari bentuk proenzim yang inaktif akan diaktifkan dengan pemutusan rantai polipeptida di duodenum dari tripsinogen menjadi tripsin, kimotripsinogen menjadi kimotripsin dan prokarboksipeptidase menjadi karboksipeptidase. Enzim-enzim tersebut akan bekerja optimum pada pH antara 7 dan 9. Tripsin akan memutuskan ikatan peptide dari karboksil yang ada pada asam amino basa (lisin dan arginin), sedang ikatan karboksil pada tiroksin dan fenilalanin diputus oleh kimotripsin. Karboksi-peptidase (suatu eksopeptidase memperpendek rantai ikatan yang mengandung karboksil bebas. Adapun asam

nukleat akan menjadi nukleotida dengan adanya enzim ribonuklease dan deoksiribonuklease ^(1,2,3,4,9).

Getah empedu berupa cairan kuning, berlendir, kental dengan pH 6 dan berada pada kantung empedu diantara waktu makan, ketika berada di duodenum pHnya menjadi 7 -7,5. Getah tersebut dikeluarkan secara berkelanjutan setiap 30 menit selama 2-3 jam sampai 5 jam setelah makan. Pengeluaran getah diatur oleh persyarafan dan hormonal (*hormone cholecystochinin*) ketika terjadi kontak antara lemak dan ekstrak daging pada duodenum. Getah empedu terdiri dari musin, garam empedu, pigmen empedu (bilirubin yang mewarnai empedu), serta asam lemak kolesterol dan lesitina yang teremulsi oleh garam empedu ^(1,2,3,4,9).

Garam empedu merupakan turunan asam kolat terkonyugasi dengan taurin (asam taikolat) atau dengan glisin (asam glokolat) sangat penting dalam proses absorpsi. Garam empedu ini dapat menurunkan tegangan permukaan cairan sekitarnya dan membentuk emulsi, karena memiliki gugus hidrofil dan lipofil. Sifat inilah yang memungkinkan kontak lebih lama antara enzim dan substrat hidrofob, sehingga dapat meningkatkan aksi lipase, tripsin dan amylase. Getah empedu juga diperlukan pada absorpsi vitamin yang tidak larut lemak seperti vitamin A, D, dan K ^(1,2,3,4,9).

Getah usus dikeluarkan setiap harinya sekitar satu liter dan jumlahnya berkurang saat berpuasa. Pengeluarannya dikendalikan oleh rangsangan mekanik, persyarafan dan hormon. Ketika makan penggetahan dirangsang oleh adanya absorpsi makanan. Getah usus ini mengandung klor, bikarbonat, musin, enzim

enterokinase yang aktif, serta proenzim proteolitik dari pankreas dan amylase (1,2,3,4,9).

Bagian pertama duodenum ditemukan *vavula coniventes* dan jonjot usus (*vili intestinalis*), kelenjar Brunner yang mengeluarkan cairan berlendir karena mengandung banyak musin. Cairan usus juga mengandung bikarbonat yang dapat berfungsi sebagai dapar sehingga pH usus alkalis (pH 8). Bikarbonat akan menetralkan kimus yang berasal dari lambung sehingga mukosa duodenum terlindung.

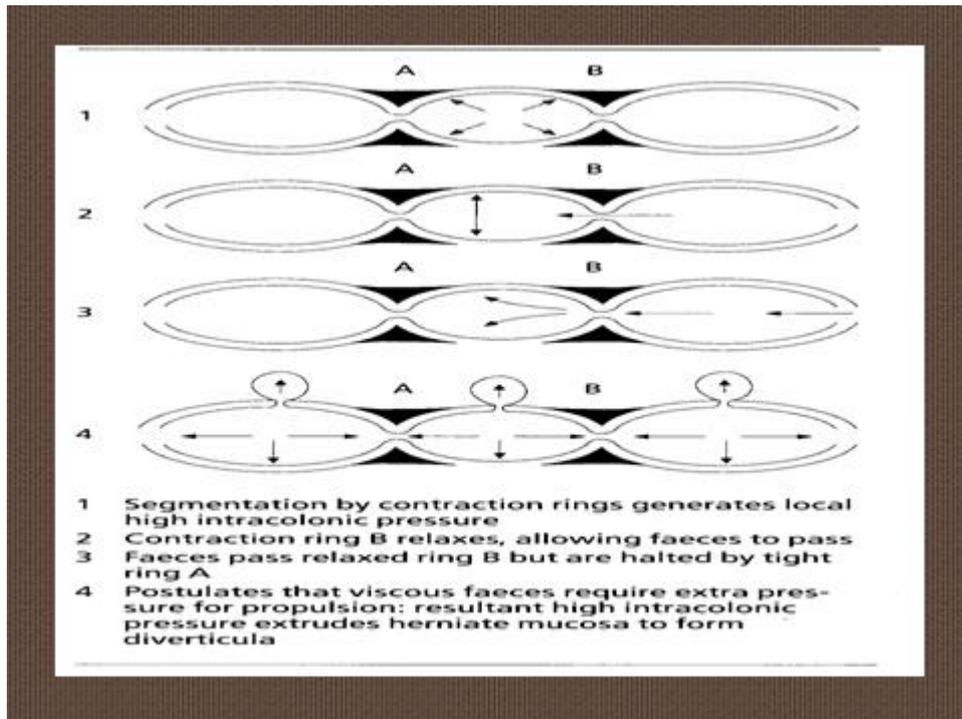
Pada bagian akhir duodenum, jejunum dan ileum kelenjar Lieberkuhn mengeluarkan cairan kental. Bagian atas papilla vateri lebih bersifat asam sedang bagian bawah netral sampai alkalis. Kemampuan mencerna getah usus lebih lemah dibandingkan dari enzim yang dihasilkan mukosa. Enzim tersebut adalah erepsine, nuclease dan nukleotidase, serta yang menghidrolisa gula seperti invertase/sakharose, maltase dan lactose. Erepsin merupakan gabungan peptidase yang menyempurnakan metabolisme protein, sedang nuclease dan nukleotidase yang memecah dislokasi asam nukleat berinti purin dan pirimidin. Adapun invertase menghidrolisis sakarosa, maltase menghidrolisis maltose dan laktose menghidrolisis laktosa (1,2,3,4,9).

Setiap bagian usus memiliki kondisi keasaman yang berbeda, getah pencernaan yang masuk ke usus halus bersifat agak asam yang di sekitar duodenum sekitar 4 – 6. Secara bertahap cairan dinetralkan sehingga ketika mencapai ileum menjadi agak basa yaitu antara 7,5 sampai 8. Isi usus halus berupa pasta lunak di bagian superior dan agak cair di bagian inferior, sehingga absorpsi lebih baik karena

cairan dapat berkontak dengan dinding lebih baik. Tegangan permukaan dalam usus halus diturunkan oleh adanya garam-garam empedu dan adanya gas dalam usus sangat diperlukan untuk proses pencernaan dan perpindahan. Gas yang terdapat pada usus halus adalah oksigen, nitrogen, karbonat dan hydrogen disulfide ^(1,2,3,4,9).

Semua bagian usus kecuali bulbus bergerak sangat aktif, gerakan usus dikenal dengan gerak peristaltik. Gerakan di usus disebabkan karena adanya gerakan otot yang berupa serabut longitudinal (memanjang), sirkular (melingkar) dan otot sub-mukosa yang sangat kendur sehingga terjadi proses pengkerutan dan pendorongan yang berupa gelombang peristaltik. Fenomena gelombang peristaltik ini terdiri dari gerakan segmentasi, gerakan peristaltik dan gerakan penduler ^(1,2,3,4,9).

Gerakan segmentasi berupa serangkaian kontraksi yang disebabkan karena bercampurnya getah cerna. Gerak ini mengakibatkan meningkatnya kontak dengan jonjot usus yang mengakibatkan terjadinya absorpsi yang mendorong darah dan getah bening dari pembuluh darah usus menuju hati dan darah. Gambar II.11 memperlihatkan gerakan segmentasi usus halus.



Gambar II. 11. Gerakan segmentasi usus halus

Gerakan peristaltik terjadi karena volume makanan yang meningkat sehingga mengakibatkan terjadi regangan usus. Gerakan ini berupa pengkerutan yang terjadi beberapa menit . Gerakan anti peristaltik juga terkadang terjadi jika sejumlah isi duodenum kembali ke dalam lambung^(1,2,3,4,9).

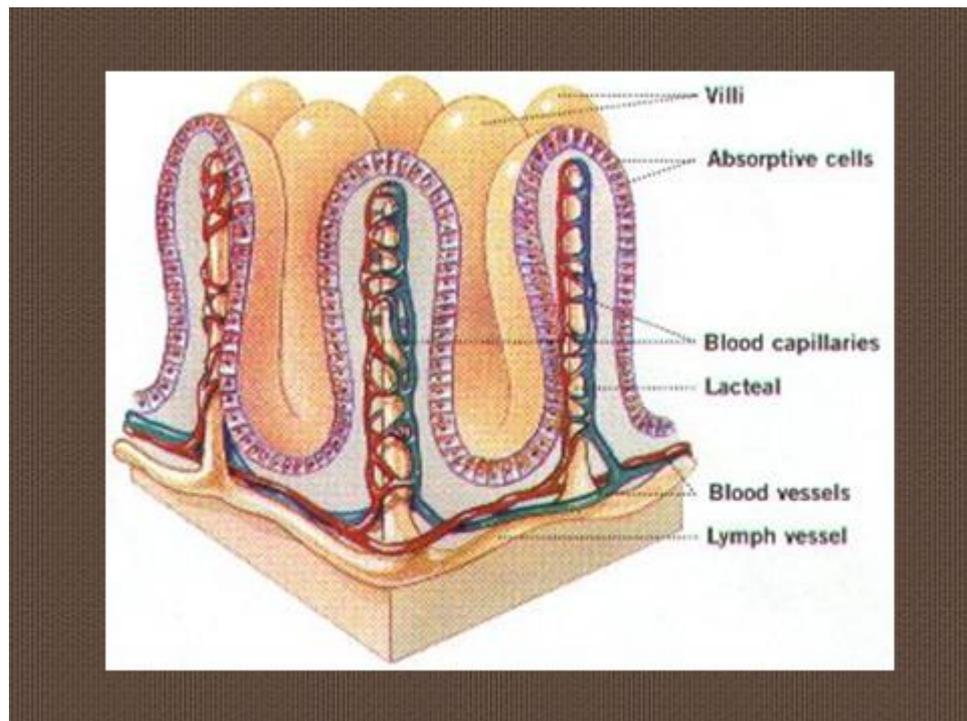
Gerakan pendikular terjadi pada lengkung usus menyebar keseluruhan dinding usus dan menghomogenkan semua isi usus. Gelang usus (*sphincter ileocaecal*) terbuka jika datang sebuah gelombang peristaltik yang setiap gerakan melewati 2 ml isi usus. Gerakan perlahan ini disebabkan karena adanya hambatan bagian akhir ileum sehingga memungkinkan terjadinya absorpsi di daerah tersebut^(1,2,3,4,9).

Pada siang hari diluar waktu makan orang yang makanannya normal gerakan segmentasi, gerakan peristaltic dan gerakan penduler ini akan mengatur kecepatan perpindahan isi usus, dan gerakan ini akan dipercepat jika ada rangsangan mekanik peristaltik. Kecepatan gerakan menjadi lambat pada pagi hari saat berpuasa sehingga mempengaruhi proses pelepasan zat aktif dari sediaan tahan asam yang diminum sebelum buka puasa. Sebaliknya jika perpindahan cepat penyerapan kembali suatu zat aktif yang sukar larut atau yang diserap melalui transport aktif sangat kecil, seperti riboflavin, zat besi, griseofulvin, tetrasiklin dan penisilin (1,2,3,4,9).

Waktu transit dalam usus tergantung dari jenis makanan subjek yang diteliti, waktu transit di duodenum sekitar 5- 15 menit, di jejunum 2 – 3,5 jam dan di ileum 3 – 6 jam. Perbedaan waktu transit di usus ini tergantung dari metode penelitian yang digunakan. Hasil penelitian Samson Wrigh pada tahun 1973 menunjukkan bahwa waktu transit mulai dari pilorus duodenum, jejunum sampai ileum sekitar 3,5 jam dengan stagnasi satu jam di *sphincter ileocaecal*, sedang menurut Poilleux M. dan Pilleux F waktu transit di pylorus duodenum 10 – 15 menit mulai jejunum sampai ileum mengalami perlambatan dan usus halus dikosongkan setelah 6 – 9 jam dengan stagnasi di *sphincter ileocaecal*. Hasil penelitian Lense M (1975) menunjukkan bahwa waktu transit di pillorus duodenum 5 menit, jejunum 2 jam dan di ileum 3 – 6 jam (1,2,3,4,9,12,14,15).

Usus halus mendapat aliran darah dari pembuluh nadi (arteri) yang berasal dari ketiga cabang aorta abdominal dan kolateral, sedang pembuluh balik (vena) berada pada lintasan yang hampir sama dengan arteri. Arteri di saluran cerna

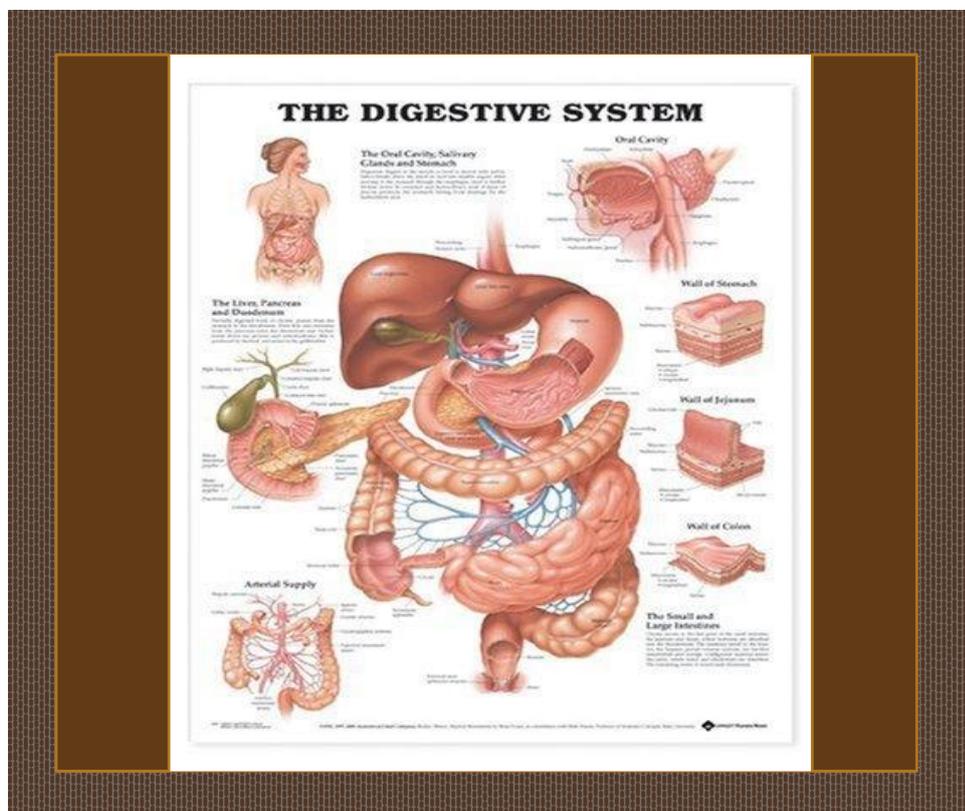
tersusun seperti anyaman yang sejajar dengan dinding usus seperti terlihat pada Gambar II.12 dan II.10 (1,2,3,4,9,12,14,15).



Gambar II.12. Vaskularisasi darah dan getah bening di vili usus

Pembuluh darah yang pendek keluar saling berhubungan satu sama lainnya dibawah mukosa. Kapiler yang keluar dari jonjot-jonjot usus saling berhubungan kemudian keluar berupa pembuluh pendek yang menyebar dalam atap pembuluh halus. Pembuluh tersebut menuju vena ileaca dan vena jejunalis, kemudian bersatu dengan vena mesentrica superior menuju vena porta (Gambar II. 13).

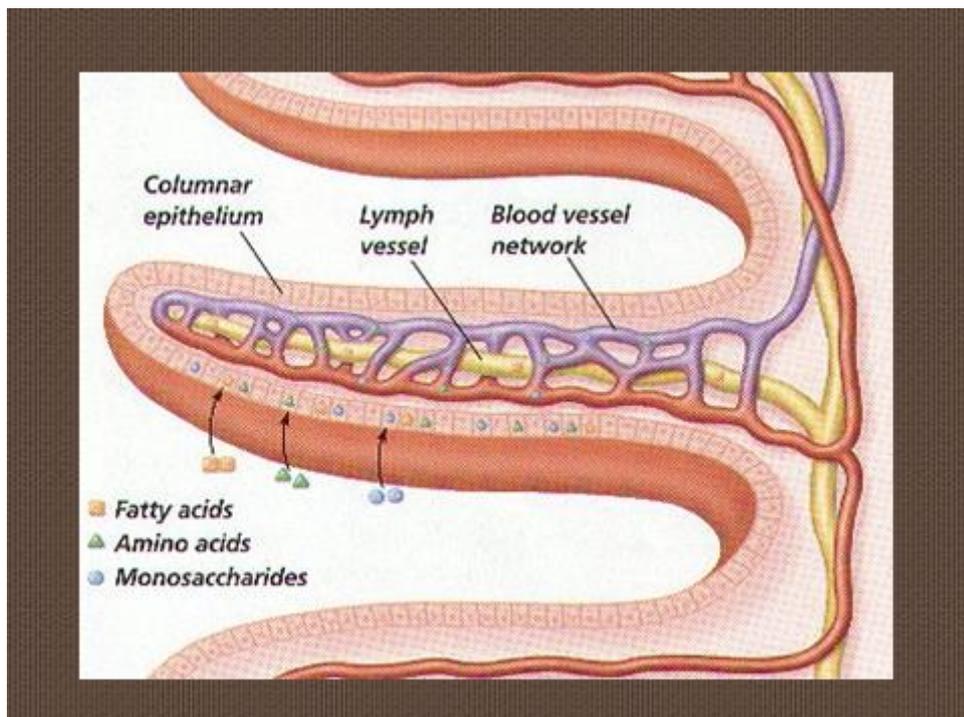
Semua darah vena yang mengalir dari usus mengumpul di vena porta dan menuju ke hati. Jumlah aliran darah pada usus halus sekitar 900 ml/menit, dan pada saat puasa serta pada penggunaan vasokonstriktor aliran darah menjadi lambat, dan jika terjadi pengurangan jumlah aliran darah maka jumlah absorpsi akan berkurang. Hal ini terjadi karena adanya perubahan konsentrasi di kedua sisi membran biologis yang akhirnya terjadi hambatan terhadap transport aktif karena kandungan oksigen berkurang.



Gambar II.13. Vaskularisasi darah dari lambung dan usus ke hati

Ada dua jaringan pembuluh getah bening, yaitu di sub-mukosa dan sub-serosa. Pembuluh mukosa tersebut mengalir dari usus halus dalam ganglion satelit dari arteria mesentericae, bergabung dengan cisterna Pecquet dan ductus thoracicus

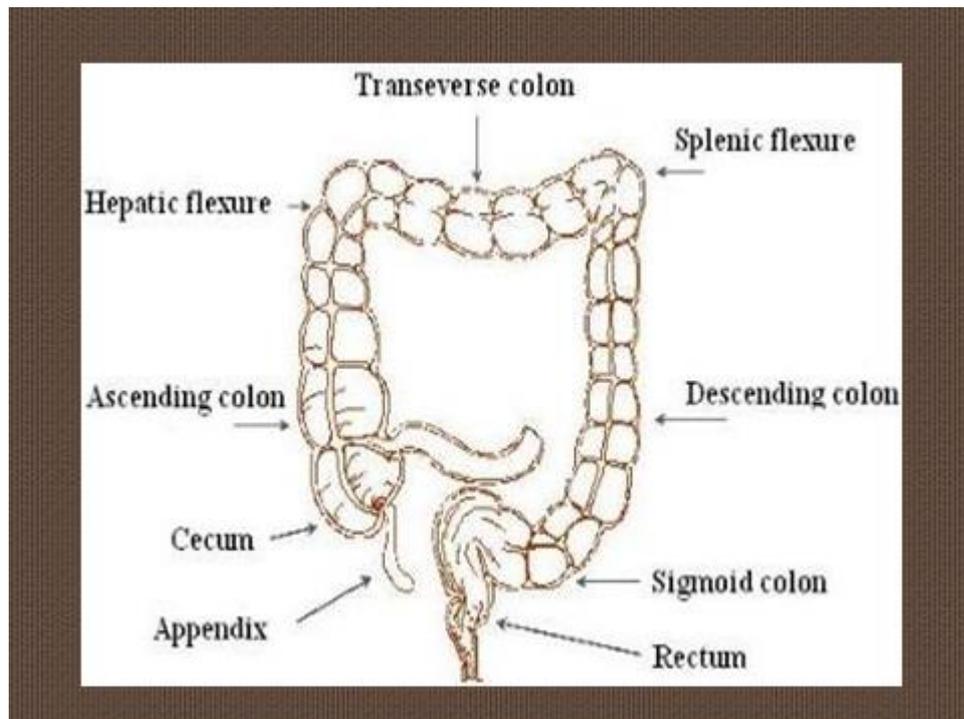
menuju vena subclavia sinistra selanjutnya ke vena cava superior (Gambar II.14). Gerakan jonjot-jonjot usus mencerminkan kandungan pembuluh getah bening menuju kanal yang menyatu. Usus halus sangat berperan pada proses absorpsi, karena adanya jonjot-jonjot di usus yang memiliki luas permukaan vena *caliper dan chylifere* ^(1,2,3,4).



Gambar II.14 vaskularisasi getah bening

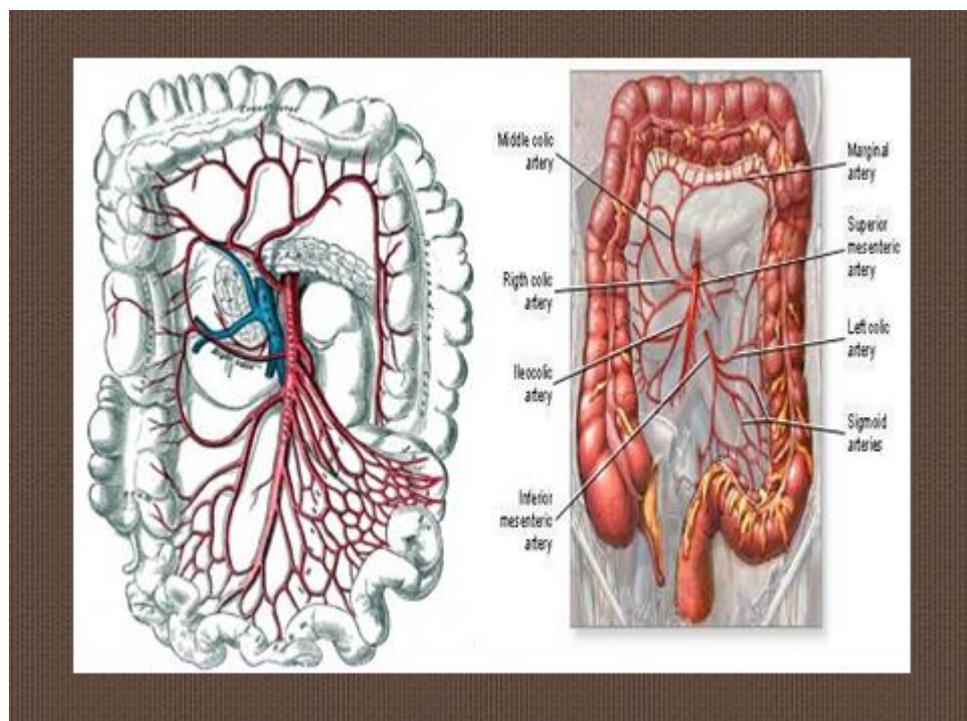
E. Anatomi Fisiologi Usus Besar

Valvula ileocaecal atau valvula Bauchin adalah pemisah antara usus besar (kolon) dengan ileum. Usus besar panjangnya 1,4 – 1,8 m dengan diameter kearah distal yang semakin membesar. Bagian usus besar yang menaik(colon acendens) panjangnya 15 cm mulai dari caecum dengan diameter 6 cm, bagian yang membesar dan usus buntu. Bagian melintang (transversum) panjangnya 50 cm dengan diameter 4 – 5 cm, bagian ini mulai dari sudut hepatic (flexura hepatica) menuju limpa (lien) yang sebagiannya menempel di lambung. Colon ileocaecal menuju colon pevinial/sigmoida. Anatomi usus besar dapat dilihat pada Gambar II.15 dan II.16 (1,2,3,4).



Gambar II.15 Anatomi usus besar

Usus besar merupakan organ tempat terjadinya absorpsi air, serta tempat penampung dan pengeluaran feses. Usus besar terdiri dari lapisan serabut longitudinal/sirkuler dan mukosa yang kaya dengan limfoid tebal dan berlipat, tetapi tidak memiliki valvula conniventes dan villi. Pada usus besar terdapat sel-sel pipih bergaris, sejumlah sel goblet (penghasil mucus) dan glandula Lieberkuhn (1,2,3,4).



Gambar II.16 : Vaskularisasi Usus besar

Pada usus besar penggetahan sangat lemah, pengeluaran enzim terjadi secara mekanik dan proses pencernaan oleh enzim hampir tidak ada serta tidak ditemukan lagi cairan empedu. Getah di usus besar merupakan cairan jernih yang sangat kental dengan konsentrasi mukus yang tinggi. Penyerapan kembali air di usus besar mengakibatkan terjadinya pengentalan isi usus sehingga feses di kolon sigmoid menyerupai pasta (1,2,3,4).

Pada bagian caecum (bagian akhir ileum) pHnya sekitar 7,5 – 8, dan hidup flora mikroba. Clostridium tertentu menghasilkan selulase yang dapat menguraikan lapisan selulosa dengan sangat aktif. Pada proses fermentasi tersebut dihasilkan karbohidrat yang mengkatalisir pelepasan asam formiat, asetat, laktat, propionate dan butirrat. Adanya penurunan pH di usus besar bagian awal diiringi peningkatan berkembangnya flora pembusuk yang menghasilkan amoniak dan basa amina ^(1,2,3,4).

Isi usus dapat bergerak karena adanya gerakan peristaltik dan anti peristaltik caecum dan usus besar sebelah kanan. Kontraksi usus besar diiringi dengan kontraksi segmen sehingga mengalirkan isi usus. Colon transversum dikosongkan 2 - 3 kali setiap hari kedalam kolon descendens. Gerakan peristaltik ini dikontrol oleh saraf sedang segmentasi dikontrol oleh kimus. Menurut Bonfils perpindahan isi usus besar sebelah kanan berlangsung selama 6 – 9 jam dan jika terjadi stagnasi kembali berhenti selama 6 - 10 jam ^(1,2,3,4).

Usus besar dialiri oleh arteria mesentricum superior dan inferior, serta pembuluh nadi vena mesentricum superior (dari caecum dan usus sebelah kanan) dan inferior (dari sigmoid). Rangkaian pembuluh getah bening yang mengalir usus besar adalah sub-mukosa dan sub serosa. Jaringan ini dikeluarkan oleh coeliaca sub-mukosa ^(1,2,3,4).

F. Rangkuman

1. Perjalanan obat dalam tubuh yang diberikan peroral melalui dua fasa, yaitu fase predisposisi yang meliputi proses penghancuran, pelarutan dan absorpsi, serta fase disposisi yang meliputi distribusi, metabolisme dan ekskresi.
2. Ketersediaan hayati obat sangat dipengaruhi oleh faktor obat, proses dan tempat terjadinya absorpsi dan sirkulasi darah. Efektivitas sediaan obat pelepasan diperlambat dibatasi oleh kondisi fisiologis saluran cerna, antara lain waktu pengosongan lambung, waktu transit di saluran cerna dan waktu tinggal sediaan di usus bagian atas. Umumnya faktor ini tidak dapat dikontrol sehingga sekalipun pelepasan obat diperlambat, efikasi obat akan rendah, karena walaupun pelepasan obat diperlambat, obat tidak diabsorpsi karena sudah tidak berada dilokasi absorpsi.
3. Lambung merupakan salah satu bagian sistem pencernaan, terletak di bawah diafragma. Fungsi utama lambung adalah menyimpan makanan sementara, mencerna dan mengeluarkannya secara perlahan ke dalam usus. Absorpsi di lambung relatif kecil karena mempunyai luas permukaan yang lebih kecil ($0,2 - 2 \text{ m}^2$) dari usus ($40-50 \text{ m}^2$). Keasaman cairan lambung sangat bervariasi, pada lambung kosong PH nya mendekati 1 tetapi dengan adanya pengenceran dapat berada berkisar antara 0,5 sampai 3,5. Persarafan pada lambung umumnya bersifat otonom dan simpatis.
4. Lambung dibagi menjadi 4 daerah, yaitu fundus, badan, antrum dan pylorus. Proses mekanik terjadi karena adanya gerakan peristaltik yang merupakan gelombang kontraksi mulai dari fundus bagian tengah menuju pilorus. Gerakan

dimulai 5-10 menit setelah makanan masuk ke lambung dan terjadi sebanyak 4 - 6 gerakan setiap menit, kemudian mencapai pylorus dalam 20 detik.

5. Ada empat fase pergerakan di lambung selama fase digestif, yaitu : Fase I (fase basal), pada fase ini tidak ada kontraksi/sekresi dan berlangsung selama 40-60 menit. Fase II (*preburst phase*), pada fase ini ada kontraksi yang irregular dan sekresi empedu. Selama fase ini tekanan meningkat sampai 5-40 mmHg dan berlangsung selama 20-40 menit. Fase III (*burst phase*), pada fase ini mukus tidak bermuatan, frekuensi dan amplitudo kontraksi maksimum dan berlangsung 4-6 menit. Selama fase ini tekanan naik secara substansial. Fase IV merupakan satu periode transisi yang pendek antara fase 3 dan fase 1 yang berlangsung 0-5 menit.
6. Usus halus, yang terdiri dari duodenum, jejunum dan ileum yang bebas bergerak seperti terlihat pada Gambar 1. Diameter usus halus beragam antara 2-3 cm dan panjang keseluruhan usus halus antara 5 – 9 m. Panjang usus akan berkurang dengan adanya regangan otot yang melingkari peritoneum. Usus halus selain berfungsi untuk mencerna makanan (jejunum bagian pertama) karena mengeluarkan enzim juga berfungsi untuk absorpsi (jejunum bagian kedua dan ileum). Setiap bagian usus memiliki kondisi keasaman yang berbeda, getah pencernaan yang masuk ke usus halus bersifat agak asam yang di sekitar duodenum sekitar 4 – 6. Secara bertahap cairan dinetralkan sehingga ketika mencapai ileum menjadi. Agak basa yaitu antara 7,5 sampai 8. Waktu transit dalam usus tergantung dari jenis makanan subjek yang diteliti, waktu transit di duodenum sekitar 5-15 menit, di jejunum 2 – 3,5 jam dan di ileum 3 – 6 jam.

7. Valvula ileocaecal atau valvula Bauhin adalah pemisah antara usus besar (kolon) dengan ileum. Usus besar panjangnya 1,4 – 1,8 m dengan diameter kearah distal yang semakin membesar. Bagian usus besar yang menaik (colon ascendens) panjangnya 15 cm mulai dari caecum dengan diameter 6 cm, bagian yang membesar dan usus buntu. Usus besar merupakan organ tempat terjadinya absorpsi air, serta tempat penampungan dan pengeluaran feses

G. Daftar Pustaka

1. Cotran, Kumar. Robbin Pathologic Basis of Disease. Collin 6th ed. WB.Saunders Co.1999.
2. Martini 5th. Ed. Fundamentals of Anatomy & Physiology. Prentice Hall.2011.
3. Moore. Dalley 4th ed. Clinically Oriented Anatomy. Lippencott Williams & Wilkins 1999.
4. <http://www.virtualmedicalcentre.com/anatomy.asp?sid=7#C2> 31/12/2010
5. Influence of Drug Release Properties of Conventional Solid Dosage Forms on the Systemic Exposure of Highly Soluble Drugs.
6. Lawrence X. Yu, Christopher D. Ellison, Dale P. Conner, Larry J. Lesko, and Ajaz S. Hussain. US Food and Drug Administration, Office of Pharmaceutical Sciences, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.
7. Elena Losi, Ruggero Bettini, Patrizia Santi, Fabio Sonvico, Gaia Colombo, Kristine Lofthus, Paolo Colombo, Nicholas A. Peppas .*Journal of Controlled Release, Volume 111, Issues 1-2, 10 March 2006, Pages 212-218.*
8. PubMed related articles. Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: the effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. *Eur J Pharm Sci. 2007 Feb; 30(2):155-66. Epub 2006 Nov 11.*
9. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention, *Pharm. Res.*, 14 (6), (1997), 815-819.

10. Longier MA, Ch'ng HS, dan Robinson JR. Bioadhesive Polymer as Platforms for Controlled Drug Delivery III : Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer , *J. Pharm. Sci.*, 74 (4), (1985), 406-411.
11. Kröwezyński L, diterjemahkan oleh Brożyna PD. Extended-Release Dosage Forms, dalam *Extended-Release Dosage Forms*, Chapter 1, CRC Press, Inc., Florida, 1987, 1-20.
12. Venkatraman S, Davar N, Chester A, dan Klener L. An Overview of Controlled Release Systems, dalam *Hand Book of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Bab 22, Wilse, L.D., Editor, Marcel Dekker, Inc., New York, 2000, 431-463.
13. Ahuja A, Khar RK, and Ali J, Mucoadhesive Drug Delivery System, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 ,(5), (1997), 489-515.
14. Dortunc B, özer L, dan Uyanik N. Development and Invitro Evaluation of a Buccoadhesive Pindolol Tablet Formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24 (3), (1998), 281-288.
15. Lee JW, Park JH, dan Robinson JR. Bioadhesive-based Dosage Forms : The next Generation , *J. Pharm. Sci* , 89 (7), (2000), 850-866.

BAB III

SISTEM PENGHANTARAN OBAT



BAB III

SISTEM PENGHANTARAN OBAT

A. Pendahuluan

Seiring dengan semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, di dunia farmasi pun tidak ketinggalan. Semakin hari semakin banyak jenis dan ragam penyakit dan perkembangan pengobatan pun terus dikembangkan. Untuk mendapatkan obat baru diperlukan biaya yang tidak sedikit dan waktu yang cukup lama. Akan tetapi upaya untuk mengobati penyakit tidaklah harus dengan menggunakan obat yang baru saja, salah satunya dengan cara memodifikasi obat yang sudah ataupun bentuk sediaannya.

Berbagai macam turunan obat telah dibuat untuk meningkatkan efektifitas obat. Ada yang dibuat dalam bentuk garamnya, dan tidak sedikit juga yang dibuat dalam bentuk kompleksnya. Selain memodifikasi senyawa obat upaya yang banyak dilakukan adalah memodifikasi bentuk sediaan dan cara penghantaran obat. Berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi.

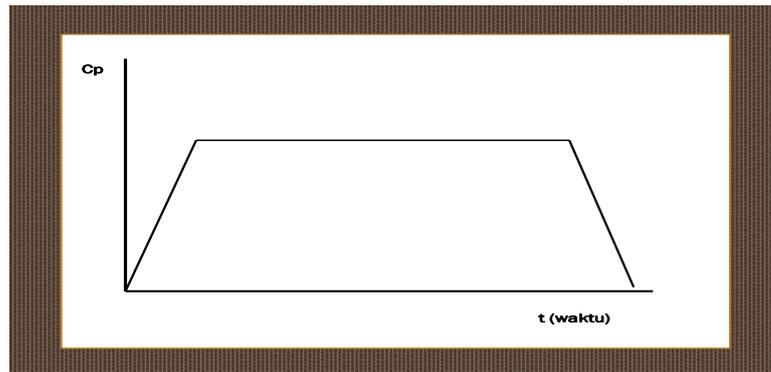
Pada bab ini akan menguraikan tentang sistem penghantaran obat, sistem penghantaran obat lepas lambat, sistem pelepasan disolusi terkontrol, bentuk sediaan dengan disolusi terkontrol, sistem dengan pelepasan difusi terkontrol,

sistem dengan pelepasan osmosis terkontrol, dan sistem penghantaran obat menggunakan resin penukar ion.

B. Sistem Penghantaran Obat Baru.

Selama tiga puluh tahun terakhir berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat baru (*New Drug Delivery System* = NDDS) yaitu suatu sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi. Ada empat alasan untuk pengembangan sistem penghantaran obat baru ini, yaitu adanya kemungkinan untuk mempatenkan kembali obat-obat yang telah berhasil dipasarkan dengan menggunakan sistem penghantaran obat baru ; sistem baru dapat dirancang untuk sampai ke tempat kerjanya (*site action*); dapat dilakukan untuk pengobatan penyakit kekurangan enzim dan terapi kanker dengan sasaran yang lebih baik; serta efektifitas dan keamanannya lebih baik dan lebih khusus dibandingkan dengan sediaan konvensional ⁽¹⁾.

Sistem penghantaran obat yang ideal adalah sistem yang jika diberikan dalam dosis tunggal dapat menghantarkan obat sedini mungkin (memiliki waktu laten pendek), memberikan efek farmakologi selama mungkin (durasi panjang) dan menghantarkan obat langsung pada tempat kerjanya (sasaran target) dengan aman (Gambar III.1). Oleh karena itu, sediaan obat dirancang sedemikian rupa sehingga mempunyai karakteristik melepaskan obat dengan waktu dan atau lokasi sesuai dari yang direncanakan, untuk mencapai sasaran pengobatan yang diinginkan ⁽¹⁾.



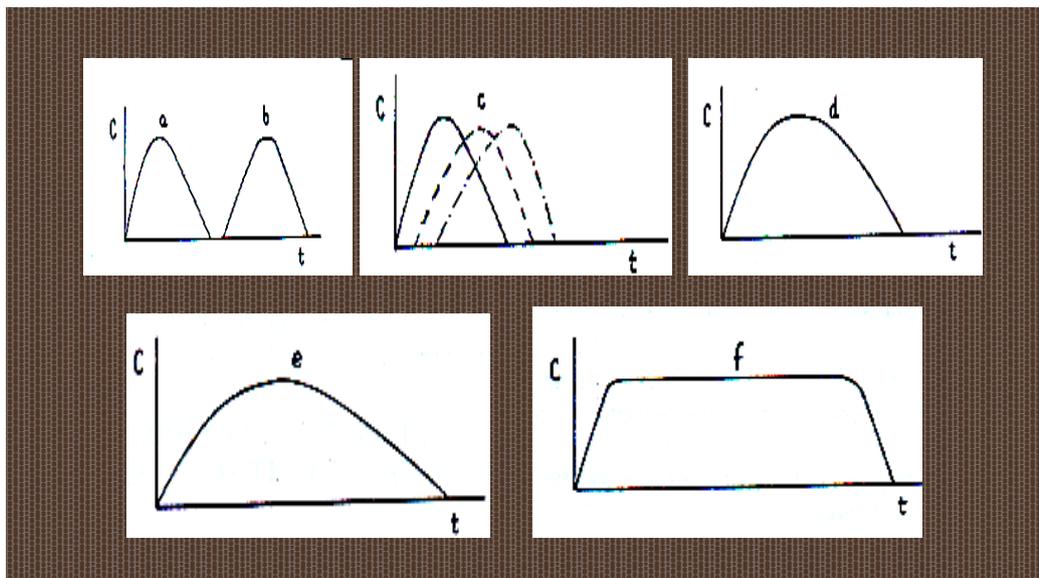
Gambar III.1. Profil kadar obat dalam darah yang mendekati ideal

C. Sistem Penghantaran Obat Lepas Lambat

Terminologi pelepasan yang dikenal dalam sistem ini cukup banyak, seperti *controlled release*, *sustained release*, *delayed release*, *continuous release*, *prolonged release*, *depot*, *gradual release*, *long term release*, *programed release*, *proportionale release*, *protracted release*, *repository*, *retard*, *slow release* dan lain-lain. Istilah baku yang digunakan dalam USP XXII ada dua, yaitu *delayed release* dan *extended release*.

Delayed release atau lepas tunda adalah sediaan yang bertujuan untuk menunda pelepasan obat sampai sediaan telah melewati lambung misalnya sediaan salut enterik, sedang *extended release* atau *sustained release* atau lepas lambat adalah suatu sediaan yang dibuat sedemikian rupa sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan ⁽¹⁾. *Extended-release dosage form* adalah suatu bentuk sediaan yang dibuat dengan cara khusus, sediaan segera mencapai level terapi obat dan mempertahankannya selama 8-12 jam setelah pemberian satu kali dosis tunggal.

Controlled release dosage form (sediaan dengan pelepasan terkontrol) adalah suatu bentuk sediaan yang dibuat secara khusus, sediaan dirancang untuk melepas obat dengan kinetik orde nol dalam jumlah yang sesuai untuk mempertahankan level terapeutik obat selama 24 jam atau lebih ^(2,3,4,5). Gambar III.2 memperlihatkan beberapa model bentuk pelepasan obat dari bentuk sediaan obat.



Gambar III.2. Profil kadar obat dalam plasma setelah pemberian sediaan oral dengan tipe pelepasan obat (a) *immediate release*, (b) *delayed release*, (c) *repeated (gradual) release*, (d) *prolonged release*, (e) *extended release* (f) *controlled release* ⁽²⁾

Ada beberapa keuntungan sistem penghantaran obat baru bila dibandingkan dengan sediaan konvensional, yaitu sistem ini dapat ^(1,6,7,8) :

1. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
2. Mengurangi jumlah total obat yang dibutuhkan untuk mendapatkan respon terapeutik yang diinginkan.

3. Mempertahankan kadar terapeutik obat dalam plasma.
4. Meningkatkan kepatuhan penderita.
5. Memberikan efek yang sama/seragam.
6. Meminimalkan kemungkinan terjadinya akumulasi obat pada pengobatan kronis.
7. Mengurangi iritasi lambung dan efek samping lainnya.

Selain mempunyai banyak keuntungan sistim penghantaran obat baru ini juga mempunyai keterbatasan-keterbatasan, seperti: ^(1,9,10,11,12)

1. Harganya relatif mahal.
2. Dapat terjadi dosis *dumping*.
3. Hubungan antara in vitro dan in vivo sering tidak dapat diramalkan.
4. Ketersediaan hayati lebih rendah dengan meningkatnya eliminasi lintas pertama.
5. Pencapaian dan pemeliharaan kerja obat dapat dihambat karena adanya faktor variabel fisiologis terutama pada sediaan peroral, seperti pH lambung dan usus, aktifitas enzim, waktu tinggal dalam lambung dan usus halus serta adanya makanan dan tingkat penyakit penderita .
6. Sediaan lepas lambat oral mempunyai waktu tinggal dalam saluran pencernaan hanya 12 jam .

7. Tidak semua zat aktif dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat.
8. Produk lepas lambat biasanya mengandung jumlah zat aktif dua sampai tiga kali dosis tunggal sediaan konvensional, sehingga tidak bisa untuk obat dengan dosis besar.
9. Obat yang memiliki koefisien partisi dan kelarutan dalam air yang besar bukan merupakan suatu pilihan .
10. Bentuk obat yang tidak terionisasi serta koefisien partisi dapat digunakan untuk memperkirakan absorpsi obat.
11. Obat harus stabil pada berbagai kondisi cairan biologis, hal ini dapat diatasi dengan cara mencegah terjadinya kontak dengan lokasi saluran cerna dimana terjadi ketidakstabilan.
12. Obat dengan bobot molekul lebih besar dari 500-700 menunjukkan koefisien difusi yang rendah, sehingga sulit dibuat sediaan dengan pelepasan dimodifikasi.
13. Waktu paruh obat yang dapat digunakan sebagai pegangan umum untuk sediaan dengan pelepasan dimodifikasi adalah 2 sampai 6 jam.
14. Diperlukan kecepatan absorpsi yang relatif lebih cepat dari pelepasannya.
15. Obat akan lebih aman untuk keberhasilan sediaan, bila mempunyai indeks terapi lebih besar dari 10.

Faktor-faktor yang mempengaruhi pengembangan dan rancangan sistem penghantaran obat lepas lambat ^(1,13,14,15) :

1. Sifat fisikokimia obat, meliputi stabilitas, kelarutan, koefisien partisi, ukuran molekul dan ikatan protein.
2. Rute pemberian, lokasi tubuh dimana obat digunakan dapat membatasi teknologi yang dapat digunakan untuk merancang sistem, seperti ketidakleluasaan fisiologis yang disebabkan oleh eliminasi lintas pertama, motilitas saluran cerna, suplai darah serta eliminasi oleh hati dan limpa.
3. Lokasi sasaran, dengan memaksimalkan fraksi obat yang mencapai organ/jaringan sasaran melalui pemberian lokal atau menggunakan pembawa, sehingga efek samping dapat dikurangi.
4. Pengobatan akut atau kronis untuk mencapai penyembuhan.
5. Penyakit, perubahan patologi selama sakit memegang peranan penting dalam merancang sistem penghantaran obat.
6. Kondisi penderita, variasi individu penderita sangat mempengaruhi sistem penghantaran obat.

Tidak semua zat aktif dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat untuk sediaan oral. Ada beberapa kriteria yang perlu diperhatikan dalam memilih zat aktif untuk sediaan lepas lambat, yaitu ^(1,2,3) :

1. Ukuran dosis, zat aktif yang memiliki dosis lazim lebih besar dari 0,5 g tidak sesuai untuk sediaan lepas terkendali dan lambat.

2. Kelarutan dalam air, zat aktif dengan kelarutan terlalu besar dan zat aktif yang sukar larut akan sulit untuk memformulasinya karena jumlah zat yang tersedia untuk diabsorpsi terbatas oleh kelarutan.
3. Koefisien partisi, zat aktif harus mempunyai koefisien partisi yang seimbang agar dapat mencapai sirkulasi sistemik dalam jumlah cukup untuk menimbulkan efek terapeutik.
4. Stabilitas, kebanyakan sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan zat aktif disepanjang saluran cerna, sehingga zat aktif yang tidak stabil dalam lambung dan usus tidak sesuai untuk diformulasikan dalam sediaan lepas terkendali dan lepas lambat.
5. Penyerapan, zat aktif yang diabsorpsi dengan lambat atau berubah-ubah, tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat.
6. Distribusi, zat aktif dengan volume distribusi tinggi tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat.
7. Metabolisme, zat aktif yang dimetabolisme oleh enzim di usus akan tersedia lebih sedikit untuk dimetabolisme jika dilepaskan secara terkontrol dan lambat, sehingga memungkinkan untuk dimetabolisme lebih sempurna.
8. Waktu paruh, zat aktif dengan waktu paruh yang pendek antara 2-8 jam memungkinkan untuk dibuat sediaan lepas lambat, sedang untuk yang waktu paruhnya panjang sangat memungkinkan akumulasi.

9. Indeks terapi, zat aktif dengan indeks terapi sempit sulit untuk dibuat sediaan lepas kontrol dan lepas lambat, sehingga memerlukan pengendalian yang tepat.
10. Kumulatif, zat aktif yang bersifat kumulatif tidak sesuai untuk sediaan lepas kontrol dan lambat.

Ber macam bentuk sediaan yang dapat dibuat untuk sediaan lepas terkontrol adalah pellet, pellet salut, mikrokapsul, resin penukar ion, hidrogel, pompa osmotik dll. Berdasarkan mekanisme pelepasan obat, sistem penghantaran terkontrol yang diberikan secara oral dapat dikelompokkan menjadi 5, yaitu: 1. Pelepasan dengan disolusi terkontrol (seperti kontrol disolusi dari enkapsulasi, dan matriks); 2. Pelepasan difusi terkontrol (reservoir dan matriks) ; 3. Pelepasan osmotik terkontrol; 4. Resin penukar ion; 5. Sistem *gastroretentive* (penahanan di lambung) ⁽⁴⁾ .

D. Sistem Pelepasan Disolusi Terkontrol

Sistem pelepasan disolusi terkontrol diperoleh dengan memasukan obat ke dalam bahan polimer tidak larut, dan menyalut partikel/granul obat dengan polimer dengan ketebalan berbeda, sehingga memperlambat kecepatan disolusi dan difusi obat di dalam medium saluran cerna. Sediaan dapat berupa enkapsulasi obat dengan matriks polimer. Tahap disolusi yang menentukan adalah difusi melewati lapisan difusi. Kecepatan pelepasan obat (dm/dt), adalah

$$dm/dt = ADS /h$$

dimana S adalah kelarutan obat, A luas permukaan yang kontak dengan medium, h tebal lapisan difusi dan D konstanta difusi ⁽⁴⁾ .

E. Bentuk Sediaan dengan Disolusi Terkontrol

Bentuk sediaan dengan disolusi terkontrol umumnya dibuat dengan cara penyalutan berbagai bentuk sediaan antara yang berfungsi sebagai penyangga zat aktif seperti tablet, granul, serbuk, mikrogranul, cairan, misel dan lain-lain. Kebanyakan sediaan dibuat dalam berbagai fraksi zat aktif bersalut, sehingga zat aktif dapat dilepaskan dalam rentang waktu yang teratur dan pasti. Bentuk sediaan akhir dengan pelepasan bertahap ini dapat berupa tablet dengan aksi berulang, mikrogranul bersalut, spansul (kapsul yang mengandung mikrogranul bersalut dengan ketebalan berbeda), *medules* (kapsul yang mengandung mikrogranul zat aktif yang disalut dengan penyalut kopolimer asam maleat dengan fraksi yang berbeda sebagai fungsi dari pH), granul dengan pelepasan terkontrol yang berupa campuran granul klasik dan granul bersalut yang dimasukkan ke dalam kapsul atau dibuat tablet, dapat juga dibuat tablet bersalut rangkap yang salah satu lapisannya berupa lapisan yang mengandung dosis awal yang akan dilepas dengan cepat (4).

F. Sistem dengan Pelepasan Difusi Terkontrol

Sistem dengan pelepasan difusi terkontrol dibuat melalui enkapsulasi partikel obat dalam membran polimer atau dengan mendispersikan obat dalam matriks polimer. Berbeda dengan sistem disolusi terkontrol, pada sistem difusi terkontrol obat dibuat tersedia sebagai suatu hasil pemisahan melalui polimer.

Kecepatan pelepasan obat (dm/dt), adalah

$$dm/dt = ADK \cdot (\Delta C)/l$$

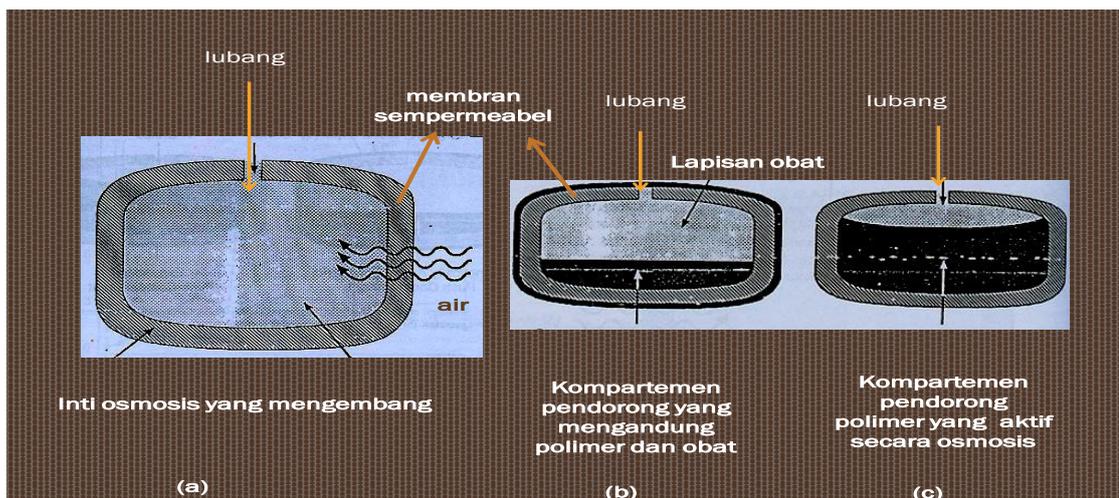
dimana A luas permukaan, D koefisien difusi, ΔC perbedaan konsentrasi, K koefisien partisi antara inti obat dan membran serta/panjang difusi⁽⁴⁾.

G. Sistem dengan Pelepasan Osmosis Terkontrol

Pada sistem dengan pelepasan osmosis terkontrol, penghantaran obat dari sistem dikontrol oleh pelarut yang berpenetrasi melewati membran semipermeabel, kemudian keluar membawa obat melalui lubang (Gambar III.3). Perbedaan tekanan osmosis dan tekanan hidrostatis pada masing-masing sisi membran semipermeabel menentukan transport ke dalam sistem. Kecepatan penghantaran obat dari sistem (dm/dt) tergantung pada tekanan osmosis formulasi (π_s) seperti (4,12,15) :

$$dm/dt = A/h \cdot k \pi_s \cdot s$$

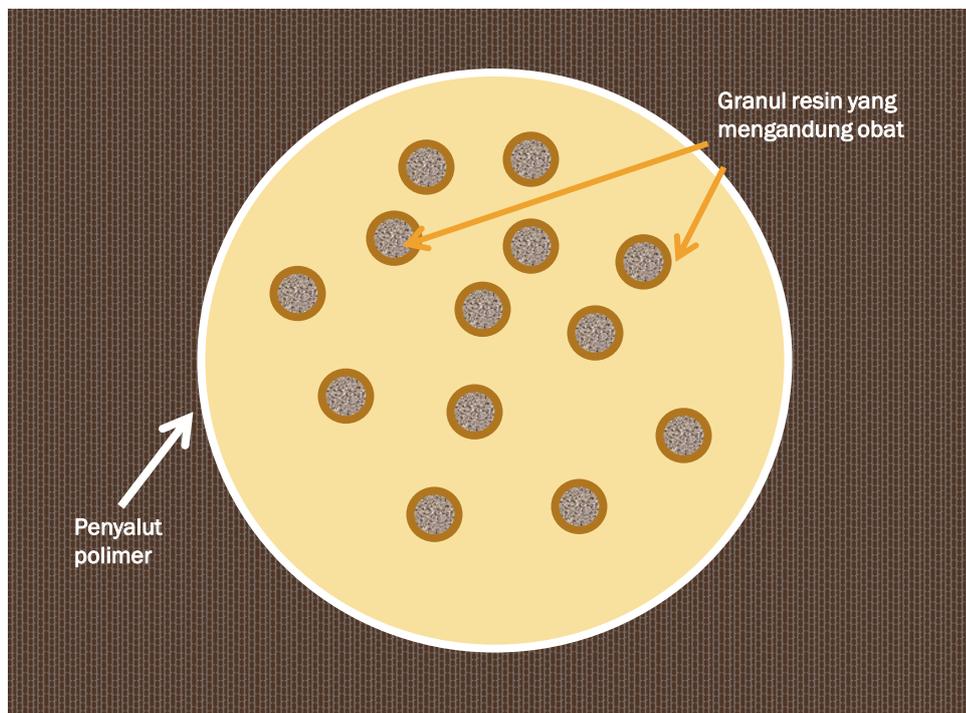
dimana A adalah luas membran semipermeabel, k = permeabilitas membran, h = tebal membran.



Gambar III.3. Skema . (a) pompa osmotik elementer (EOP), (b) Sistem OROS Push- Pull sebelum berlangsung, (c) Sistem OROS selama berlangsung⁽⁴⁾

H. Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Resin Penukar Ion

Sistem penghantaran obat menggunakan resin penukar ion secara teoritis imun terhadap kondisi pH saluran cerna, karena lingkungan ionik diperlukan untuk menempatkan obat dalam resin. Pada sistem ini, granul resin yang mengandung obat, dicampur dengan polimer seperti PEG 4000 untuk menahan kecepatan pengembangan dalam air, kemudian disalut dengan polimer permeabel terhadap air seperti etilselulosa yang beraksi sebagai barier yang menentukan kecepatan untuk mengontrol pelepasan obat (Gambar III.4) ^(4,12,15)



Gambar III.4 Desain resin-obat yang disalut polimer ⁽⁴⁾

I. Rangkuman

1. Sistem penghantaran obat yang ideal adalah suatu system penghantaran obat yang jika diberikan dalam dosis tunggal dapat menghantarkan obat sedini mungkin (memiliki waktu laten pendek), memberikan efek farmakologi selama mungkin (durasi panjang) dan menghantarkan obat langsung pada tempat kerjanya (sasaran target) dengan aman.
2. Terminologi pelepasan yang dikenal dalam sistem ini cukup banyak, seperti *controlled release*, *sustained release*, *delayed release*, *continuous release*, *prolonged release*, *depot*, *gradual release*, *long term release*, *programe release*, *proportionale release*, *protracted release*, *repository*, *retard*, *slow relase* dan lain-lain. Istilah baku yang digunakan dalam USP XXII ada dua, yaitu *delayed release* dan *extended release*.
3. Berdasarkan mekanisme pelepasan obat, sistem penghantaran terkontrol yang diberikan secara oral dapat dikelompokkan menjadi 5, yaitu : 1. Pelepasan dengan disolusi terkontrol (seperti kontrol disolusi dari enkapsulasi, dan matriks); 2. Pelepasan difusi terkontrol (reservoir dan matriks); 3. Pelepasan osmotik terkontrol; 4. Resin penukar ion; 5. Sistem *gastroretentive* (penahanan di lambung).

J. Daftar Pustaka

1. Schnüch AB, dan Gilge B. Anionic Mucoadhesive Polymer as Auxiliary Agent for The Peroral Administration of (poly) Peptide Drug : Influence of Gastric Juice, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(2), (2000), 107-113
2. Kröwezyński L. diterjemahkan oleh Brożyna PD. Extended-Release Dosage Forms, dalam *Extended-Release Dosage Forms*, Chapter 1, CRC Press, Inc., Florida, 1987, 1-20.
3. Anand S, Surana dan Rakhee K,. Kotecha. An Overview On Various Approaches To Oral Controlled Drug Delivery Syatem Via Gastroretention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* Page 72. Volume 2, Issue 2, May – June 2010; Article 014 ISSN 0976 – 044X
4. Venkatraman S, Davar N, Chester A, dan Klener L. An Overview of Controlled Release Systems, dalam *Hand Book of Phamaceutical Controlled Release Technology*, Bab 22, Wilse LD. Editor, Marcel Dekker Inc. New York, 2000, 431-463.
5. Ahuja A, Khar RK, dan Ali J, Mucoadhesive Drug Delivery System, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 ,(5), (1997), 489-515
6. Clarke GM, Newton JM, Short MD, Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, *Int. J. Pharm.* 100 (1-3), 1993, 81-92. 41.
7. Clarke GM, Newton JM, Short MD. Comparative Gastrointestinal Transit of Pellet Systems of Varying Density, *Int. J. Pharm.* 114 (1), 1995, 1-11.).

8. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, dan Malick AW. Controlled-Release Drug Delivery System for Prolonged Gastric Residence: An Overview , *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22 (6), (1996), 531-539.
9. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention, *Pharm. Res.*, 14 (6), (1997), 815-819.
10. Dortunc B, özer L, dan Uyanik N. Development and Invitro Evaluation of a Buccoadhesive Pindolol Tablet Formulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24 (3), (1998), 281-288.
11. Ekta Gurnany dkk. Journal of Pharmacy Research 2011,4(6),1899-1908. Review Article. ISSN: 0974-6943. Available online through. www.jpronline.info .
12. Hwang SJ, Park H, Park K. Gastric retentive drugdelivery systems, Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. 15(3), 1998, 243-284.
13. Lee JW, Park JH, dan Robinson JR. Bioadhesive-based Dosage Forms : The next Generation , *J. Pharm. Sci* , 89 (7), (2000), 850-866.
14. Longer MA, Ch'ng HS, and Robinson JR. Bioadhesive Polymer as Platforms for Controlled Drug Delivery III : Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer , *J. Pharm. Sci.*, 74 (4), (1985), 406-411.
15. Ravi PS, Ashish V, Patel AV, Rahul B, Patel1, Patel MR, Patel KR, Patel NM. Gastroretentive drug delivery systems: a review. ***IJPWR VOL 2 ISSUE 1 (Jan – Apr) – 2011***

BAB IV
SISTEM PENGHANTARAN OBAT
YANG DITAHAN DI LAMBUNG
(GASTRO RETENTIVE)



BAB IV

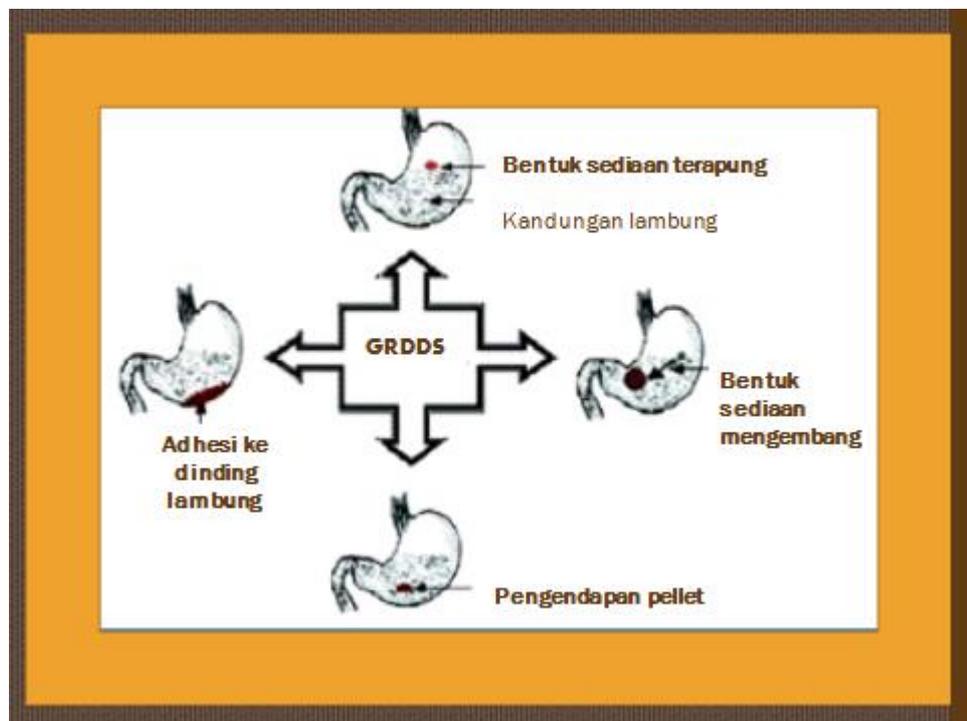
SISTEM PENGHANTARAN OBAT GASTRO RETENTIVE

A. Pendahuluan

Berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi. Demikian juga berbagai bentuk sediaan oral semakin banyak dikembangkan dengan cara memodifikasi pelepasan obatnya. Pelepasan obat yang bagaimanapun mekanismenya tetap saja jika diberikan peroral memiliki kelemahan, karena obat yang diberikan peroral terbatas oleh kondisi saluran cerna yang sukar diprediksi. Kondisi ini mencakup suasana kandungan isi lambung dan usus serta waktu transit obat di lambung dan usus ⁽¹⁾.

Kondisi saluran cerna ini menyebabkan sediaan lepas lambat yang dirancang untuk mendapatkan ketersediaan hayati besar menjadi sebaliknya. Hal ini disebabkan walaupun obat tersebut dilepaskan sangat lambat tetapi karena obat tersebut sudah tidak berada ditempat terjadinya absorpsi, maka ketersediaan hayati menjadi kecil karena proses absorpsi tidak terjadi. Pada akhir-akhir ini telah banyak dikembangkan penelitian untuk menanggulangi masalah tersebut, antara lain dengan membuat suatu sistem penghantaran obat yang di tahan lebih lama di lambung⁽¹⁾.

Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung atau *gastroretentive drug delivery systems* disingkat dengan (GRDDS) adalah suatu sistem penghantaran obat dimana pelepasan obat terjadi di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal. Ada berbagai cara untuk menahan sediaan agar berada dalam jangka waktu yang lama di lambung. Suatu gambaran untuk GRDDS dapat dilihat pada Gambar IV.1 (1,2,3,4,5).



Gambar IV.1. Pendekatan untuk mendapatkan penahanan sistem di lambung ⁽⁵⁾

Pada bagian awal bab ini akan diuraikan mengenai bahan aktif yang dapat dibuat dalam GRDDS, faktor - faktor yang mempengaruhi waktu retensi penahanan

bentuk sediaan, upaya yang dilakukan untuk mendapatkan penahanan di lambung⁽¹⁾. Pada bagian selanjutnya diuraikan tentang cara evaluasi, keuntungan dan kerugian, potensi dimasa yang akan datang, dan diakhiri dengan pemasaran GRDDS.

B. Bahan Aktif Yang Dapat Dibuat dalam GRDDS

Berbagai obat mempunyai efek terapi besar jika dilepaskan di lambung dalam waktu yang lama, terutama sekali ketika pelepasan obatnya diperpanjang secara terkontrol dan terus menerus (*continuous*). Penghantaran obat dengan cara ini memberikan efek terapi yang panjang dengan tanpa diberikan berulang kali (frekuensi pemberian diperkecil) dan memberikan efek samping yang lebih rendah. Pelepasan obat yang ditahan di lambung juga sangat bermanfaat untuk bahan aktif yang tidak diabsorpsi di lambung, untuk sediaan *sustained release* yang memiliki waktu kontak zat aktif di lambung atau bagian atas usus kecil dimana terjadi proses absorpsi terbatas. Sebagai contoh, pada kondisi normal atau dibawah normal material yang melewati usus kecil selama 1-3 jam. (1,6,7).

Pada umumnya sediaan yang dapat mewakili CRGRDF (*controlled Release Gastro Retentive Delivery Floating*) adalah molekul yang diabsorpsi lebih baik pada bagian atas gastro intestinal, seperti ^(16,7):

1. Obat dengan aksi lokal di lambung, seperti antasid dan obat-obat untuk H. Pylori
viz., Misoprostol
2. Obat-obat yang absorpsi utamanya di lambung, seperti amoksisilin

3. Obat-obat yang sukar larut pada pH alkali, seperti Furosemide, Diazepam, Verapamil, dll.
4. Obat-obat dengan daerah absorpsi sempit (*narrow window of absorption*), seperti Cyclosporine, Methotrexate, Levodopa, dll.
5. Obat-obat yang diabsorpsi cepat dari saluran gastro intestinal, seperti Metonidazole, tetrasikline.
6. Obat-obat yang didegradasi di kolon, seperti Ranitidine, Metformin HCl.
7. Obat-obat yang mengganggu koloni mikroba, seperti antibiotik terhadap helicobacter pilori.

C. Faktor Yang Mempengaruhi Waktu Retensi Bentuk Sediaan Di Lambung^(1,6,7,8)

1. **Densitas.** Waktu penahanan di lambung (gastro retention time = GRT) merupakan suatu fungsi bentuk sediaan yang memiliki daya apung yang tergantung pada densitas. Densitas suatu bentuk sediaan juga mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung dan menentukan lokasi sistem di lambung. Bentuk sediaan yang memiliki densitas lebih rendah dari kandungan lambung dapat terapung ke permukaan, sedang sistem yang memiliki densitas lebih besar akan tenggelam ke dasar lambung. Kedua posisi dapat mengisolasi bentuk sediaan dari pylorus. Densitas yang diperlukan untuk terapungnya sistem $< 1,0 \text{ g/cm}^3$.
2. Bentuk dan ukuran dari bentuk sediaan : ukuran dan bentuk dari sediaan sangat penting dalam merancang bentuk sediaan padat tunggal yang sukar

dicerna. Waktu transit di lambung sediaan yang tidak terapung rata-rata variasinya cukup besar dan sangat tergantung kepada ukurannya, ada yang besar, sedang dan kecil. Pada hampir semua kasus, semakin besar bentuk sediaan semakin lama berada di lambung. Bentuk sediaan dengan diameter kurang dari 7,5 mm dilaporkan memiliki suatu peningkatan dibandingkan dengan 9,9 mm. Bentuk sediaan tetrahedral dan cincin dengan flexural modulus 48 dan 22,5 kilopound per inchi kuadrat (KSI) memiliki GRT lebih baik 90% -100% ditahan selama 24 jam dibandingkan bentuk lain.

3. Unit formulasi tunggal atau ganda. Formulasi unit ganda memperlihatkan profil pelepasan lebih dapat diprediksi dan gangguan yang tidak berarti terjadi pada kegagalan unit yang diberikan bersamaan dengan profil pelepasan yang berbeda atau yang mengandung bahan yang tidak tersatukan dan mengakibatkan suatu daerah aman (*margin of safety*) yang lebih besar dibandingkan kegagalan yang ditimbulkan unit dosis tunggal.
4. Keadaan lambung penuh atau kosong. Pada kondisi puasa : motilitas gastrointestinal (GI) ditandai dengan aktifitas pergerakan atau *the migrating myoelectric complex* (MMC) yang kuat, terjadi setiap 1,5 sampai 2 jam. MMC menyapu material yang tidak dicerna dari lambung dan jika waktu pemberian sediaan bersamaan dengan MMC, maka unit GRT waktunya sangat pendek. Walaupun demikian, pada saat tidak puasa MMC dapat ditahan dan GRT menjadi lebih lama.
5. Makanan : makanan dari polimer yang tidak dicerna atau garam asam lemak dapat merubah pola pergerakan lambung pada keadaan puasa, sehingga

dapat menurunkan waktu pengosongan lambung dan memperpanjang pelepasan obat.

6. Kandungan kalori : GRT dapat ditingkatkan menjadi 4 – 10 jam dengan suatu makanan yang mengandung protein dan lemak yang tinggi.
7. Frekuensi makan : GRT dapat meningkat sampai 400 menit jika makan berulang kali dibandingkan dengan sekali makan terutama pada MMC dengan frekuensi rendah.
8. Jenis kelamin : laki-laki 3,4-0,6 jam pada perempuan 4,6-1,2 jam.
9. Umur : orang tua, terutama diatas umur 70 tahun memiliki GRT lebih panjang.
10. Posisi tubuh : GRT dapat berbeda-beda pada pasien yang terlentang dan berjalan tegak.
11. Pemberian obat yang bersamaan : antikolinergik seperti atropine, propentheline meningkatkan GRT. metoclopramide and cisapride menurunkan GRT.
12. Tingkat penyakit : *gastric ulcer*, diabetes, hypothyroidism meningkatkan GRT. Hyperthyroidism, duodenal ulcers menurunkan GRT.

D. Upaya Yang Untuk Menahan Sediaan di lambung

Upaya yang dapat dilakukan untuk menahan sediaan di lambung adalah dengan membuat sistem penghantaran obat sbb ^(1,8,9,10).

1. Sistem penghantaran obat terapung (*floating*) dengan densitas rendah.
2. Sistem penghantaran obat dengan cara melekatkannya pada mukosa.
3. Sistem penghantaran yang mengembang di lambung
4. Sistem penghantaran dengan densitas tinggi (*non floating system*).
5. Sistem resin penukar ion (*ion exchange resins*)
6. Sistem menggunakan pengaturan osmotik (*osmotic regulated systems*)
7. Sistem magnetik (*Magnetic systems*)
8. Sistem hidrogel super poros (*Super porous hydrogel system*)

E. Keuntungan dan Keterbatasan Sistem Yang Ditahan di Lambung

Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung memiliki beberapa keuntungan dan keterbatasan.

Adapun keuntungan sistem tersebut adalah ^(1,8,9,10) :

- a. Meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi terapeutik obat dan memungkinkan dapat menurunkan dosis, seperti furosemid dan riboflavin.
- b. Mempertahankan level terapeutik yang konstan dalam periode waktu yang lebih lama sehingga menurunkan resiko resistensi karena fluktuasi level terapi yang minimal pada kasus antibiotik seperti antibiotik b-laktam antibiotik (penicillin dan cephalosporin)

- c. Untuk obat-obat dengan waktu paruh relatif pendek, *sustained release* dapat menghasilkan farmakokinetik yang flip-flop dan juga dapat menurunkan frekuensi pemberian untuk meningkatkan ketidakepatuhan pasien.
- d. Dapat digunakan untuk memperbaiki waktu penahanan lambung seperti waktu pengosongan lambung.
- e. Dapat menghasilkan pelepasan obat yang ditahan dalam waktu lama pada sediaan untuk terapi lokal di lambung dan usus kecil. Sangat berguna untuk pengobatan gangguan lambung dan usus.
- f. Pengontrolan, penghantaran yang perlahan dari bentuk sediaan yang ditahan di lambung memberikan aksi lokal yang sesuai di tempat yang sakit, sehingga mengurangi eliminasi obat. Sistem penghantaran obat di lokasi spesifik menurunkan efek samping yang tidak diinginkan.
- g. Bentuk sediaan yang ditahan di lambung mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dan efek. Pada obat dengan indeks terapi sempit, konsentrasi obat menentukan munculnya efek samping
- h. Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung dapat memperbaiki efisiensi obat.
- i. Dapat menurunkan fluktuasi konsentrasi obat membuatnya mungkin untuk meningkatkan selektifitas pada aktivasi reseptor.
- j. Model pelepasan obat yang ditahan (*sustained release*) dari bentuk sediaan yang ditahan di lambung mampu mempertahankan keberadaannya dalam waktu yang lama sehingga meningkatkan efek farmakologi dan bahan yang dikeluarkan.

Kekurangan sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung adalah ^(8,9,10,11) :

1. Zat aktif yang memiliki dosis lazim lebih besar dari 0,5 g tidak sesuai untuk sediaan lepas terkendali dan lambat.
2. Zat aktif yang kelarutannya terlalu besar dan zat aktif yang sukar larut akan sulit untuk memformulasinya karena jumlah zat yang tersedia untuk diabsorpsi terbatas oleh kelarutannya.
3. Kebanyakan sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan zat aktif disepanjang saluran cerna sehingga zat yang tidak stabil dalam lambung dan usus tidak sesuai untuk diformulasikan dalam sediaan lepas terkendali dan lepas lambat.
4. Zat aktif yang diabsorpsi dengan lambat atau berubah-ubah, tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat.
5. Zat aktif dengan waktu paruh yang pendek antara 2-8 jam memungkinkan untuk dibuat sediaan lepas lambat, sedang untuk yang waktu paruhnya panjang sangat memungkinkan untuk terjadinya akumulasi.
6. Zat aktif dengan indeks terapi sempit sulit untuk dibuat sediaan lepas kontrol dan lepas lambat, sehingga memerlukan pengendalian yang tepat. Memerlukan levelcairan lambung yang lebih tinggi.
7. Tidak cocok untuk obat-obat yang memiliki masalah seperti kelarutan di cairan lambung (fenitoin), iritasi (NSAIDS), tidak stabil dalam lingkungan asam.

8. Obat-obat untuk pelepasan selektif di kolon seperti *5-amino salicylic acid* dan corticosteroids dll.
9. Sistem terapung dan mengembang pada pasien achlorhydria masih dalam pengembangan.
10. Penahanan dari sistem densitas tinggi di antrum bagian atas pada saat terjadi gelombang migrasi masih perlu diteliti lebih lanjut.
11. Mukus pada dinding lambung penempelan tidak dapat diprediksi karena adanya tingkat pembaharuan yang konstan(*renewal*).

F. Prospek di Masa Depan ^(12,13,14,15,16)

Profil pelepasan obat telah menjadi tujuan utama penelitian farmaseutik dan pengembangan di dua dekade terakhir. Profil pengontrolan transit di lambung menjadi fokus di dua dekade mendatang dan mungkin dapat menghasilkan availabilitas produk baru dengan kemungkinan terapeutik yang baru dan lebih menguntungkan untuk pasien. Pada suatu saat dimasa yang akan datang formulasi dapat diganti dengan produk-produk yang ditahan di lambung dengan fase pelepasan dan fase absorpsi mendekati 24 jam. Produk yang menggunakan sistem penghantaran yang ditahan dilambung dapat berupa granul, pellet, granul yang disalut, spansul, kalpsul, tablet, tablet salut dan lain-lain. Bentuk yang sering ditemui adalah berupa kapsul yang mengandung granul/granul salut, pellet atau mikro kapsul (Gambar IV.2)



Gambar IV.2. Berbagai bentuk sediaan yang menggunakan sistem penghantaran yang ditahan di lambung

Produk sistem penghantaran yang ditahan di lambung dengan sistem terapung yang sudah dipasarkan dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel IV.1. Produk sistem penghantaran yang ditahan di lambung dengan sistem terapung yang sudah dipasarkan

Nama	Tipe	Keterangan
<i>MadoparHBSR (PropalHBS)</i>	<i>Floating capsule, Levodopa and benserazide</i>	<i>Floating CR capsules</i>
<i>Valrelease R34</i>	<i>Floating capsule, Diazepam</i>	<i>Floating Capsules</i>
<i>TopalkanR</i>	<i>Floating Antacid, aluminum and magnesium mixture</i>	<i>Effervescent floating</i>
<i>Amalgate Float CoatR 35</i>	<i>Floating antacid Floating gel,</i>	<i>Floating dosage form</i>
<i>ConvionR</i>	<i>Ferrous sulphate</i>	<i>Colloidal gel forming FDDS</i>
<i>Cifran ODR</i>	<i>Ciprofloxacin (1 gm)</i>	<i>Gas generating floating form</i>
<i>Cytotech</i>	<i>Misoprostol (100 mcg/200mcg)</i>	<i>Bilayer floating capsule</i>
<i>Liquid GavisconR</i>	<i>Mixture of alginate</i>	<i>Suppress gastro esophageal reflux and alleviate the heart burn</i>

Tabel IV.2. Produk penghantaran obat oral dengan pelepasan terkontrol

NO	Nama Dagang
1	Acetazoamide (Diamox Sequeles)
2	Disopyramide (Norpace CR)
3	Isosorbide dinitrat (Isordil)
4	Nitroglycerine (Nitrospan, Nitrobid)
5	Papaverin HCL (Pavacen Cenules)
6	Pentaerythritol tetranitrat (Pentranspan SR)
7	Propanol (Inderal LA)
8	Quinidine Sulfate (Quinidex Extentabs)
9	Quinidine glukonat (Quinaglute)
10	Verapamil (Isoptin SR, Calan SR)
11	Aspirin (Measurin)
12	Chlorpromazine (Thorazine spansules)
13	Dextroamphetamine sulfate (Dexedrine Spansule)
14	Diazepam (Valrelease)
15	Diethyl propion HCL (Tenuate Dospan)
16	Fluphenazin HCL (Permitil Chronotabs)
17	Indomethazine (Indocin SR)
18	Lithium (Lithobid)
19	Meprobamate (Meprospan)
20	Methamphetamine HCL (Dexosyn Gradumets)
21	Methylphenidate HCL (RYtalin SR)
22	Morphin Sulfate (Roxanole)
23	Ophenadrine citrate (Norflex)
24	Phenylpropanolamin HCL (Avutrim, Dexatrim)
25	Prochlorperazine (Compazine spansule)
26	Hexocyclium (Tral Gradumets)
27	Clinoril (Sulindac)
28	Aminophylline (Phylcontin)
29	Antitusive combination (Rescap, Ornade Spansule)

Tabel IV.3. Pengembang/ pabrik sistem penghantaran obat

No	Obat	Sistem Penghantaran Obat	Pengembang
1	Ibuprofen	EUCAPS	Eudema, Ciba-Geigy Sankyo
2	Ibuprofen	Teknik Synchron	Forest Labs
3	Ibuprofen	Liquitard sustained	Eurand Release Technique
4	Ibuprofen	MICROCAP Sistem dosis Multiparkulat	Eurand
5	Ibuprofen	Formulasi Soft gel(Scherersol)	R.P. Scherer
6	Indometazin	iv	Dumex
7	Indometazin	Transdermal	KOWA
8	Indometazin	Repro-dose	Hafslund Nycomed
9	Ketoprofen	Transdermal	Hisamatsu
10	Ketoprofen	INDAS	Elan
11	Pirosikam	Gel Topikal	KRKA, Hyal Pharm
12	Lithium	Synchron Technology	Forest Labs, Johnson & Johnson
13	Glukagon	Intranasal	Akzo, Novo-nordisk
14	Testosteron	Sublingual, transdermal	Gynex, Thera Tech, CEPA
15	Kontrasepsi	Transdermal	Warner Lambert
16	Estradiol	Transdermal	Thera Tech, Solvey
17	Γ-Interferon	Erythrocyt e Delivery	Novacell
18	Immunomodulator	Erythrocyt Dellivery	Novacell
19	Glucosamyl Muramyl Analog	liposom	Imunoterapeutik
20	Hexamethylmelamine	Microemulsion	Biotech Develop Corp
21	Romustine	Redox Drug Delivery	Pharm Teck
22	Metrothreaxat	Biodegradable Gel like-matrix	Matrix Pharma
23	Carbamazepin	Molecusol cyclodextrin delivery	Pharm Tech
24	Dexmedetomidine	Transdermal	Cygnus
25	DiHydri epi andosteron	Transdermal	Pharmedic
26	Inositol hexaphospat	Erythrocyte delivery	Novacell
27	Alprenoxine HCl	Site Spesific Delivery	Xenon vision
28	Ketoprofen	INDAS	Elan
29	Diclofenac	Ophthalmic	Wakamoto Pharm
30	Dicofenac	Topical	Hyal Pharma
31	Flurbiprofen	Ophthalmic	Boot, Allergen
32	Hyaluronic acid	Ophthalmic	Seikagaku Kogyo
33	Lovobunolol	Ophthalmic	Warner Lambert, Allergen
34	Ofloxacin	Ophthalmic	Daichi, Allergen, Bausch
35	Pilokarpin	Soluble ophthalmic delivery	Diversified Tech.
36	Suprofen	Ophthalmic	CuSi
37	Metoclopramide	Nasal	Nastech, Rugby
38	Ribavarin	Brain-specific carrier system	Pharmos
39	Gentamisin	Liposom	The Liposome Co, 3M
40	Zidovudine	Redox Delivery	Pharmos
41	Asparaginase	Erythrocyte delivery	Novacell
42	Daunorubicin	Liposom	Vestar

Tabel IV.3.. Pengembang/ pabrik sistem penghantaran obat (lanjutan)

No	Obat	Sistem Penghantaran Obat	Pengembang
43	Butorphenol	Nasal	Nasteck,Bristol-Meyer Squibb
44	Diazepam	Larutan Rektal	Dumex
45	Tetrahydroacridine	Redox brain delivery	Pharmos
46	Tetrahydrocannabinol	Molecusol cyclodeztrin	Pharmos
47	Valproal Sodium	Brain Specific delivery	Pharmos
48	Amphoterisin	Liposom	Vestar, Fujisawa
49	Histamine H2 receptor antagonis	Nasal	Nastech
50	Antiemetik	Nasal	Nastech
51	Doxorubicin (Evacet)	Liposom	The Liposom Co
52	CDP870	Pegylation Technology	Inhale Therapeutic
53	Insulin (Exubera)	Inhalasi	Aventis/Pfizer
54	Neulasta	Inhalasi	Amgen
55	Pegasys	Inhalasi	Roche
56	Somavert	Inhalasi	Pharmacia
57	Risperidol(antipsikotik)	OROS	J&J Alza
58	Topamax (antiepilepsi)	OROS	J&J Alza
59	Ortho Evra	Kontrasepsi Path	Ortho Mc-Neill
60	Lotemax (Loteprednol)	Ophthalmis	Bausch & Lomb
61	Alex	Ophthalmic	Bausch & Lomb
62	Singulair (Montekulast)	Inhalasi	Merck
63	Nasonex/Mometazone	Inhalasi	Schering -Plough
64	Beconase (kortikosteroid)	Inhalasi	GSK
65	Vancenase(kortikosteroid)	Inhalasi	Schering-Plough
66	Pulmicort Repules	Inhalasi (Budesonide)	Astra Zeneca
67	Flonase (Fluticasone)	Inhalasi	GSK
68	Asmacort (Triamsinolone)	Inhalasi	Rhone Poulenc Rorer
69	Climara (Estradiol)	Transdermal	3M Berlex
70	Zolmig (zolmitriptan)	Nasal spray	Astra Zeneca
71	Interferon Beta-1a	Inhalasi	Inhale Therap
72	Larger Particles	Inhalasi	Alkermes
73	Therap Agent	Inhalasi	Aradigm
74	Powder Formulation	Transdermal	Powder Tech.
75	E-Trans	Iontophoresis	Alza
76	Macroflux	Transdermal	Alza
77	Sono-prep sys	Ultrasound -transdermal	Sontra Medical
78	Therap Agents	Microchips drug Delivery	Micro CHIPS
79	Depofoam	Extended Released	Skye-Pharma
80	Concerta	OROS Tech	Alza
81	Duros/ Alzamer	Implant	Alza
82	Protein	Re-Gel/ Oligosphere	Macro Med
83	Medisorb/Prokase	Microsphere	Alkermes

Tabel IV.3.. Pengembang/ pabrik sistem penghantaran obat (lanjutan)

84	Macromolecules	Carrier Tech	Emisphere
85	Vaccine, insulin,protein	Orasomes	Endorex
86	Macromolecule	Oral/Promdas/Locdas	Elan
87	Rapamune/immunosuppressant	Nanocrystal Tech	Elan

G. Rangkuman

1. Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung atau *gastroretentive drug delivery systems* disingkat dengan (*GRDDS*) adalah suatu sistem yang dapat meningkatkan efektifitas obat dari sediaan *sustain release*. Sistem ini akan melepaskan obat di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal. Dengan menggunakan sistem ini dosis, frekuensi pemberian dan efek samping obat dapat diturunkan sehingga masalah ketidakpatuhan pasien dalam menggunakan obat dapat dihindari.
2. Ada beberapa jenis sistim penghantaran obat dengan waktu tinggal di lambung, yaitu sistem mengembang (*swelling system*), mengapung (*floating system*), sistem merekat (*biodhesive system*), *magnetic systems*, *modified-shape systems*, *highdensity system*, sistem penghantaran magnetik (*Magnetic systems*), *Ion exchange resins*, *Osmotic regulated systems*, *Super porous hydrogel system*, dan sistem yang menahan pengosongan/ pengeluarannya dari lambung lainnya.
3. Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung cocok digunakan untuk obat-obat yang beraksi lokal di lambung seperti antasid, enzim-enzim tertentu yang beraksi lokal di lambung, obat-obat yang sedikit larut dalam usus terutama pada pH alkali, dan obat-obat yang sangat baik diabsorpsi di lambung dan usus kecil bagian atas.

4. Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung tidak cocok untuk obat-obat yang memiliki masalah seperti masalah kelarutan di cairan lambung yang terbatas (fenitoin), mengiritasi lambung (NSAIDS), tidak stabil dalam lingkungan asam, obat untuk dilepaskan selektif di kolon seperti 5- amino salicylic acid dan corticosteroids dll.

H. Daftar Pustaka

16. Ahuja A, Khar RK, and Ali J. Mucoadhesive Drug Delivery System, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23,(5), (1997), 489-515
17. Anand S, Surana dan Rakhee K, Kotecha. An Overview On Various Approaches To Oral Controlled Drug Delivery System Via Gastroretention, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* Page 72. Volume 2, Issue 2, May – June 2010; Article 014 ISSN 0976 – 044X
18. Clarke GM, Newton JM, Short MD. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, *Int. J. Pharm.* 100 (1-3), 1993, 81-92. 41.
19. Clarke GM. Newton JM, Short MD. Comparative Gastrointestinal Transit of Pellet Systems of Varying Density, *Int. J. Pharm.* 114 (1), 1995, 1-11.
20. Chawla G, Gupta P, Koradia V dan Bansal AK, Gastroretention: A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption, *Pharmaceutical Technology*, 2003, 50-68.
21. Venkatraman S, Davar N, Chester A, dan Klener L. An Overview of Controlled Release Systems, dalam *Hand Book of Phamaceutical Controlled Release Technology*, Bab 22, Wilse LD. Editor, Marcel Dekker Inc. New York, 2000, 431-463.

22. Ravi PS, Ashish V, Patel AV, Rahul B, Patel1, Patel MR, Patel KR, Patel NM.
Gastroretentive drug delivery systems: a review. *IJPWR VOL 2 ISSUE 1 (Jan – Apr) – 2011*
23. Longer MA, Ch'ng HS, dan Robinson JR. Bioadhesive Polymer as Platforms for Controlled Drug Delivery III : Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer , *J. Pharm. Sci.*, 74 (4), (1985), 406-411.
24. Schnüch AB, dan Gilge B. Anionic Mucoadhesive Polymer as Auxiliary Agent for The Peroral Administration of (poly) Peptide Drug : Influence of Gastric Juice, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(2), (2000), 107-113
25. Ekta Gurnany dkk. Journal of Pharmacy Research 2011,4(6),1899-1908. Review Article. ISSN: 0974-6943. Available online through. www.jpronline.info .
26. Lee JW, Park JH, dan Robinson JR. Bioadhesive-based Dosage Forms : The next Generation, *J. Pharm. Sci* , 89 (7), (2000), 850-866.
27. Dortunc B, özer, L, dan Uyanik N. Development and Invitro Evaluation of a Buccoadhesive Pindolol Tablet Formulation , *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24 (3), (1998), 281-288.
28. Lawrence X. Yu, Christopher D. Ellison, Dale P. Conner, Larry J. Lesko, and Ajaz S. Hussain. US Food and Drug Administration, Office of Pharmaceutical Sciences, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.
29. Elena Losi, Ruggero Bettini, Patrizia Santi, Fabio Sonvico, Gaia Colombo, Kristine Lofthus, Paolo Colombo, Nicholas A. Peppas .*Journal of Controlled Release, Volume 111, Issues 1-2, 10 March 2006, Pages 212-218.*
30. PubMed related articles. Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: the effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. *Eur J Pharm Sci.* 2007 Feb; 30(2):155-66. Epub 2006 Nov 11.

31. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention, *Pharm. Res.*, 14 (6), (1997), 815-819.

BAB V
SISTEM PENGHANTARAN OBAT
TERAPUNG YANG DITAHAN DILAMBUNG



BAB V

SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERAPUNG YANG DITAHAN DI LAMBUNG

A. Pendahuluan

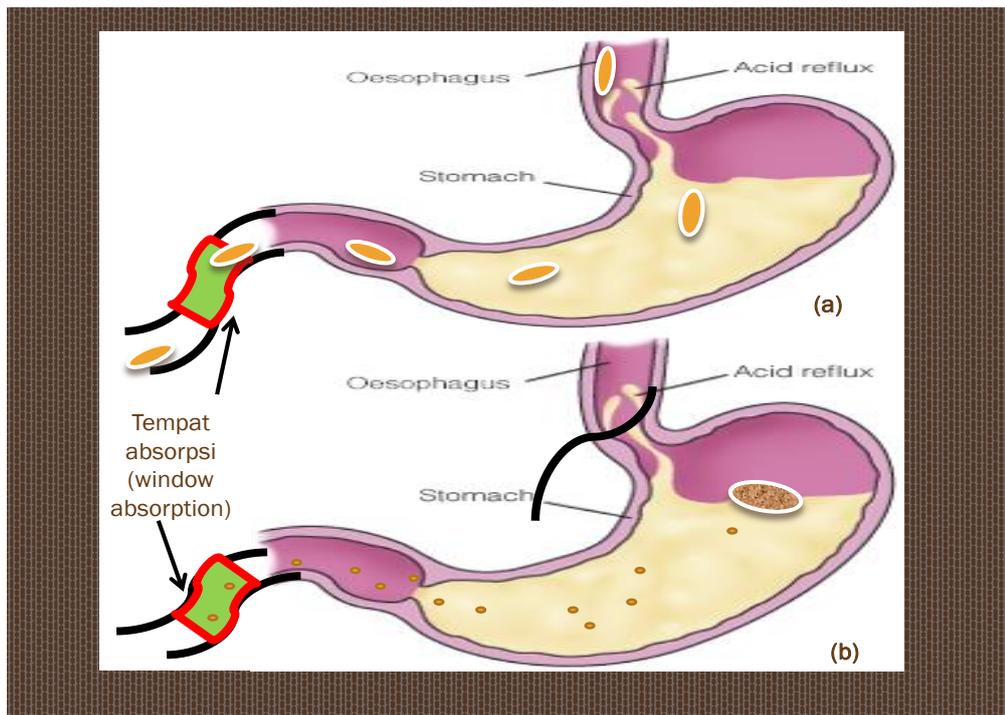
Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung atau *gastroretentive drug delivery systems (GRDDS)* adalah suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya terjadi di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal. Ada beberapa jenis sistem yang dapat ditahan dilambung, yaitu sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling system*), sistem merekat (*biodhesive system*), sistem magnetik (*magnetic systems*), *modified-shape systems*, *highdensity system*, sistem penghantaran magnetik (*Magnetic systems*), *Ion exchange resins*, *Osmotic regulated systems*, *Super porous hydrogel system*, dan sistem yang menahan pengosongan/pengeluarannya dari lambung lainnya ⁽¹⁾.

Floating drug delivery system merupakan salah satu sistem penghantaran yang dapat terapung di atas cairan lambung. Sistem ini dibuat sedemikian rupa sehingga memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung, sehingga memiliki daya untuk terapung diatas cairan lambung dalam periode waktu yang lama tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung ^(1,2,3,4).

Pada bab ini akan diuraikan tentang sistem penghantaran obat terapung yang ditahan di lambung yang dikenal dengan istilah *Floating drug delivery systems* atau *hydro-dynamically balanced systems (HBS)*. Pada bagian awal akan dijelaskan tentang sistem penghantaran obat terapung (FDDS) atau *hydro-dynamically balanced systems*, dilanjutkan dengan mekanisme terapungnya sistem, kandidat bahan aktif yang dapat dan tidak dapat dibuat dalam GRDDS, macam-macam sistem terapung, keuntungan dan kerugian serta komponen dan pembawa FDDS, evaluasi FDDS dan aplikasi dan teknologi FDDS.

B. Sistem Penghantaran Obat Terapung Atau Sistem Keseimbangan Hidrodinamik

Sistem terapung pertama kali diterangkan oleh Davis pada tahun 1968. FDDS merupakan teknologi yang efektif untuk memperpanjang waktu tinggal di lambung untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. FDDS merupakan suatu sistem dengan densitas rendah yang memiliki daya apung untuk terapung diatas kandungan cairan lambung dan tinggal di lambung dalam periode waktu yang lama. Selama sistem terapung diatas cairan lambung, sistem akan meningkatkan waktu tinggal obat di lambung, Sementara itu obat akan dilepaskan perlahan-lahan dengan kecepatan yang direncanakan, sehingga dapat menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Gambar V.1) ^(4,5,6,7,8).



Gambar V.1. Absorpsi obat pada sediaan konvensional (a), absorpsi obat pada sistem terapung

Sistem Penghantaran Obat Terapung atau *Floating drug delivery systems (FDDS)* dikenal juga dengan istilah Sistem Keseimbangan Hidrodinamik atau *hydrodynamically balanced systems (HBS)*. Sistem ini memiliki densitas lebih rendah dari cairan lambung sehingga dapat terapung di atas cairan lambung tanpa dipengaruhi kecepatan pengosongan lambung dalam suatu periode waktu yang lebih lama. Sistem akan terapung diatas cairan lambung, dan obat dirancang agar dilepaskan di lambung secara perlahan sesuai dengan kecepatan yang direncanakan. Setelah pelepasan obat residu sistem dikeluarkan dari lambung. Sistem ini dapat meningkatkan waktu retensi di lambung dan dapat mengontrol fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma di beberapa kasus.

Bentuk sediaan dengan sistem mengapung akan membantu sediaan untuk tetap berada di lambung dalam waktu yang dirancang cukup lama dan selama periode tersebut zat aktif akan dilepaskan dari sistem. Bentuk sediaan ini sangat berguna untuk zat aktif yang bekerja secara lokal dan diserap secara efektif pada saluran cerna bagian atas, serta untuk zat aktif yang tidak stabil dan kelarutannya kurang baik dalam cairan usus halus ⁽⁹⁾. Karakteristik bentuk sediaan *sustained release* terapung banyak ditemukan pada matrik hidofilik dan dikenal sebagai *hydrodynamically balanced system* (HBS) yang dapat mempertahankan densitasnya. Polimer akan terhidrasi dan membentuk suatu barrier berupa gel pada permukaan terluarnya. Obat dilepaskan secara progresif dari matrik yang mengembang, seperti pada kasus matriks hidofilik konvensional. Bentuk ini diharapkan mempertahankan dalam bentuk terapung (3-4 jam) diatas kandungan lambung tanpa dipengaruhi kecepatan pengosongan lambung intrinsik karena densitas bulk lebih rendah dari kandungan lambung⁽⁹⁾.

Beberapa hasil penelitian menunjukkan kesahihannya dari konsep daya apung pada masalah bentuk terapung yang dapat memperpanjang waktu tinggal di lambung atau *gastro retentive time* (GRT), meningkatkan bioavailabilitas obat dan memperbaiki kondisi klinik. Hasil ini juga menunjukkan bahwa pada prinsipnya adanya kandungan lambung diperlukan untuk mencapai daya apung yang dipertahankan. Diantara hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk floating yang paling terkenal adalah polimer etil selulosa, terutama *hydroxypropyl methylcelluloses*. Bahan lemak dengan densitas rendah dapat ditambahkan pada formulasi untuk menurunkan kecepatan penyerapan air dan meningkatkan daya apung.

Hasil penelitian yang telah dilakukan pada binatang dan manusia untuk mengevaluasi penahanan intra lambung bentuk floating. Hal ini direalisasikan langsung dengan studi farmakokinetik menggunakan suatu obat yang bertanda, atau bentuk transit di saluran gastrointestinal dimonitor secara langsung dengan sinar-x dan gamma scintigraphic monitoring. Ketika suatu kapsul floating diberikan pada subjek dengan makanan berlemak dan protein, dapat dilihat bahwa sediaan terapung di atas kandungan lambung pada bagian atas lambung dan bergerak ke bawah jika tidak ada makanan. Waktu retensi dilaporkan sekitar 4-10 jam. Studi farmakokinetik dan bioavailabilitas melaporkan adanya perpanjangan waktu tinggal lambung yang baik⁽⁹⁾.

Londhe S, dkk (2010) telah meneliti verapamil hidroklorida suatu vasodilator coroner yang memiliki kelarutan yang dipengaruhi pH. Untuk memfasilitasi waktu mulainya efek diikuti aksi yang diperpanjang, dibuat tablet terapung bilayer. Satu lapisan dilepas dengan secepatnya dan lapisan kedua pelepasannya ditahan. Hasil evaluasi *invivo* dengan radiografi menggunakan BaSO₄ pada kelinci menunjukkan sediaan terapung selama 7 jam, pelepasan obat berlangsung selama selama 12 jam dengan kinetik pelepasan mengikuti persamaan Fickian (Londhe S dkk 2010).

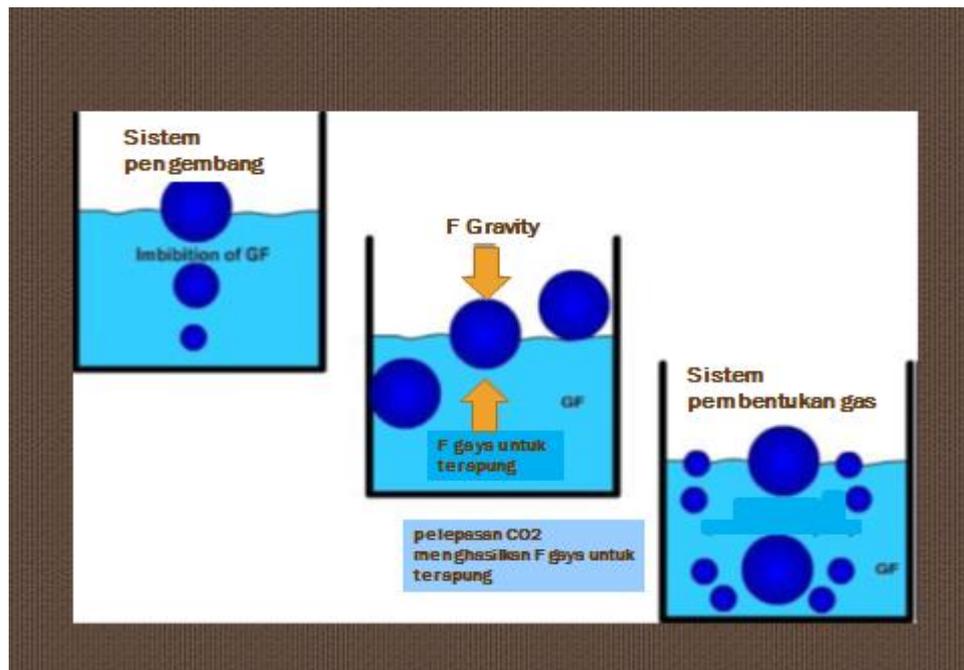
C. Mekanisme Floating Sistem

Ketika sistem masuk ke dalam lambung, cairan lambung akan berpenetrasi ke dalam sistem, kemudian terjadi reaksi yang dapat mengakibatkan sistem menjadi terapung. Proses terjadinya terapung dapat melalui reaksi effervesen maupun non effervesen. Pada prinsipnya selain hanya memerlukan sedikit kandungan lambung untuk mendapatkan retensi daya apung suatu level minimal dari gaya apung (F) juga diperlukan untuk menjaga bentuk sediaan tetap terapung di atas permukaan makanan (Gambar V.2). Parameter yang digunakan untuk mengukur kecepatan gaya apung dilakukan dengan mengukur gaya (F) secara berkelanjutan sebagai fungsi dari waktu yang diperlukan untuk mempertahankan objek terendam. Objek mengapung lebih baik jika F pada sisi positif lebih tinggi. Parameter ini menolong dalam optimasi FDDS untuk stabilitas dan durabilitas gaya apung yang dihasilkan untuk mencegah kelemahan variasi kemampuan mengapung intragastric yang tidak diinginkan ^(3,4,10)

$$RW \text{ atau } F = F \text{ buoyancy} - F \text{ gravity} = (D_f - D_s)gV$$

F = gaya total vertical (*total vertical force*), D_f = *fluid density*, D_s = densitas objek ,
V = volume, g = gravitasi.

Pada saat sistem penghantaran obat terapung berada di atas permukaan cairan lambung obat akan dilepaskan secara sedikit perlahan-lahan (sedikit demi sedikit) dengan kecepatan yang direncanakan, setelah obat dilepaskan, sisa sistem dikeluarkan dari lambung ^(10,11,12).



Gambar V.2. Mekanisme sistem terapung. GF = cairan lambung

D. Obat Yang Potensial Untuk GRDFs

Tidak semua obat dapat dibuat dalam sistem terapung, obat yang potensial untuk menjadi kandidat dibuat dalam GRDFS adalah :

1. Semua obat yang beraksi local di lambung, seperti misoprostol, antacids dll ⁽¹³⁾.
2. Obat-obat yang jendela absorpsinya sempit di saluran gastrointestinal, para aminobenzoic acid , furosemide , riboflavin LDOPA, dll.
3. Obat-obat yang tidak stabil dalam suasana intestinal atau kolon seperti captopril, ranitidine HCl, metronidazole.
4. Obat-obat yang mengganggu mikroba seperti antibiotic terhadap Helicobacter pylori.
5. Obat-obat yang memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi, seperti diazepam, chlordiazepoxide, verapamil HCl.

6. Obat-obat yang absorpsi utamanya di lambung dan gastrointestinal bagian atas, seperti calcium supplements, chlordiazepoxide, cinnarazine.

Obat- obat yang tidak cocok dibuat dalam GRDFS, adalah :

1. Obat-obat yang memiliki kelarutan dalam suasana asam terbatas, seperti phenytoin.
2. Obat-obat yang tidak stabil dalam lingkungan lambung, seperti erythromycin.
3. Obat-obat yang ditujukan untuk dilepaskan selektif di kolon, seperti 5- amino salicylic acid dan corticosteroids dll.

E. Macam-macam Sistem Penghantaran Obat Terapung (SPOA)

Secara garis besar SPOA dikelompokkan menjadi sistem dengan unit tunggal dan multi unit. Proses terapungnya sistem dapat dibuat menggunakan mekanisme effervesen dan sistem non efervesen untuk terjadinya proses.

Sistem floating unit tunggal ada dua macam, yaitu :

1. Sistem penghantaran obat terapung non efervesen meliputi :
 - a. Sistem keseimbangan hidrodinamika atau *Hydrodynamic Balanced System* (HBS),
 - b. *Floating chamber*
 - c. Tablet dengan silinder berrongga (*hollow cylinder*),
 - d. Multilapisan film (*Multilayer flexible film*).
2. Sistem penghantaran obat dengan sistem efervesen, meliputi :
 - a. Sistem terapung yang mengandung komponen efervesen

- b. Sistem terapung berdasarkan pada resin penukar ion,
- c. Sistem terapung dengan inflatable chamber
- d. Sistem penghantaran obat yang dikontrol secara osmotik
- e. *Programmable drug delivery.*

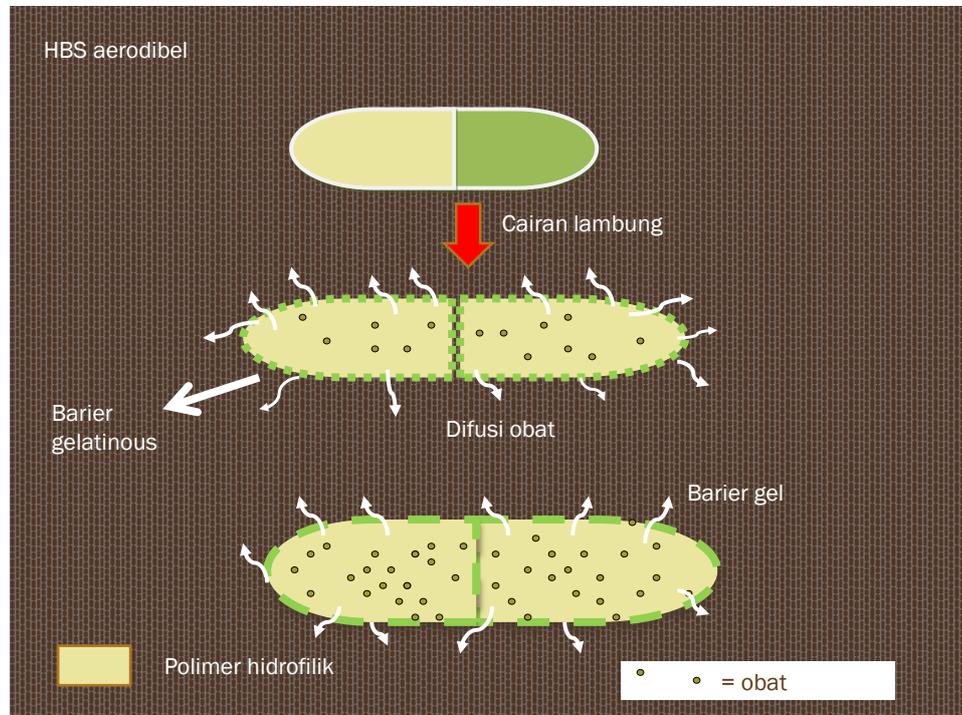
Sistem terapung multiunit ada empat macam, yaitu :

1. Non – effervescent systems (Alginate beads)
2. *Effervescent systems (Floating pills)*
3. *Hollow microspheres*
4. *Raft-forming system.*

Sistem Non- effervescent. Sistem non efervesen berdasarkan pada mekanisme pengembangan polimer atau bioadhesi pada lapisan mukosa di saluran cerna. Pembawa yang paling banyak digunakan pada non-efervesen FDDS adalah pembentukan gel atau selulosa tipe hidrokoloid dengan daya mengembang tinggi, poli sakharida dan bahan pembentuk matriks *polycarbonate, polyacrylate, polymethacrylate, polystyrene*. Polimer bioadhesive, seperti chitosan dan carbopol.

Hydrodynamic balance system (HBS). Hydrodynamic balance system pertama kali diciptakan oleh Sheth dan Tossounian ⁽¹⁴⁾. Sistem ini mengandung obat dengan hidrokoloid pembentuk gel untuk menjaga sistem terapung di atas cairan lambung. Waktu retensi di lambung diperpanjang dan jumlah obat yang mencapai tempat absorpsi absorpsi dalam bentuk terlarut untuk diabsorpsi maksimal. Sistem ini memasukan satu atau lebih hidrokoloid tipe selulosa yang kelarutannya tinggi sebagai pembentuk gel dalam jumlah besar, seperti polycardophil, polyacrylate and

polystyrene. Pada saat kontak dengan cairan lambung, hidrokoloid dalam sistem terhidrasi dan membentuk barier berupa gel disekitar permukaannya (Gambar V.3)



Gambar V.3. Sistem Keseimbangan Hidrodinamik (HBS).

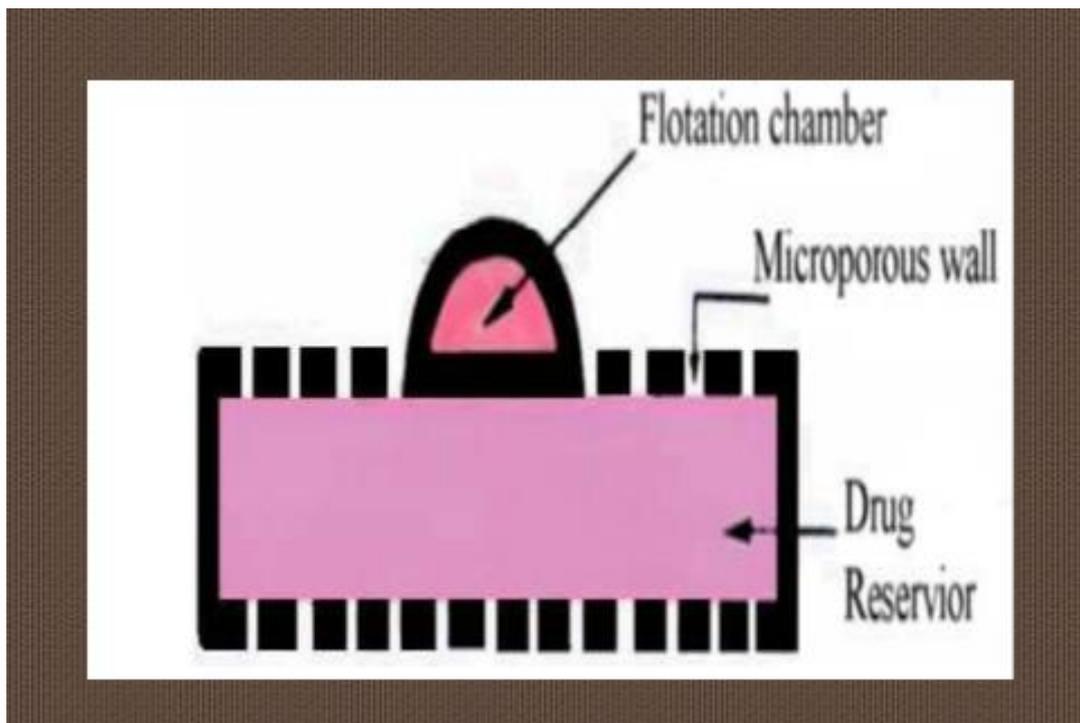
Pembentukan barier polimer yang bersifat gelatin yang dihasilkan dari pengembangan polimer hidrofilik. Obat dilepaskan dengan difusi dan erosi barier gel.

Faktor-faktor yang berperan pada efektifitas obat dalam HBS adalah :

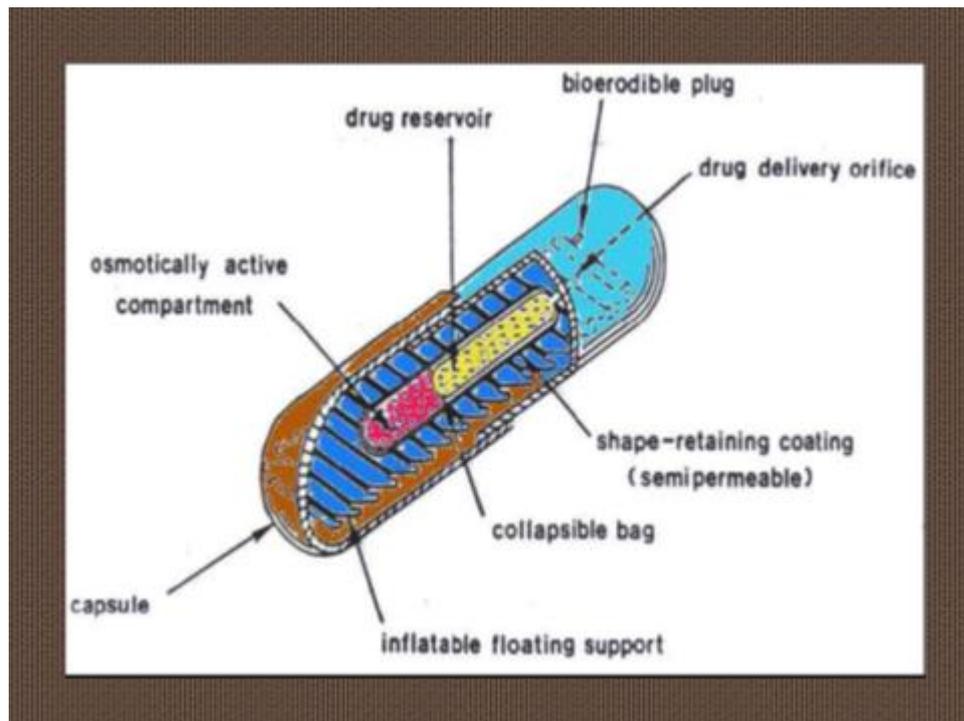
1. Jumlah obat aktif untuk menghasilkan efek terapi
2. Densitas bulk
3. Sifat hidrofilik dan hidrodinamik
4. Stabilitas cairan lambung.

Fluid –filled floating chamber. *Fluid –filled floating chamber* diperoleh dengan cara memasukan suatu gas ke dalam suatu camber terapung berisi gas yang

dimasukkan kedalam suatu komponen mikroporos yang berupa reservoir obat. Lobang terbuka ada di atas dan dibawah dinding dimana cairan gastrointestinal masuk untuk melarutkan obat. Kedua dinding yang lain pada saat kontak dengan cairan tertutup sehingga tidak melarutkan obat yang ditahan/ada di dalam. Cairan yang ada menjadi berongga dengan adanya udara, di bagian bawah vakum atau mengandung gas, cair, atau padat yang memiliki gravitasi yang spesifik sesuai dan bersifat inert. Sistem alat pengembang yang mengembang, menahan sistem terapung dalam lambung untuk waktu lebih lama dan setelah dilepaskan semua dinding terdesintegrasi dan keluar menuju usus dan dieliminasi. Gambar V.4 memperlihatkan chamber terapung yang berisi gas ⁽¹²⁾ .



Gambar V. 4. Chamber terapung yang terisi gas⁽¹⁵⁾



Gambar V. 5. Intragastrik osmotik DDS ⁽¹⁵⁾

Tablet dengan silinder berlubang. Suatu sistem yang terdiri dari dua tablet matriks obat-HPMC ditempatkan dalam suatu impermeable silinder polipropilen berlubang. Masing-masing matriks tablet satu dari ujung silindernya tertutup sehingga suatu ruang terisi udara dikembangkan diantaranya, yang menyediakan sistem dengan densitas rendah ⁽¹⁶⁾.

Multilapisan film (*Multilayer flexible film*). Sistem ini berupa lembaran fleksibel multilayer, seperti lapisan obat yang terapung pada cairan lambung dan memiliki karakteristik menahan pelepasan. Sistem terdiri dari pembawa film dari matriks polimer yang tidak larut dengan obat yang terdispersi didalamnya, dan suatu barrier film yang menyalut pembawa. Film barrier terdiri dari polimer dan kopolimer yang tidak larut air, dan suatu obat yang permeabel. Kedua film menyalut bersama sepanjang perifer, seperti suatu jalan untuk memperangkap suatu kantong udara

kecil, yang memberikan film berlapis tipis untuk daya apung dan kecepatan pelepasan obat dapat dimodulasi oleh matrik polimer tertentu yang sesuai⁽¹⁶⁾ .

Sistem Efervesen (*Effervescent systems*).

Sistem effervesen dalam menghasilkan gas karbondioksida dapat berasal dari bahan pembentuk gas dan dapat juga dengan menggunakan cairan yang mudah menguap. Sistem effervesen yang menggunakan bahan pembentuk gas, contohnya karbonate (natrium bikarbonat) dan asam organik seperti asam sitrat dan asam tartrat untuk menghasilkan gas karbondioksida (CO₂), sehingga menurunkan densitas sistem dan membuatnya terapung diatas cairan lambung.



Gambar V. 6. Sistem pembangkit gas : Skema monolayer DDS

Komponen yang terkandung dalam sistem terapung berupa matriks dari polimer yang dapat mengembang seperti metilselulosa dan chitosan dan berbagai

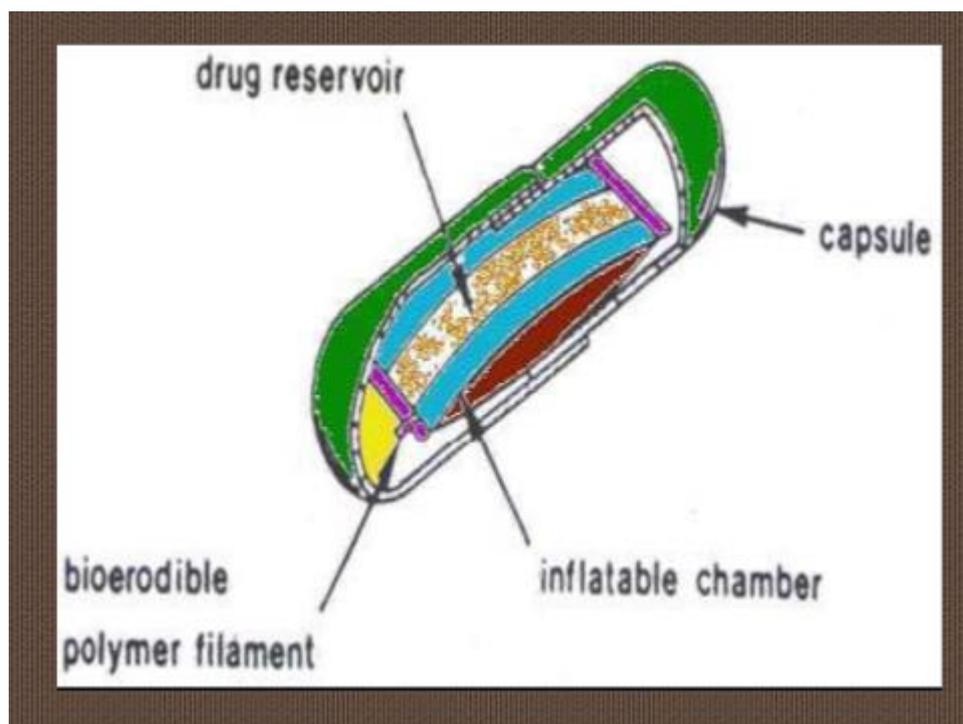
bahan effervesen seperti natrium bikarbonat, asam tartrat dan asam sitrat. Semuanya diformulasikan dalam sediaan, ketika sediaan kontak dengan kandungan cairan lambung gas CO₂ akan dilepaskan dan terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang, sehingga memberikan gaya untuk terapung pada bentuk sediaan (Gambar V.6). Waktu *onset* (*lag time* sebelum terapungnya unit < 1 menit dan terapung berlangsung selama 8 – 10 jam, sedang waktu transit di lambung (GRT) meningkat sebanyak 4 jam. Tablet bilayer dibuat dua lapisan, satu lapisan mengandung komponen penghasil gas dalam hidrokoloid, dan lapisan lainnya terdiri dari obat dengan pelepasan diperlambat ⁽¹¹⁾ .

Sistem terapung berdasarkan resin penukar ion (Floating system based on ion exchange resin). Butiran-butiran resin yang penuh dengan bikarbonat dan obat yang diikatkan pada resin. Butiran-butiran resin disalut dengan suatu membran semipermeabel untuk menanggulangi kecepatan hilangnya CO₂. Setelah masuk ke dalam media lambung, terjadi pertukaran ion-ion bikarbonat dan klorida dan mengarah pada pembentukan CO₂ yang terperangkap dalam membran, menyebabkan partikel terapung. Waktu tinggal di lambung secara substansial diperpanjang dibandingkan dengan kontrol jika sistem diberikan setelah sedikit makan terutama makanan cair. Selanjutnya sistem mampu mempertahankan pelepasan obat.

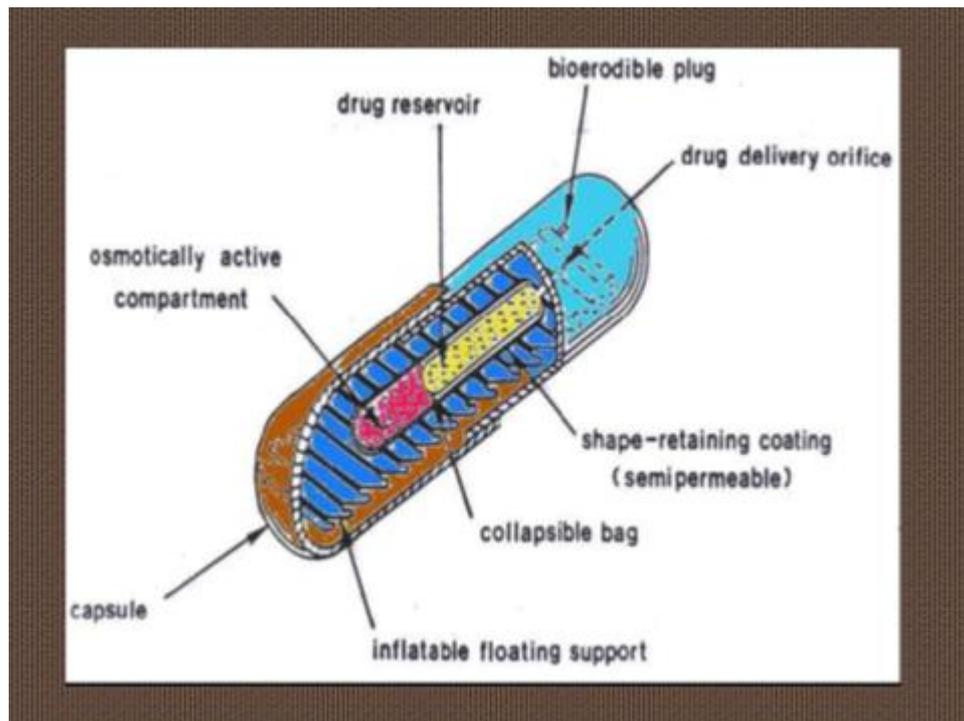
Floating system with inflatable chamber. Mekanisme alternatif penghasil gas dapat dikembangkan seperti suatu sistem floating terkontrol secara osmotik. Gas dengan titik didih < 37°C(cyclopentana, dietileter) dimasukkan dalam bentuk yang dipadatkan/dicairkan ke dalam sistem. Pada suhu fisiologis, gas menguap mengakibatkan obat dalam alat terapung. Untuk memudahkan unit keluar dari

lambung, sistem dibuat dari suatu bioaerodibel yang membiarkan uap air keluar (Gambar V.7) ⁽⁴⁾ . .

Sistem penghantaran obat yang dikontrol secara osmotik (*Intragastrik osmotically*) adalah suatu system penghantaran obat menggunakan tekanan osmotik untuk mengontrol pelepasan dan suatu inflatable floating sebagai pendukung dalam kapsul bioerodible. Ketika sistem sampai di lambung, kapsul bioerodible dengan cepat terdesintegrasi untuk melepaskan sistem penghantaran obat. Pendukung untuk terjadinya terapung terbuat dari polimer yang dapat merubah bentuk cairan menjadi gas pada suhu tubuh untuk terapung keatas (Gambar V.8).



Gambar V.7. Inflatable sistem ⁽¹⁵⁾



Gambar V. 8. *Intragastric osmotically DDS* ⁽¹⁵⁾

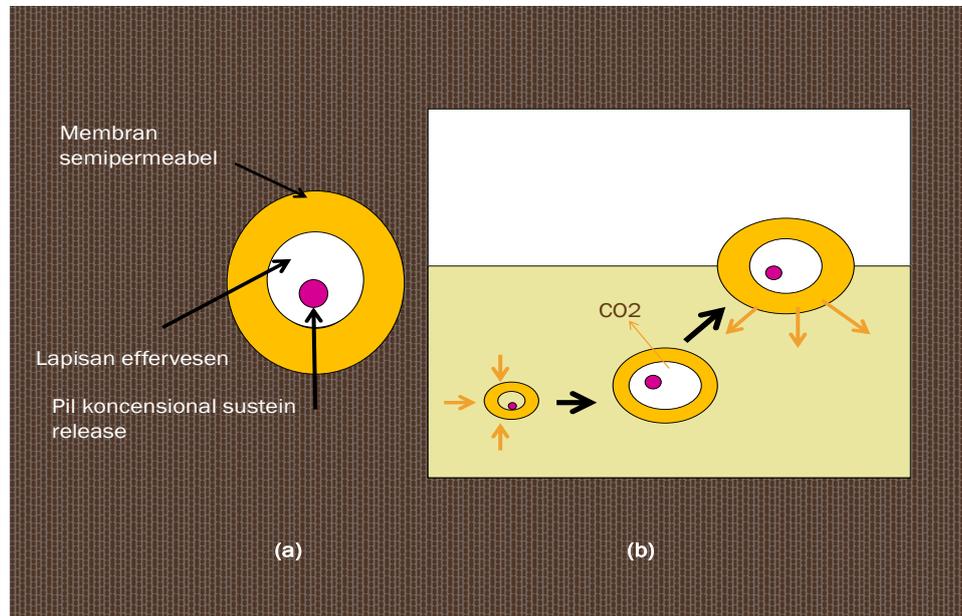
Programmable drug delivery : Penghantaran obat terprogram, sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol dikembangkan dalam bentuk suatu kapsul yang tidak dapat dicerna (obat yang terkandung secara perlahan dilepaskan secara terkontrol dari matriks eroding). Sistem ini dirancang untuk bekerja otomatis membesar secara geometris yang menjaga sistem tetap terapung di lambung dan mencegah melewati saluran gastrointestinal. Hidroksipropil metil selulosa dengan grade viskositas yang berbeda digunakan sebagai model matriks eroding. Setelah matriks inti tererosi, sistem balon secara otomatis rata (kempes) sehingga sistem kembali ke ukuran kapsul normalnya untuk dieliminasi lewat saluran gastrointestinal ⁽¹⁷⁾

Multiple unit floating system (Non-effervescent system). Alginat telah menjadi pusat perhatian dalam pengembangan sistem multi unit. Alginat merupakan kopolimer tidak toksik, biodegradable, linier, terbentuk dari L-glucuronat and residu asam L-manuronat. Bentuk sediaan terapung dengan multi unit telah dikembangkan dari kalsium alginat yang dihasilkan dengan semprot kering. Butiran spheris dengan diameter sekitar 2,5 mm dibuat dengan meneteskan larutan alginat ke dalam larutan kalsium klorida, yang menyebabkan pengendapan kalsium alginat. Butirannya kemudian dipisahkan dan dibekukan dalam nitrogen cair, dan *freeze dried* -40°C selama 24 jam, terjadi pembentukan sistem berporos yang dapat mempertahankan suatu gaya apung selama 12 jam ^(18, 19,20) . Sistem multi unit dapat dikembangkan dengan melibatkan membran kalsium alginat/PVA, keduanya dipisahkan dengan kompartemen udara. Kompartemen udara menyebabkan terapungnya butiran. Adanya air, PVA keluar dan meningkatkan permeabilitas membran, mempertahankan integritas kompartemen udara. Sedangkan sifat terapung ditingkatkan dengan meningkatnya bobot molekul dan konsentrasi PVA ^(21,22)

Multiple unit floating system (Sistem Efervesen)

Pil terapung (*Floating pills*). Suatu sistem terapung baru yang terdiri dari lapisan effervesen dan lapisan membrane yang dapat mengembang menyalut pil lepas lambat telah dikembangkan oleh Ichikawa dkk ⁽⁵⁾. Lapisan terdalam bahan effervesen natrium bikarbonat dan asam tartrat dibagi menjadi dua lapisan untuk tujuan kontak langsung antara membrane polimer dari polivinil asetat dan shelak yang telah dimurnikan. Ketika sistem ini terendam dalam dapat pada 37°C pil mulai

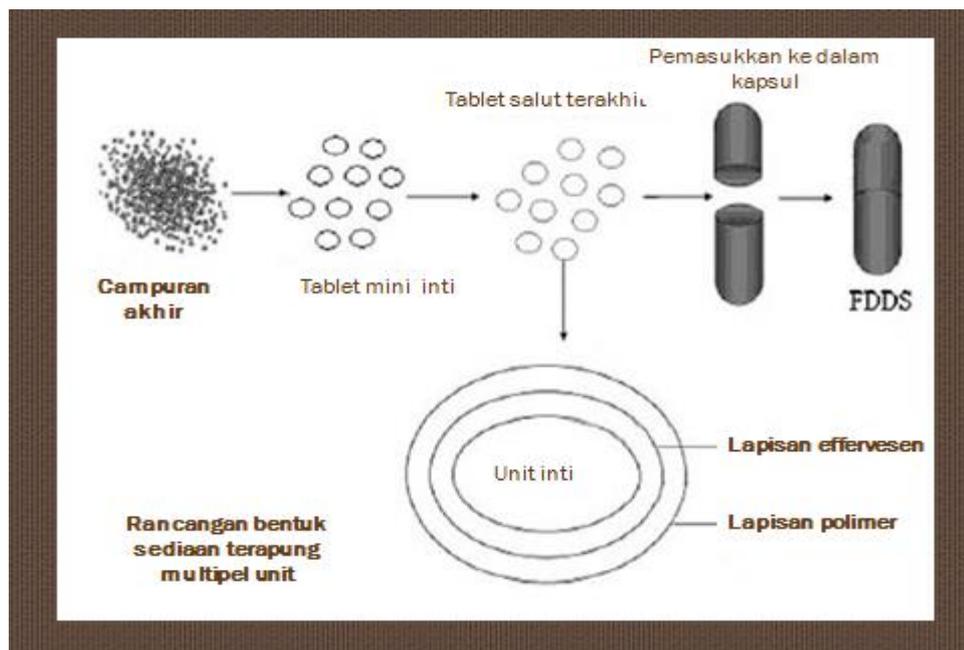
mengembang (seperti balon) dengan densitas < 1.0 g/ml terjadi untuk memasukkan CO_2 (Gambar V.9)



Gambar V.9. Sistem unit multi layer terapung oral (a), mekanisme terapung (b)

Ichiwa M dkk (1991) telah membuat suatu FDS multi unit, sistem terdiri dari beberapa pil sustain release sebagai inti dan dua lapisan diatas pil *sustained release*. Lapisan dalam merupakan suatu lapisan efferveses mengandung natrium bikarbonat dan asam tartrat. Lapisan terluar berupa lapisan membran yang mengembang yang mengandung polivinil asetat dan shellac murni. Ketika sistem dimasukkan ke dalam air, pil mengembang seperti balon dengan densitas jauh lebih kecil dari 1,0 g/ml. Air berdifusi melalui lapisan membran yang mengembang menuju ke dalam lapisan efferveses kemudian terjadi reaksi pembentukan gas CO_2 terjadi dengan netralisasi dalam lapisan efferveses. Sistem terapung sempurna dalam waktu sekitar 10 menit dan sekitar 80% terapung ditahan di atas permukaan cairan lambung buatan selama 5 jam. Ketika sistem terapung, obat(asam p-aminobenzoat) dilepaskan. Kecepatan

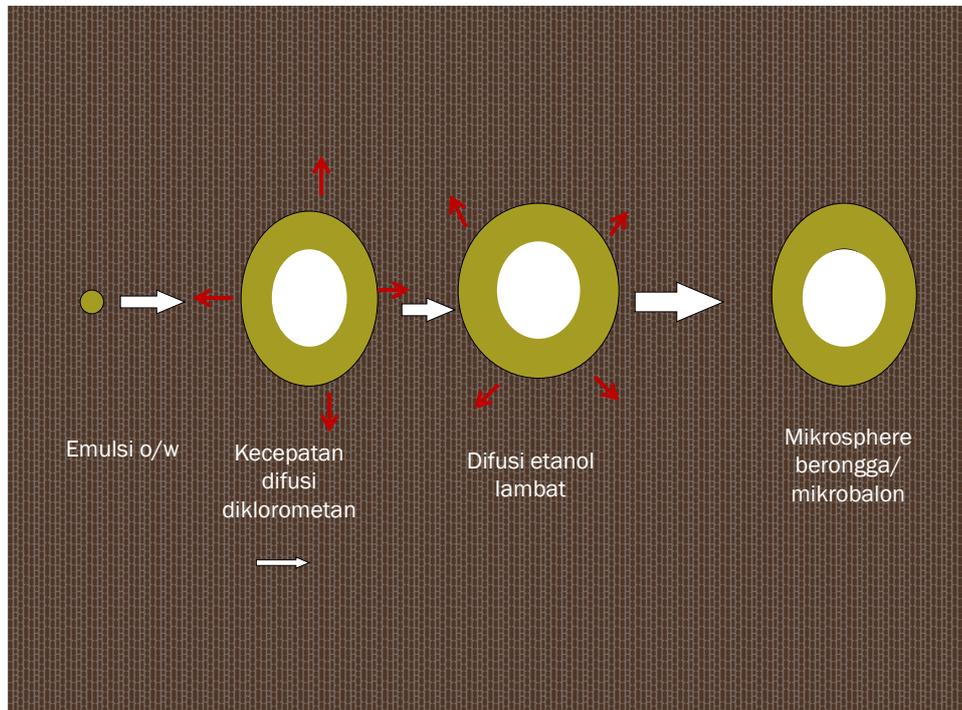
pelepasan obat dari sistem mengikuti kinetik orde nol dan tergantung pada karakteristik penyusun inti sustein release. Pelepasan tidak dipengaruhi jumlah lapisan membran yang mengembang sampai 13 % b/b ⁽⁵⁾. Gambar V.10 merupakan suatu gambaran rancangan suatu bentuk sediaan multiple unit dari mini tablet yang disalut kemudian dimasukan ke dalam kapsul.



Gambar V.10. Gambaran bentuk sediaan terapung multiple unit

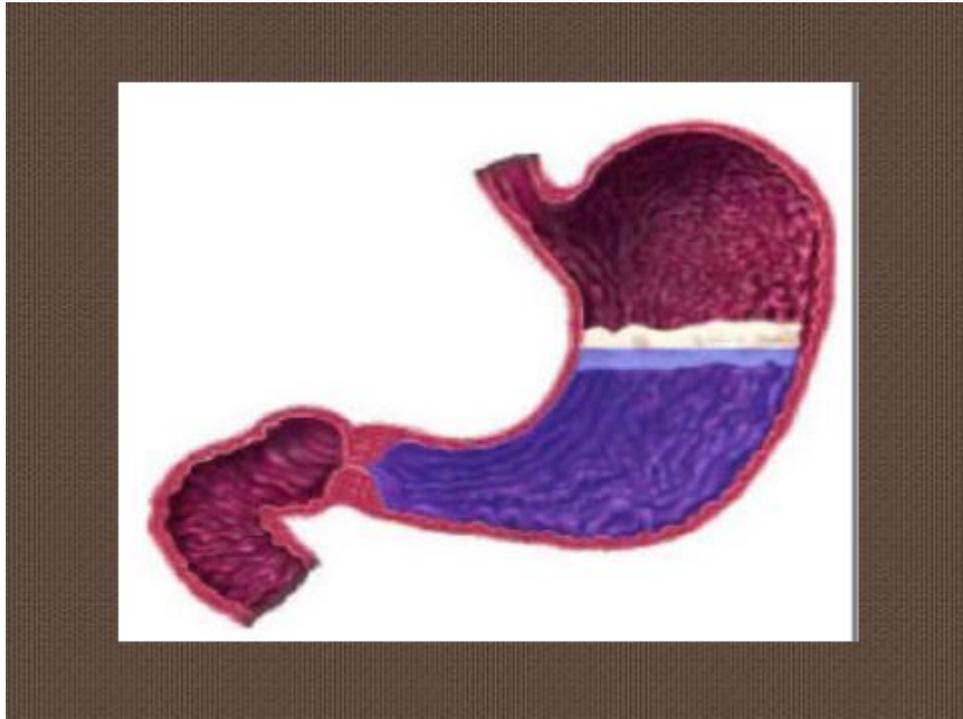
Hollow microspheres . Mikrosphere berongga merupakan salah satu sistem terapung yang sangat dianjurkan, sistem ini memiliki beberapa keuntungan seperti memiliki sifat terapung lebih baik karena ruang rongga pusat di dalam mikrosphere (Gambar V.11). Teknik pembuatan secara umum mencakup penguapan pelarut sederhana, difusi dan penguapan. Polikarbonat, eufdragit S, selulosa asetat, kalsium alginate, agar dan pectin metoksilat digunakan sebagai polimer dalam pembuatan mikrosphere

berongga. Daya apung dan pelepasan obat tergantung pada jumlah polimer, plasticizer, perbandingan polimer dan pelarut yang digunakan ^(5,6,23)



Gambar V.11. *Hollow sphere* / mikroballon

Sistem pembentukan rakit (*Raft-forming system*). Pada saat kontak dengan cairan lambung suatu larutan pembentuk gel (seperti larutan natrium alginat yang mengandung karbonat atau bikarbonat) mengembang dan membentuk suatu gel kental yang kohesif mengandung gelembung CO₂, yang membentuk suatu lapisan rakit diatas cairan lambung dan dengan lambat melepaskan obat. Formulasi ini dapat digunakan untuk obat-obat antacid seperti aluminium hidroksida atau kalsium karbonat untuk menurunkan keasaman lambung. Sediaan ini sering digunakan untuk pengobatan esophageal seperti Gaviscon cair (Gambar V.12) ⁽²⁴⁾ .



Gambar V.12. Pembentukan barrier dengan sistem pembentuk rakit

F. Keuntungan dan Keterbatasan FDDS

Kelebihan dari FDDS yang dapat dimanfaatkan dalam membuat sediaan FDDS ini, adalah ⁽²⁵⁾:

1. Tipe sistem penghantaran obat ini sangat berguna untuk pengobatan yang berhubungan dengan gangguan lambung. Hal ini sesuai dengan tujuan utama sistem, yaitu untuk menghasilkan suatu produk yang ditahan dilambung atau produk yang memiliki suatu peningkatan waktu di lambung.
2. Semua molekul dengan waktu paruh pendek dapat diberikan disini untuk mendapatkan aktifitas terapi yang cukup besar.

3. Semua obat-obat yang dimetabolisme di saluran gastyrointestinal bagian atas bioavailabilitasnya dapat dinaikkan.
4. Sistem ini diharapkan menahan daya apung di atas cairan lambung tanpa mempengaruhi kecepatan intrinsik pengosongan lambung karena densitas bulk lebih rendah dari cairan lambung.
5. Durasi pengobatan melalui dosis tunggal yang melepaskan bahan aktif selama periode penahanan.
6. Obat aktif dihantarkan ke tempat kerja (*site action*), jadi mengurangi / mengeliminasi efek samping
7. Pada prinsipnya FDDS dapat digunakan untuk beberapa obat dan golongan obat
8. Jika ada gangguan pergerakan intestinal dan waktu transit pendek ketika diare, absorpsi obat kecil diharapkan dengan menggunakan sistem ini dapat lebih baik.
9. Formulasi FDDS tidak hanya untuk obat yang diabsorpsi di lambung tapi dapat juga untuk yang diabsorpsi di usus seperti klorfenilamin maleat.

Ada beberapa keterbatasan dimana FDDS tidak dapat digunakan, seperti aspirin dan obat-obat antiinflamasi nonsteroid tidak dapat diberikan dalam bentuk system ini karena menyebabkan luka lambung. Obat-obat yang tidak diinginkan dilepaskan secara lambat di lambung juga tidak baik untuk diberikan dalam bentuk sistem ini ⁽²⁶⁾.

1. Obat-obat yang mengiritasi lambung atau yang tidak stabil dalam lingkungan lambung sebaiknya tidak dibuat dalam sistem yang ditahan di lambung
2. Obat-obat lain seperti isosorbid dinitrat, yang diabsorpsi sama baiknya di saluran gastrointestinal, obat yang mengalami metabolisme tahap awal (*first past effect*) tidak baik untuk dibuat dalam sediaan yang ditahan di lambung.
3. Diperlukan cairan lambung yang cocok sekali untuk penghantaran obat agar terapung.
4. Bentuk sediaan sebaiknya diberikan dengan satu gelas air penuh (200-250 ml)

G. Komponen FDDS

Komponen FDDS selainbat juga terdiri dari polimer dan pembawa yang dapat digunakan dalam membuat sistem penghantaran obat ini. Pembawa yang dapat digunakan dalam FDDS dapat juga untuk sediaan HBS, seperti FDDS^(27,28,29,30):

- Hidrokoloid (20%-70%) anion atau kation seperti gom hidrofilik, turunan selulosa seperti Acacia, pectin, chitosan, agar, casein, bentonite, veegum, HPMC (K4M, K100M and K15M), gellan gum(gelrite®), sodium CMC, MC, HPC .
- Bahan lemak inert edibel (5%-75%), yang memiliki gravity spesifik kurang dari satu dapat digunakan untuk menurunkan sifat hidrofilik

sediaan kemudian meningkatkan daya apung, seperti : beeswax, asam lemak, lemak alcohol rantai panjang, gelucires® 39/01 dan 43/01.

- Bahan effervesen seperti natrium karbonat, asam sitrat, asam tartrat, Di-SGC (DisodiumGlycine Carbonat / Citroglycine).
- Bahan dengandensitas rendah seperti serbuk busa polipropilen (Accurel MP 1000®).
- Bahan yang mempercepat pelepasan (5%-60%), seperti laktosa, manitol.
- Bahan yang menahan pelapasan(5%-60%), seperti dikalsium pospat, talk, magnesium stearat.
- Bahan yang meningkatkan daya apung(sampai 80%), seperti etilselulosa.

Polimer. Polimer yang dapat digunakan untuk sistem FDDS ini adalah HPMC K4M, Calcium alginat, Eudragit S100, Eudragit RL, Propilene foam, Eudragit RS, Etil cellulosa, polimetil meth acrylate, Methocel K4M, Poliethilen glicol, polikarbonat, Natrium alginat, HPC-L,CP 934P,HPC, HPMC, Metolose S.M.100, PVP,HPC-H, HPC-M, HPMC K15, Polyox, HPMC K4, polimer Acrylic, E4M dan carbopol (Shah SH, Patel JK, Patel NV 2010) ^(27,28,29,30).

H. Evaluasi FDDS

Evaluasi yang dapat dilakukan untuk FDDS tergantung dari mekanisme terapungnya sistem. Evaluasi tersebut meliputi (Arrora S, Ali J, Khar RK, Baboota S. 2005).

a). Untuk Sediaan unit tunggal (seperti. tablets)

A). Waktu terapung dan *Floating lag time*

1. *In vitro drug release and duration of floating (dissolution study)*

2. *Resultant weight test*

B) . Metode *In vivo*

1. Metode sinar-X

2. *Gamma-scintigraphy*

3. *Gastroscopy*

4. *Ultrasonography*

b) Untuk sediaan multi unit (seperti butiran yang terapung)

Pada bentuk sediaan multiple unit evaluasi yang dilakukan selain uji pelepasan in vitro, durasi terapung dan uji in vivo gastroretention, juga dilakukan uji :

1. *Morphological and dimensional analysis*

2. *Percentage yield of beads*

3. *Entrapment efficiency*

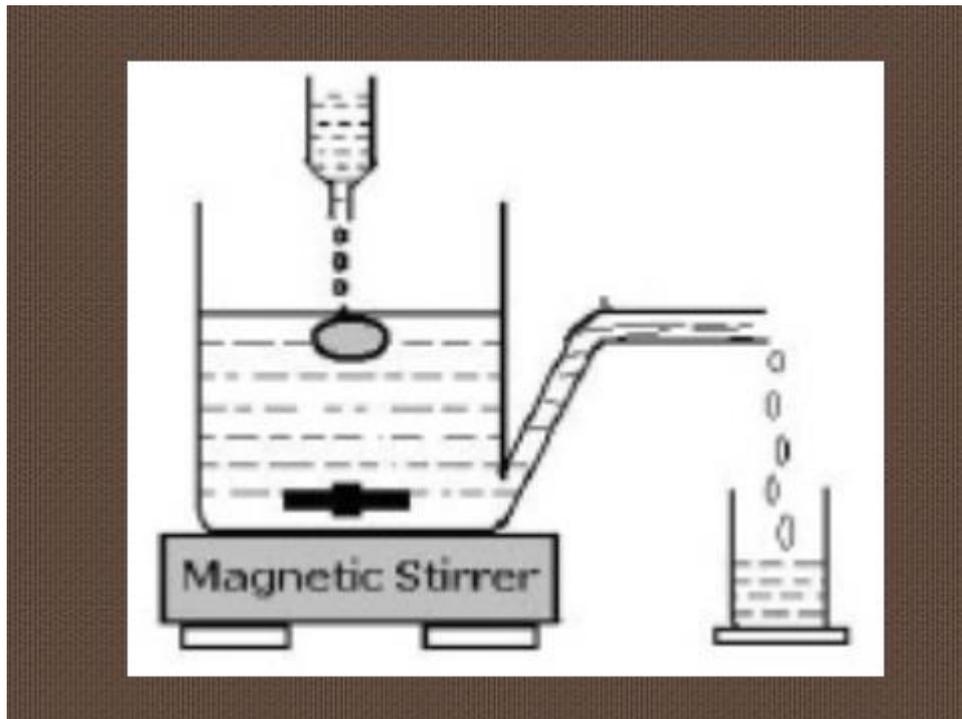
4. *In vitro floating ability (buoyancy %)*

5. *Drug-excipient (DE) interaction*

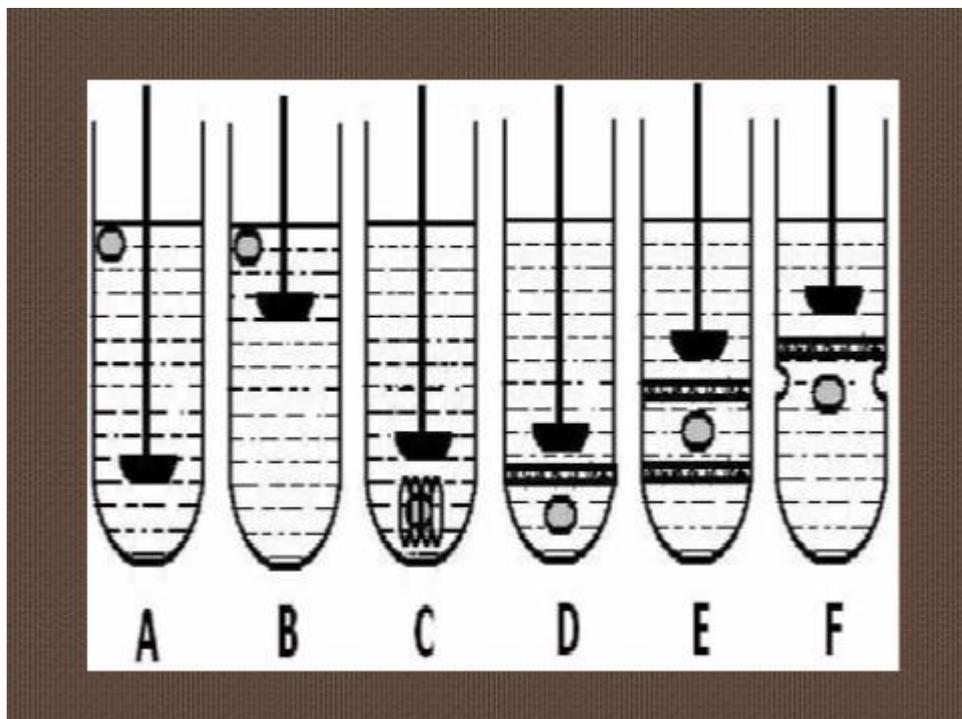
Floating lag time dan floating time. Diperlukan waktu beberapa detik / menit untuk munculnya tablet diatas permukaan medium disolusi. Uji untuk mengukur waktu floating biasanya digunakan dalam cairan lambung buatan atau asam klorida 0,1 mol/l pada suhu 37°C. Waktu yang diperlukan sediaan untuk terapung merupakan term sebagai lag time untuk terapung dan waktu dimana sediaan terapung disebut waktu terapung atau *flotation time*. Sistem untuk melihat sifat floting yang terus menerus (berkelanjutan) adalah keranjang stainless steel yang dihubungkan dengan logam pengocok dan pensuspensi. Objek yang akan terapung dimasukan pada

kedalaman tertentu ke dalam penangas, yang menjaga penguapan air. Gaya apung keatas dapat diukur dengan timbangan dan datanya dialihkan secara on line melalui RS 32. Kemudian digunakan medium uji cairan lambung buatan 900ml (pH1,2) dengan suhu 37°C, data dikumpulkan setiap 30 menit sekali.

Pelepasan obat in vitro dan durasi floating (*In vitro drug release and duration of floating*). Evaluasi ini menggunakan peralatan seperti yang tertera pada USP apparatus II (paddle) pengadukan dilakukan dengan kecepatan 50 atau 100 rpm pada (37±0.2)°C dalam cairan lambung buatan pH 1,2 tanpa pepsin. Sampel diambil untuk ditentukan kadarnya. Waktu yang diperlukan tablet untuk tetap terapung pada permukaan medium disolusi atau durasi terapung diukur. Gohel dkk mengemukakan metode disolusi invitro yang lebih sesuai untuk evaluasi FDDS bentuk tablet. Beker gelas 100 ml dimodifikasi dengan pemegang dibawah, diisi dengan medium larutan HCl 0.1 mol/l sebanyak 70 ml. Dipasang buret untuk menghantarkan medium disolusi dengan kecepatan 2 ml/menit sesuai dengan kecepatan sekresi asam lambung. Alat yang digunakan sesuai dengan USP apparatus II paddle. Uji ini memperlihatkan hubungan in vitro-in vivo yang baik jika diatur seperti kondisi in vivo seperti volume lambung, pengosongan lambung dan kecepatan sekresi lambung (Gambar V.13 dan V.14).



Gambar V.13. Metode disolusi in vitro Arrora S, Ali J, Khar RK, Baboota S. (2005)



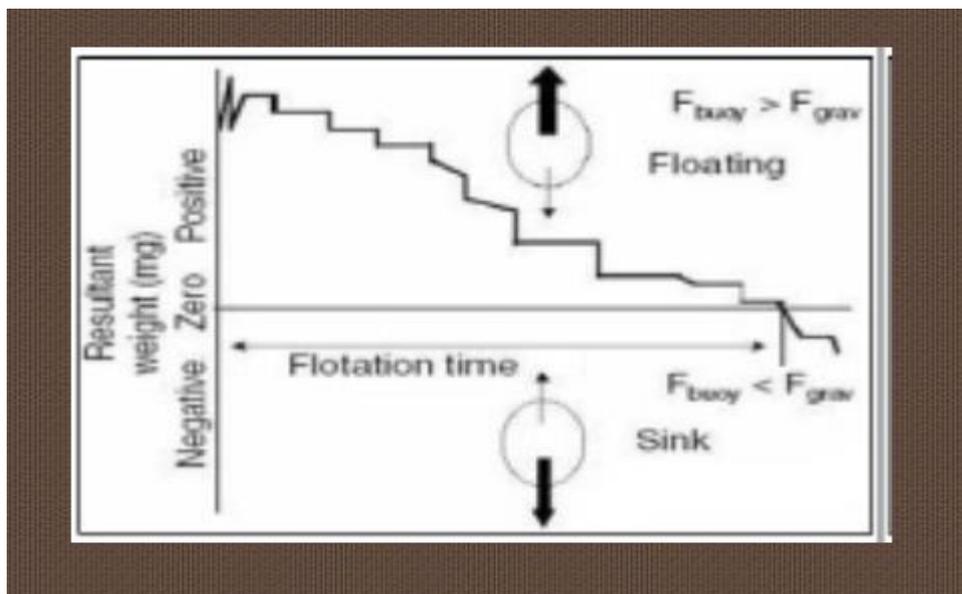
Gambar V.14. Disolusi bentuk sediaan terapung

Uji bobot resultan. Alat uji in vitro telah dirancang untuk menentukan kapabilitas terapung bentuk sediaan sebagai fungsi dari waktu. Hal ini dilakukan dengan mengukur gaya ekivalen dengan gaya F yang diperlukan untuk menjaga objek secara total terendam dalam cairan (Timmermanns J, Moes A(1987)). Gaya ini menentukan selisih bobot objek jika dimasukkan dan dapat digunakan untuk menghitung kapabilitas floating dan non floating. Besarnya gaya, gaya langsung dan selisih bobot terhubung dengan jumlah vektorial dari daya apung (F_{apung}) dan gaya gravitasi (F_{grav}) objek (Gambar 15) seperti terlihat pada persamaan ini

$$F = F_{\text{buoy}} - F_{\text{grav}} \quad F = d_f g V - d_s g V = (d_f - d_s) g V \quad F = (d_f - M/V) g V$$

Dimana F = gaya vertical total (selisih bobot), g = percepatan yang bekerja pada gravitasi, d_f = densitas cairan, d_s = densitas objek, M = masa objek, V = volume objek.

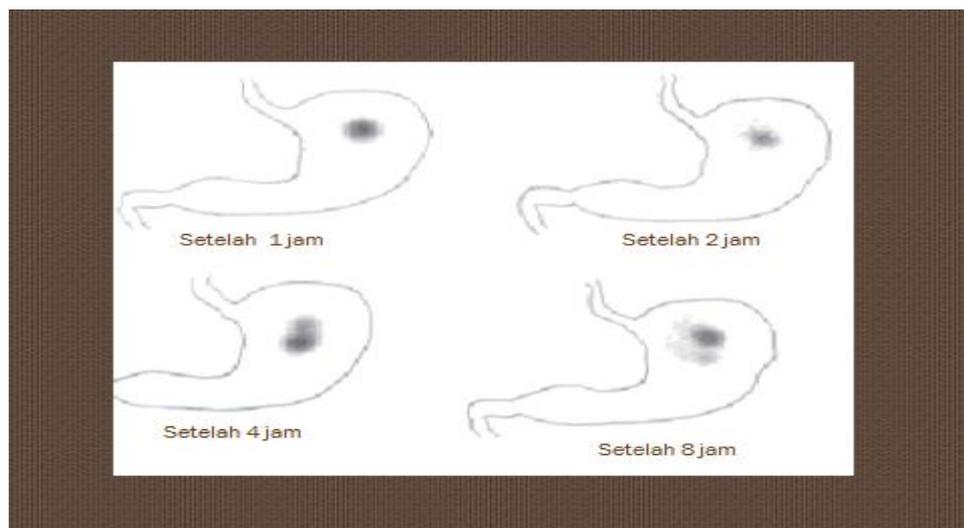
Evaluasi kekerasan dan variasi bobotnya dilakukan juga pada tablet.



Gambar V.15. Pengeruh variasi gaya terhadap sistem terapung Arrora S, Ali J, Khar RK, Baboota S, (2005)

Metode sinar X. Parameter evaluasi dengan sinar – x pada sediaan terapung sangat populer. Metode ini menunjukkan lokasi sediaan dalam saluran cerna dan dapat memprediksi dan menghubungkan waktu pengosongan lambung dan lewatnya sediaan dari saluran cerna. Pemasukan suatu bahan radioaktif ke dalam sediaan padat dapat terlihat.

Gamma-Scintigraphy. *Gamma-emmiting radionuclide* dalam suatu formulasi memberikan secara tidak langsung observasi eksternal menggunakan suatu kamera-gama atau *scintiscanner* (Gambar V.16). Pada kasus gamma *scintigraphy* sinar gamma diemisikan oleh radionuklida difokuskan pada kamera, yang menolong untuk memonitor lokasi sediaan di saluran cerna. Radioisotop yang diemisi sinar gama dimasukan ke dalam sediaan dengan pelepasan terkontrol yang terapung (CRDFs) telah menjadi seni evaluasi awal untuk sediaan yang ditahan di lambung pada sukarelawan sehat. Sejumlah kecil isotop stabil seperti Sm, disusun ke dalam sediaan selama pembuatan.



Gambar V. 16 . Gambaran gamma scintigrafi hasil evaluasi pada lambung
voluntir. Sonar GS,2007

Kelemahan utama dari gamma-scintigraphy adalah radiasi pengion yang dihubungkan untuk pasien, informasi topografis yang terbatas, resolusi rendah yang tidak bisa dipisahkan kepada teknik dan persiapan radiopharmaceutic yang kompleks dan mahal (concurrently ingested pharmaceutical matrix dosage forms, Nucl Med Biol.,18, 1991, 711-718.).

Gastroscopy. Gastroscopy merupakan endoscopy peroral digunakan dengan suatu sistem fiberoptic dan video. Gastroscopy disarankan digunakan untuk memeriksa FDDS secara visual efek tinggal yang lama dalam lambung. Evaluasi FDDS dapat digambarkan dalam lambung lebih terinci.

Ultrasonography. Gelombang ultrasonik secara substansial merefleksikan perbedaan *acoustic impedances* melewati interferensi kemampuan menggambarkan beberapa organ abdominal. Semua DFs tidak memiliki *acoustic* yang tajam, karena ada interferensi dengan cairan fisiologi. Oleh karena itu, ultrasonografi tidak secara rutin digunakan untuk evaluasi FDDS. Karakterisasi meliputi pemeriksaan lokasi intragastrik hidrogel, pelarut berpenetrasi ke dalam gel dan berinteraksi antara dinding lambung dan FDDS selama terjadi gerakan peristaltik.

Analisis morfologi dan dimensi. Analisis morfologi dan dimensi menggunakan *scanning electron microscopy* (SEM and TEM). Ukuran partikel dapat juga diukur menggunakan mikroskop optik (Agnihotri S.A, Jawalkar SS, (2006) .

Persenase hasil partikel. Persentase partikel dihitung dari bobot partikel yang diperoleh dibagi dengan bobot total pbat dan polimer dikali 100%.

Efisiensi yang terperangkap (*Entrapment efficiency*). Obat yang terekstraksi oleh suatu metode yang cocok dianalisis dan dihitung dari jumlah obat yang ada dengan kandungan obat secara teoritis dikali 100%.

Kemampuan terapung / daya apung secara in vitro (*In vitro floating ability*)(%)

Sejumlah tertentu mikrosphere disebarkan di atas permukaan alat disolusi (USP aparatus 2) yang diisi dengan 900 ml HCL 0,1 N yang mengandung 0,002%v/v Tween 80 dan di kocok dengan kecepatan 100rpm selama 12 jam. Setelah 12 jam, lapisan yang terapung dan lapisan yang mengendap dipisahkan, dikeringkan di desikator dan ditimbang. Daya apung dihitung dengan rumus sbb :

$$\% \text{ Daya apung} = \text{Buoyancy (\%)} = \frac{W_f}{(W_f + W_s)} \times 100$$

Dimana W_f dan W_s adalah berat mikrosphere yang terapung dan mengendap.

Interaksi obat- Bahan pembantu (*Drug-excipient (DE)*). Evaluasi ini menggunakan FTIR. Adanya suatu puncak baru atau hilangnya puncak obat atau bahan pembantu menunjukkan adanya interaksi (DE). Parameter evaluasi di atas biasanya digunakan untuk granul (gelucire 43/01) juga dievaluasi untuk efek penuaan dengan bantuan alat *differential Scanning Calorimeter (DSC)* atau *hot stage polarizing microscopy*.

I. Aplikasi dan teknologi FDDS (*Ekta Gurnany, dkk.2011*)

1. Studi terakhir menunjukkan bahwa pemberian tablet floating Diltiazepam sehari 2 kali dapat lebih efektif dibandingkan terhadap tablet konvensional pada pasien hipertensi dengan pengontrolan tekanan darah.

2. Madopar® HBS- mengandung L-Dopa and benserazide dilepaskan dan diabsorpsi selama periode 6-8 jam dan dapat mempertahankan kadar plasma pada pasien parkinson.
3. Cytotech®- mengandung misoprostol, suatu analog prostaglandin-E1 sintesis, untuk mencegah gastric ulcer yang disebabkan oleh anti inflamasi Non steroid (NSAID).
4. Memberikan konsentrasi obat dalam mukosa, digunakan untuk membasmi H pilorik (organisme yang menyebabkan gastritis khronik dan peptic ulcer).
5. Fluorouracil telah berhasil baik dievaluasi pada pasien *stomach neoplasm*.
6. Bentuk sediaan yang dikembangkan HBS untuk *tacrine* merupakan suatu sistem yang lebih baik dan menurunkan efek samping gastrointestinal pada pasien Alzheimer.
7. Untuk pengobatan kanker lambung atau usus
8. Perusahaan Alza telah mengembangkan *platform gastro retentive* berupa sistem OROS®, dalam suatu model anjing sebagai produk yang ditahan di lambung anjing selama 12 jam setelah diberikan dan berada selama 24 jam.

J. Rangkuman

1. Salah satu sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung atau *gastroretentive drug delivery systems* disingkat dengan (*GRDDS*) adalah sistem penghantaran obat terapung atau *Floating drug delivery system (FDDS)*. Sistem ini dibuat sedemikian rupa sehingga memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung, sehingga memiliki daya untuk terapung di atas cairan lambung dalam periode waktu yang lama tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung.
2. Secara garis besar FDDS dikelompokkan menjadi sistem dengan unit tunggal dan multi unit. Proses terjadinya terapung dapat melalui reaksi effervesen maupun non effervesen.
3. **Sistem floating unit tunggal ada dua macam**, yaitu : Sistem penghantaran obat terapung non efervesen (Sistem keseimbangan hidrodinamika atau *Hydrodynamic Balanced System (HBS)*, *Floating chamber*, Tablet dengan silinder berrongga (*hollow cylinder*), Multilapisan film (*Multilayer flexible film*).
4. **Sistem penghantaran obat dengan sistem efervesen**, meliputi : Sistem terapung yang mengandung komponen efervesen, Sistem terapung berdasarkan pada resin penukar ion, Sistem terapung dengan *inflatable chamber* dan *Programmable drug delivery*.
5. **Sistem terapung multiunit ada empat macam**, yaitu : Non – effervescent systems (*Alginate beads*), *Effervescent systems (Floating pills)*, *Hollow microspheres*, dan *Raft-forming system*.

6. Tidak semua obat dapat/cocok diberikan dalam bentuk sistem ini. Obat- obat yang tidak cocok dibuat dalam GRDFS, adalah yang memiliki kelarutan dalam suasana asam terbatas (seperti phenytoin), yang tidak stabil dalam lingkungan lambung (seperti erithromicin, yang ditujukan untuk dilepaskan selektif di kolon (seperti 5- asam amino salisilat dan corticosteroids dll).
7. Evaluasi yang dapat dilakukan untuk FDDS tergantung dari mekanisme terapungnya sistem.
 - a. **Evaluasi yang dilakukan untuk Sediaan unit tunggal adalah : waktu terapung dan *Floating lag time* , *in vitro drug release* dan *duration of floating (dissolution study)*, *Resultant weight test*. ***In vivo methods meliputi*** : metode sinar-X, *Gamma-scintigraphy*, *Gastroscopy*, dan *Ultrasonography*.**
 - b. **Evaluasi yang dilakukan untuk sediaan multi unit adalah** : pelepasan *in vitro*, durasi terapung dan uji *in vivo* uji penahanan dalam lambung, analisis bentuk sediaan multiple unit dan *Morphological and dimensional analysis*, *percentage yield of beads*, *entrapment efficiency*, *in vitro floating ability (buoyancy %)*, dan adanya interaksi *drug-excipient (DE)*.

K. Daftar Pustaka

1. Ravi PS, Ashish VP, Rahul BP, Patel, Patel KR, Patel N.M , Gastroretentive drug delivery systems: a review, *IJPWR VOL 2 ISSUE 1 (Jan – Apr) – 2011*
2. Anand SS dan Rakhee KK, An Overview on Various Approaches To Oral Controlled Drug Delivery System Via Gastroretention. *IJPSRRR*. Vol 2, Issue 2, 2010
3. Arrora S, Ali J, Khar RK, Baboota S, Floating drug delivery systems: A review, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*,6, 2005, 90-372
4. Atyabi F, Sharma HL, Mohammad H, and Fell JT, Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads, *J. Cont Rel.* 42, 1996, 25-28.).
5. Ichikawa M, Watanabe S, dan Miyake Y. A New Multiple-Unit Oral Floating Dosage Systems, I: Preparation and In Vitro Evaluation of Floating and Sustained-Release Characteristics, *J. Pharm. Sci.* 80, 1991, 1062-1066.
6. Kawashinia Y, Niwa T, Takcuchi H, Hino T, Itoh Y, Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach, *J.Pharm. Sci.*,81, 1992, 135-140.
7. Davis DW. Method of Swallowing a Pill, US Patent No. 3,418,999, (31 Dec 1968).
8. Fell J.T., Whitehead L., and Collett J.H., Prolonged Gastric Retention Using Floating Dosage Forms, *Pharm. Technol.* 2000, 82-90.).
9. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention, *Pharm. Res.*, 14 (6), (1997), 815-819.

10. Timmermans J, Moes AJ, How Well Do Floating Dosage Forms Float? *Int. J. Pharm.* 62, 1990, 207–216.
11. Ingani HM, Timmermans J, Moes AJ, Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit. *Int. J. Pharm.* 35, 1987, 157-164.
12. Joseph NH, Laxmi S, Jayakrishnan A, A floating type oral dosage form for piroxicam based on hollow microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits, *J. Cont. Rel.*, 79, 2002, 71-79.
13. Punitha K, Khadhir S, Ravichandiran V, Umadevi SK, Vaijyanthi V, Padmapriya S, Suresh KS, Intragastric Floating Drug Delivery System Of Ranitidine Hydrochloride: Formulation and Evaluation. 2010, *Int J Pharm Pharm Sci, Vol 2, Issue 4, 105108*
14. Singh BN, Kim KH, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J Control Rel.*, 63, 2000, 235-239.
15. Kumar. A, Rajesh V, Suresh P & Anil B. Overview Of Gastroretentive Drug Delivery Syatem. *Journal of Natura Conscientia* ,2011, 2(3), 423- 436
16. Krögel I, Bodmeier R, Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores, *Int. J. Pharm.*, 187, 1999, 175-184.
17. Bashaw, (J.D.P.A., CA), Zaffaroni, Alejandro (Atherton, CA), Michaels, Alan S. (Atherton, CA). 1976. Self monitored device for releasing agent at functional rate. ALZA Corporation (Palo Alto, CA), United States.
18. Masareddy RS, Bolmal UB, Patil BR, SHAH V, Metformin Hcl Loaded Sodium Alginate Floating Microspheres Prepared by Ionotropic Gelation

- Technique: Formulation, Evaluation and Optimization, Indian Journal of Novel Drug delivery 3(2), Apr-Jun, 2011, 125-133
19. Vyas SP, and Khar RK, Targetted and controlled Drug Delivery Novel carrier system 1st Ed., CBS Publishers and distributors, New Delhi, 2002; 196-217.
 20. Sakr FM, A Programmable Drug Delivery System For Oral Administration. International Journal of Pharmaceutics, volume ., 184, 1999, 131-139.
 21. Sachin BS, Ramdas TD, Vikarant KN, Vinayak MG, Kiran BK, Kiran BD dan Atul NK, Floating multiparticulate oral sustained release drug delivery system, *J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, 3(1):536-547
 22. Jain NK, Progress in Controlled and Novel Drug Delivery Systems, 1st Ed. CBS Publishers and Distributors, New Delhi, 2004; 84-85
 23. Sato Y, Kawashima Y, Takeuchi H, Yamamoto H, In Vivo Evaluation of Riboflavin Containing Microballoons For Floating Controlled Drug Delivery System in Healthy Human Volunteers, *J. Cont. Rel.*, 93, 2003, 39- 47.
 24. Washington N, Investigation Into The Barrier Action Of An Alginate Gastric Reflux Suppressant, Liquid Gaviscon, *Drug Investig.*, 2, 1987, 23-30
 25. Ekta Gurnany et al. Gastro Retentive Drug Delivery System- A Review *Journal of Pharmacy Research* 2011,4(6),1899-1908
 26. Shivkumar HG, Vishakante D, Kumar TMP, Floating Controlled Drug Delivery Systems For Prolong Gastric Residence, *Indian. J. Pharm. Educ.*, 38, 2004, 172-179.
 27. Shah SH, Patel JK, Patel NV, Stomach Specific floating drug delivery system: A Review, *Int. J. Pharm Tech Res.*, 2, 2010, 2497-2505.

28. Mitra SB. Sustained-Release Oral Medicinal Delivery Device, US Patent No. 4,451,260 (29 May 1984).
29. Timmermanns J, Moes A, How well do floating dosage forms float? *Int.J.Pharm.*, 62,1987, 207-216.
30. Navneet T, Brahma PG, Deepak P, Suresh K Chaturvedi , Nishi P Jain , Jitendra Banweer. A comprehensive review on floating oral drug delivery system, *Drug Invention Today Vol.2.Issue 7.July 2010*
31. Concurrently ingested pharmaceutical matrix dosage forms, *Nucl Med Biol.*,18, 1991, 711-718.).
32. Navneet T, Brahma PG, Deepak P, Suresh K Chaturvedi , Nishi P Jain , Jitendra Banweer . A comprehensive review on floating oral drug delivery system, *Drug Invention Today Vol.2.Issue 7.July 2010*
33. Anonim. concurrently ingested pharmaceutical matrix dosage forms, *Nucl Med Biol.*,18, 1991, 711-718.).

BAB VI.
SISTEM PENGHANTARAN OBAT
MUKOADHESIVE YANG DITAHAN DILAMBUNG



BAB VI

SISTEM PENGHANTARAN OBAT MUKOADHESIF YANG DITAHAN DI LAMBUNG

A. Pendahuluan

Sistem penghantaran obat lepas lambat merupakan salah satu sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi untuk memperpanjang efek obat. Efektifitas sediaan oral yang diberikan dalam bentuk *sustained release* menjadi tidak optimal dengan adanya kondisi fisiologis saluran cerna yang tidak dapat dikontrol seperti adanya waktu pengosongan lambung, waktu transit di saluran cerna dan waktu tinggal sediaan di usus bagian atas. Permasalahan ini dapat diatasi dengan sistem penghantaran obat dimodifikasi yang mempunyai waktu tinggal diperlama di tempat terjadinya absorpsi serta kontak yang optimal antara sediaan dan lokasi terjadinya absorpsi ⁽¹⁾.

Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung atau *gastroretentive drug delivery systems (GRDDS)* adalah suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya terjadi di lambung secara terkontrol dalam jangka waktu yang lebih lama untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal. Sistem ini dibuat untuk mengatasi permasalahan yang muncul pada pemberian obat secara oral ⁽¹⁾.

Ada beberapa jenis sistem yang dapat ditahan di lambung, yaitu sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling system*), sistem merekat (*biodhesive system atau system mucoadhesive*), sistem magnetik (*magnetic systems*), *modified-shape systems*, *highdensity system*, sistem penghantaran magnetik (*magnetic systems*), *ion exchange resins*, *osmotic regulated systems*, *super porous*

hydrogel system, dan sistem yang menahan pengosongan / pengeluarannya dari lambung lainnya ^(1,2).

Pada bab ini akan diuraikan tentang sistem penghantaran obat mukoadhesif yang ditahan di lambung, mekanisme adhesif, bahan aktif yang dapat dan tidak dapat dibuat dalam GRMDDS, macam-macam sistem mukoadhesif, keuntungan dan kerugian, komponen dan pembawa MDDS, serta evaluasi MDDS.

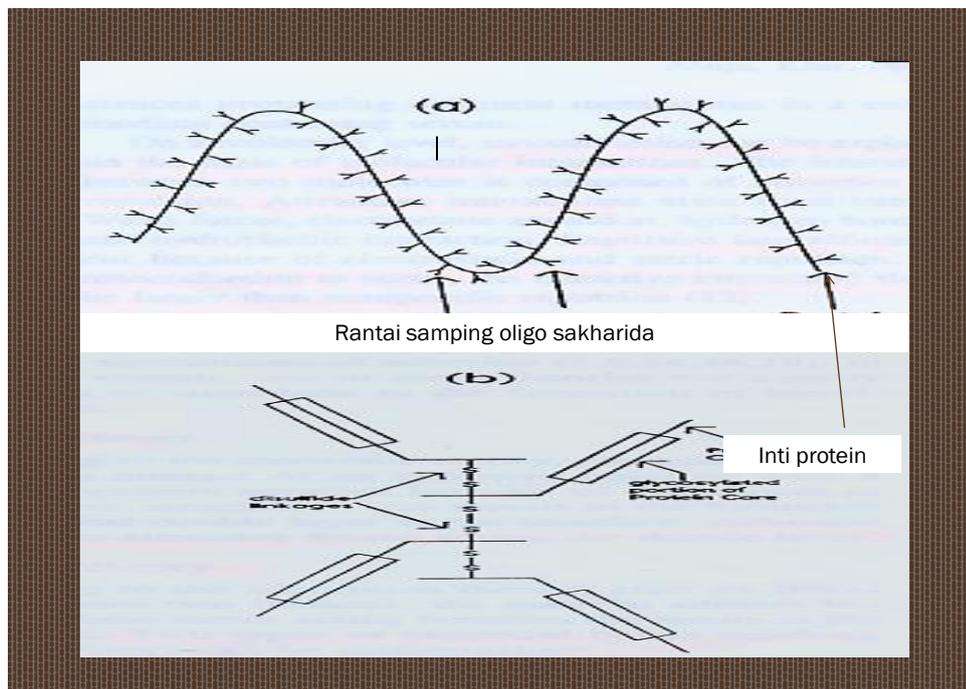
B. Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif

Salah satu cara untuk mendapatkan sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat dimodifikasi di saluran pencernaan adalah dengan membuat sediaan bioadhesif. Bioadhesi adalah suatu senyawa yang mampu berinteraksi dengan bahan biologis dan saling terikat selama periode waktu yang lama. Apabila adhesiv terikat pada mukus disebut mukoadhesi. Leung dan Robinson mendefinisikan mukoadhesi sebagai interaksi antara permukaan musin dengan polimer sintesis atau alam ^(3,4).

Kekuatan bioadhesi suatu polimer atau seri polimer ditentukan oleh asal polimer, media lingkungan dan variable fisiologi. Faktor polimer mencakup bobot molekul, konsentrasi polimer aktif, fleksibilitas rantai polimer dan konformasi ruang. Faktor lingkungan yang mempengaruhi kelangsungan bioadhesi meliputi pH, waktu kontak awal, seleksi model permukaan substrat dan pengembangan. Adapun variabel fisiologis mencakup pertukaran mukus dan tingkat penyakit ^(3,4,5,6).

Membran mukus manusia relatif permeable dan dapat dilewati oleh obat. Mukus merupakan sekresi jernih dan kental yang merekat membentuk lapisan tipis gel kontinu menutupi dan beradhesi pada epitel mukosa. Mukus disekresi oleh sel

goblet sepanjang epitel atau kelenjar eksokrin dengan acini sel mukus. Pada manusia, tebal lapisan ini bervariasi antara 50 - 450 um. Secara umum komposisi mukus adalah air 95%, glikoprotein dan lemak 0,5 – 5% garam mineral 1% dan protein bebas 0,5 - 1%. Glikoprotein mukus merupakan protein berbobot molekul tinggi, memiliki unit oligosakarida yang terikat padanya (Gambar VI.1). Unit ini rata-rata terdiri dari 8 - 10 monosakarida dari 5 tipe yang berbeda, yaitu L-fukosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin dan asam sialat. Asam N-asetilneuramat merupakan asam sialat penting pada manusia, pada hewan ada asam sialat lain, seperti asam N-glikoneuramat dan turunannya. Asam amino utama adalah serin, treonin dan prolin^(3,4,5).



Gambar VI 1. Skema struktur musin , rantai glikoprotein, (b) tetramer glikoprotein ⁽³⁾

Pada hakekatnya semua tempat mukus dapat digunakan untuk pemberian dan absorpsi obat, seperti mukus di saluran cerna, nasal, ocular, buccal, vaginal, rectal, oral, dan periodontal ^(6,7,8,9). Oleh karena itu sediaan oral dapat dibuat dalam bentuk mukoadhesif. Konsep bioadhesi sejak tahun 1980 telah digunakan untuk sistem penghantaran obat. Sistem ini dibuat dengan memasukkan bahan yang memiliki sifat adhesi ke dalam formula sediaan, sehingga dapat tinggal di tempat yang dekat dengan jaringan tempat terjadinya absorpsi obat, pelepasan obat dekat dengan tempat kerja (*action site*), untuk meningkatkan bioavailabilitasnya dan meningkatkan aksi lokal atau efek sistemik ^(6,7,8,9,10).

Potensi yang digunakan pada pembawa (*carrier*) sediaan mukoadesif terletak pada kemampuan berkontak secara intensif dengan barrier epitel sehingga memperpanjang waktu tinggalnya di tempat terjadinya absorpsi ^(8,9,10). Efektifitas obat pada penggunaan formulasi mukoadhesif oral dapat dicapai dengan baik melalui peningkatan lama waktu tinggal obat di saluran cerna. Walaupun demikian ada beberapa masalah yang membatasi penggunaan sistem pemberian ini. Permasalahannya adalah absorpsi obat di saluran cerna dipengaruhi oleh factor fisiologis lambung dan usus, faktor sifat fisikokimia lingkungan usus kecil serta luas permukaan lokasi terjadinya absorpsi ^(11,12).

Masalah fisiologis yang dihadapi pada sistem penghantaran mukoadhesif di lambung adalah ^(11,12) :

1. Mobilitas lambung yang kuat pada fase III, akan menjadi satu gaya yang dapat melepaskan adhesif.

2. Kecepatan penggantian musin merupakan hal yang penting, baik pada keadaan lambung kosong maupun penuh. Adhesif akan merekat ke mukus selama mukus ada dan jika mukus lepas dari membran, polimer tidak mungkin menempel jika tempat terikatnya tertutup.
3. pH lambung normal 1,5 – 3 tidak sesuai untuk bioadhesi.

Walaupun demikian semua permasalahan dapat diatasi dengan menggunakan polimer yang sesuai atau dengan menggabungkan bahan-bahan tertentu pada bentuk sediaan. Polimer bioadhesif yang terikat pada musin lambung atau permukaan sel epitel, digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk tujuan menahan bentuk sediaan di saluran cerna serta meningkatkan intimitasi dan durasi kontak obat dengan membran lokasi absorpsi. Polimer yang ideal untuk sistem penghantaran mukoadhesif di lambung mempunyai karakteristik yang sama dengan kriteria polimer bioadhesif^(1,3, 13).

Faktor polimer yang mempengaruhi mukoadhesi meliputi ikatan adhesi antara sistem bioadhesi dan gel musin dapat diteliti dari bobot molekul, fleksibilitas rantai polimer, konformasi ruang⁽¹⁴⁾. Bobot molekul optimum untuk terjadinya mukoadhesi tergantung pada tipe polimer dan jaringannya. Interpenetrasi molekul polimer dengan bobot molekul rendah lebih baik mengingat belitan dari pada polimer dengan bobot molekul tinggi. Gummy, dkk (1984) mengemukakan bahwa gaya bioadhesi meningkat seiring dengan meningkatnya bobot molekul polimer sampai 100.000 dan diatas level tersebut tidak banyak efeknya^(13,14).

Fleksibilitas dan belitan rantai polimer diperlukan untuk interpenetrasi. Pada polimer yang larut air akan terjadi ikatan sambung silang, sehingga mobilitas rantai

polimer individual menurun. Densitas ikatan silang meningkatkan panjang rantai secara efektif, yang dapat berpenetrasi ke dalam lapisan mukus, menurun dan kekuatan mukoadhesif menurun.

Konformasi ruang juga dapat mempengaruhi kekuatan bioadhesi. Sebagai contoh dekstran dengan bobot molekul 19.500 memiliki kekuatan adhesif sama dengan polietilenglikol yang memiliki bobot molekul 200.000. Konformasi helik dari elektron dapat melindungi gugus aktif adhesif, tidak seperti polimer PEG yang memiliki konformasi linier. Efek konsentrasi polimer tergantung pada bentuk fisik (cair/padat) sistem penghantaran obat. Konsentrasi polimer yang lebih menghasilkan kekuatan bioadhesi yang lebih tinggi pada bentuk padat, sedang konsentrasi optimum diperlukan untuk mendapatkan bioadhesi terbaik dalam bentuk cair ⁽¹⁵⁾ .

Faktor lingkungan meliputi pH, kekuatan ion, waktu kontak awal, sekresi model substrat dari permukaan dan tingkat penyakit. Konsentrasi ion hidrogen dapat mempengaruhi muatan permukaan mukus yang dapat mengionisasi polimer mukoadhesif. Mukus memiliki densitas muatan yang berbeda tergantung pada pH. Perbedaan pada gugus fungsional yang terdisosiasi pada karbohidrat dan asam amino rantai punggung polipeptida dapat terjadi karena perbedaan pH. PH medium penting untuk derajat hidrasi ikatan silang asam poliakrilat. Peningkatan hidrasi dari pH 4 sampai 7 akan menurun sesuai alkalinitas dan peningkatan kekuatan ion. Sebagai contoh polikarbophil memiliki kekuatan adhesif maksimum pada pH 3 dan menurun secara bertahap sampai pH 5 ^(16,17) .

Kekuatan bioadhesi yang optimum diperlukan agar dapat ditempatkan pada suatu lokasi. Tekanan awal mukoadhesif pada permukaan jaringan tempat kontak

dapat mempengaruhi kedalaman interpenetrasi. Jika digunakan tekanan tinggi pada periode waktu yang sesuai, maka polimer menjadi mukoadhesif walaupun tidak tertarik musin⁽¹⁸⁾.

Waktu kontak awal antara lapisan mukus dengan mukoadhesif menentukan adanya pengembangan dan interpenetrasi rantai polimer. Penggunaan tekanan awal pada waktu kontak awal dapat mempengaruhi penampilan kekuatan sistem^(16,17).

Perubahan fisik dan biologi dapat terjadi pada gel mukus yang ada di atas jaringan pada kondisi percobaan, sehingga memerlukan penyesuaian sebelum dilakukan uji in vitro menggunakan jaringan. Jika suatu polimer mengembang, maka pengembangannya tergantung pada konsentrasi polimer dan adanya air. Polimer yang mengembang terlalu besar, maka kekuatan bioadhesinya akan menurun. Oleh karena itu fenomena ini tidak boleh terjadi terlalu awal agar terjadi proses bioadhesi yang baik.

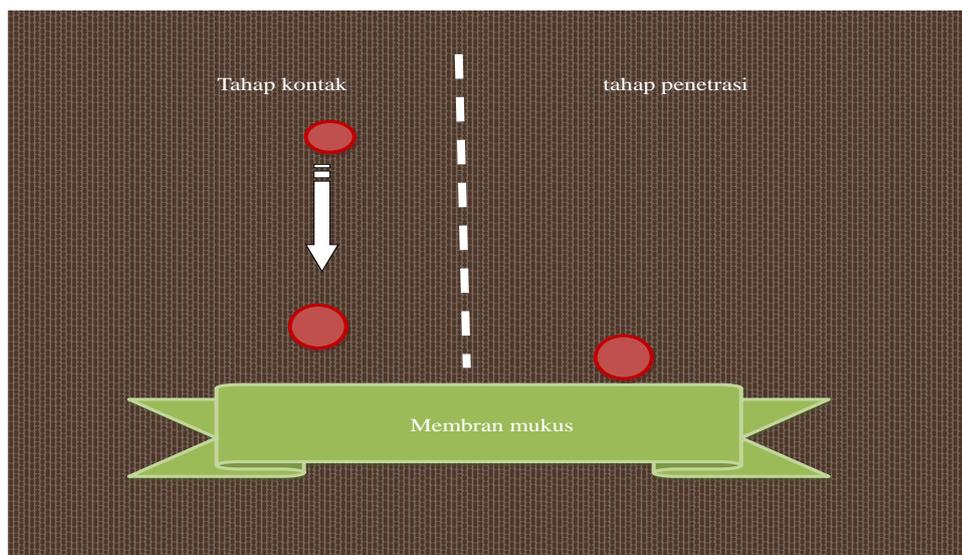
Sifat fisikokimia mukus berubah selama kondisi sakit seperti flu, *gastric ulcer*, *ulcerative colitis*, *cystic fibrosis*, infeksi bakteri dan jamur pada wanita reproduktif dan pada kondisi sakit mata. Jika mukoadhesif digunakan pada orang dengan kondisi sakit seperti tersebut maka perlu dilakukan pembuatan mukoadhesive khusus yang dievaluasi pada kondisi seperti tersebut^(16,17).

Pembaharuan (*turn over*) molekul musin pada lapisan mukus sangat penting. Pembaharuan musin diharapkan berlangsung pada batas waktu terjadinya penahanan mukoadhesif di lapisan mucus. Kecepatan pembaharuan dapat berbeda dengan adanya mukoadhesif. Pembaharuan musin menghasilkan sejumlah molekul musin yang larut. Molekul ini berinteraksi dengan mukoadhesif sebelumnya. Lehr, dkk.1991 mengemukakan bahwa pembaharuan musin terjadi setiap 47 -270 menit.

Sel cilia dalam nasal *cavity* mentransport mucus ke kerongkongan dengan kecepatan 5 mm/menit, pembersihan *mucociliary* di trachea antara 4-10 mm/menit ^(16,17) .

C. Mekanisme Adhesif

Mekanisme adhesi antara makromolekul dan jaringan mukus perlu dipahami untuk dapat membuat sistem penghantaran mukoadhesif. Suatu polimer jika terhidrasi/terbasahi akan bersifat adhesif, sifat inilah yang digunakan oleh sistem penghantaran obat mukoadhesif untuk menghantaran obat kesasaran di suatu lokasi tertentu pada waktu tertentu. Secara umum proses bioadhesi terjadi melalui dua tahap (Gambar VI.2), yaitu tahap pertama (tahap kontak) terjadinya kontak yang baik antara bioadhesif dengan suatu membran akibat pembasahan permukaan bioadhesif atau karena pengembangan bioadhesif, dilanjutkan dengan tahap kedua (tahap konsolidasi), yaitu penetrasi bioadhesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai bioadhesif dengan mukus ⁽¹⁹⁾ .



Gambar VI.2. Tahapan proses mukoadhesif

Pada tahap konsolidasi bahan mukoadhesif diaktifasi oleh lembab (air). Kelembaban sistem akan memecahkan molekul mukoadhesif untuk berikatan dengan ikatan lemah Van der Waals dan ikatan hidrogen. Tahap konsolidasi dapat dijelaskan dengan teori difusi dan teori hidrasi. Berdasarkan teori difusi, molekul mukoadhesif dan glikoprotein mucus saling berinteraksi (saling berpenetrasi) rantainya dan membentuk ikatan sekunder ⁽⁴⁾. Dalam hal ini interaksi mukoadhesif mencakup interaksi kimia dan mekanik. Sebagai contoh molekul dengan ikatan hydrogen yang dibentuk gugus (-OH, -COOH) dengan muatan permukaan anionic, bobot molekul tinggi, rantai yang fleksibel dan sifat permukaan aktif, yang terinduksi penyebarannya di atas permukaan mukus, dapat memunculkan sifat mukoadhesif ⁽²⁰⁾.

Berdasarkan teori dehidrasi, bahan yang siap menjadi geli dalam lingkungan air, jika kontak dengan mukus pada tekanan osmotik yang berbeda akan menyebabkan terdehidrasi. Perbedaan konsentrasi menggambarkan air yang masuk ke dalam sediaan sampai terjadi keseimbangan osmotik dicapai. Proses ini tergantung pada campuran formula dan mukus serta dapat meningkatkan waktu kontak dengan membran mukus. Oleh karena itu pergerakan air mendorong terjadinya konsolidasi ikatan adhesi, dan bukan interpenetrasi rantai makromolekul. Walaupun demikian teori dehidrasi tidak dapat digunakan untuk sediaan padat atau bentuk yang mengandung air banyak (*highly hydrated forms*) ⁽⁴⁾. Ada lima macam teori klasik untuk terjadinya bioadhesi, yaitu teori elektronik, adsorpsi, pembasahan, difusi, dan teori *fractur*.

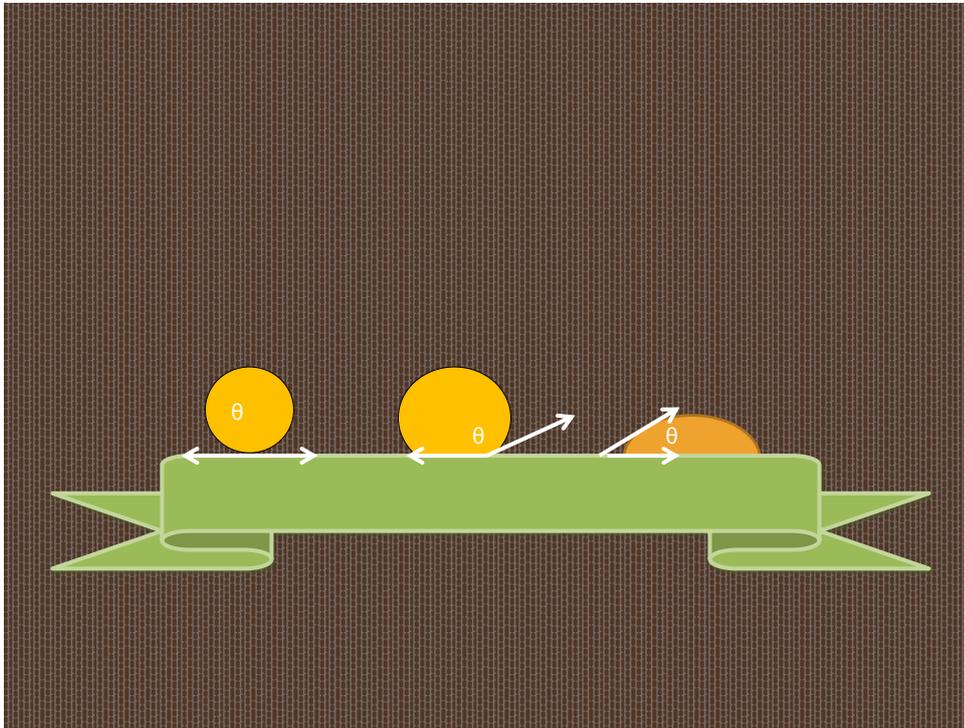
Menurut teori elektronik, pada saat terjadi kontak antara polimer adhesif dan jaringan glikoprotein mukus terjadi transfer elektron akibat adanya perbedaan struktur elektronik. Adhesi terjadi karena gaya tarik menarik di daerah lapisan rangkap ⁽²¹⁾ . Jadi ketika bahan adhesif berkontak, terjadi transfer electron membentuk suatu lapisan ganda elektrik pada permukaan. Gaya interaksi dalam lapisan ganda elektrik menentukan kekuatan mukoadhesif ^(20,22) .

Menurut teori adsorpsi, setelah terjadi kontak awal antara dua permukaan, material berikatan karena adanya gaya yang bekerja diantara atom-atom pada kedua permukaan. Ada dua ikatan kimia yang dihasilkan dari gaya-gaya ini, yaitu: pertama ikatan kimia kovalen murni yang tidak diinginkan dalam bioadhesi karena sangat kuat dan dapat mengakibatkan ikatan permanen, kedua ikatan kimia yang melibatkan beberapa gaya tarik menarik yang berbeda seperti gaya elektrostatik, gaya Van der Waals, hidrofilik dan hidrofob ^(19,21) .

Sebagai contoh ikatan hydrogen merupakan gaya antar muka pada polimer yang mengandung gugus karboksil ^(4,8,9,23) .

Sistem bioadhesif dilihat dari teori pembasahan dapat digunakan pada sistem bioadhesif cair. Teori ini menganalisis sifat adhesi dan kemampuan kontak suatu cairan atau pasta untuk menyebar di atas permukaan system biologis. Gambar VI.3 menggambarkan sudut kontak antara permukaan dengan tetesan cairan. Suatu permukaan akan terbasahi sempurna jika sudut kontak sama dengan nol/mendekati nol. Kerja adhesi yang diekspresikan dalam term permukaan dan tegangan antarmuka (γ) didefinisikan sebagai energi per cm^2 yang dilepas jika antar

muka terbentuk. Kerja adhesi (W_a), kerja kohesi (W_c) dan koefisien penyebaran (S_{AB}) adalah



Gambar VI.3. Sudut kontak antara membran mukus dan tetesan

$$W_a = \gamma_A + \gamma_B - \gamma_{AB}$$

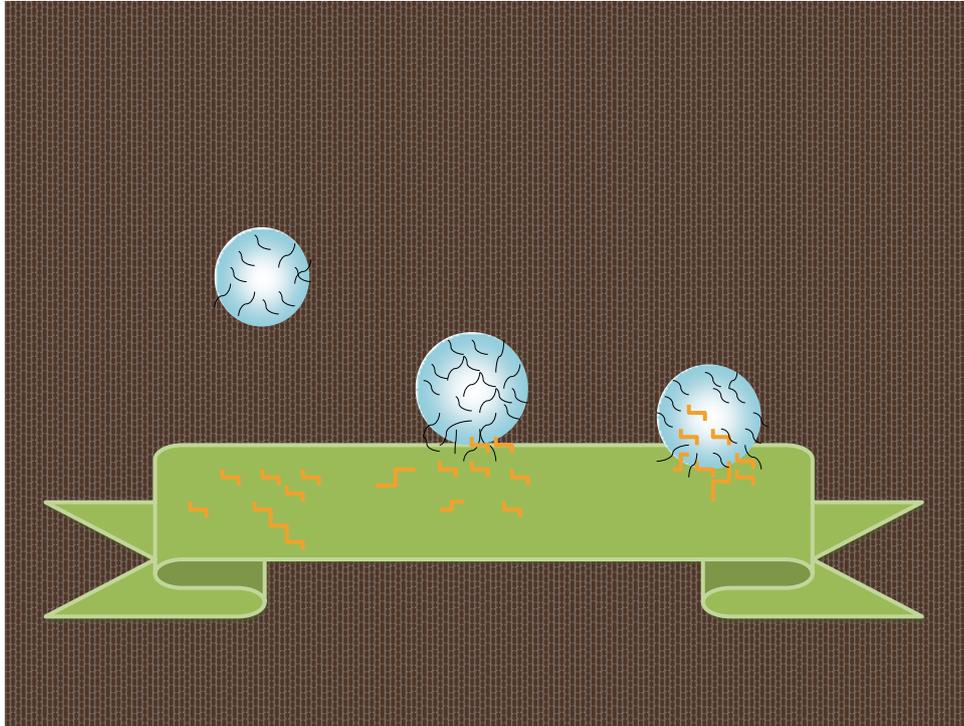
$$W_c = 2 \gamma_A \text{ atau } \gamma_B$$

$$S_{AB} = \gamma_A - (\gamma_B + \gamma_{AB})$$

A dan B membran biologis dan formulasi bioadhesif. Nilai S_{AB} positif bila bahan bioadhesif menempel pada suatu permukaan membran biologis ^(19,21).

Menurut teori difusi, rantai polimer dan mukus bergabung dalam suatu ukuran yang sesuai membentuk suatu ikatan adhesi permanen. Ukuran yang tepat dimana rantai polimer berpenetrasi ke mucus tergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak

(Gambar VI.4). Koefisien difusi tergantung pada nilai bobot molekul antara ikatan silang dan penurunan berarti, seperti peningkatan densitas ikatan silang ^(19,21) .



Gambar VI.4. Interaksi sekunder hasil interdifusi rantai polimer bioadhesif dan mukus

Kekuatan adhesi (G) dapat pula dijelaskan dengan **teori fraktur** yang mengemukakan hubungan kesulitan memisahkan dua permukaan setelah adhesi terjadi, yaitu :

$$G = (E e' / L)^{1/2}.$$

E adalah modulus elastisitas Young, L panjang retak kritis dua permukaan terpisah dan e energi fraktur ⁽²¹⁾.

D. Obat Yang Potensial Untuk GRMDDS

Kriteria bahan aktif untuk sistem penghantaran mukoadhesif di lambung adalah ^(11,12,13) .:

1. Waktu paruh relatif pendek 2-8 jam.
2. Kelarutan terbatas di lambung atau usus. Obat-obat basa atau obat yang kelarutannya dibatasi oleh pH usus, penahanan dalam lingkungan asam lambung dapat meningkatkan efisiensi absorpsi dan bioavailabilitas. Obat-obat asam yang kurang larut di lambung dapat ditingkatkan absorpsinya jika pengosongan diperlambat terutama pada fraksi pelarutan obat lebih besar dan absorpsi dari usus kecil.
3. Mempunyai jendela (*window*) absorpsi spesifik. Berguna untuk obat-obat yang diabsorpsi melalui difusi pasif, tapi tidak untuk yang diabsorpsi dengan difusi aktif. Pengosongan lambung yang ditahan dapat meningkatkan ketersediaan hayati.
4. Konstanta kecepatan absorpsi kecil. Bagaimanapun mekanisme absorpsinya, mobilitas saluran cerna normal mendorong obat dari usus kecil proksimal sebelum sejumlah berarti obat diabsorpsi.
5. Obat-obat yang bekerja lokal di lambung dan terurai di usus.

Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol yang ditahan di lambung sangat penting untuk ^(11,12,13) :

- a. Obat-obat yang didegradasi di usus.

- b. Obat-obat antasid.
- c. Enzim-enzim tertentu yang beraksi lokal di lambung.
- d. Obat-obat yang sedikit larut dalam usus terutama pada pH alkali.
- e. Obat-obat yang sangat baik diabsorpsi di lambung dan usus kecil bagian atas.

Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol yang ditahan di lambung tidak sesuai digunakan untuk ^(11,12,13) :

- a. Obat-obat yang mengiritasi lambung, seperti aspirin dan antiinflamasi lain.
- b. Obat-obat yang tidak stabil dalam lingkungan lambung.

E. Macam-macam Sistem Mukoadhesif Yang Ditahan di Lambung

Berbagai bentuk sediaan obat dapat dibuat dengan menggunakan sistem mukoadhesif, tergantung pada bahan yang memiliki sifat adhesi yang digunakannya. Sifat bioadhesi bahan telah banyak digunakan dalam pengembangan sejumlah sistem penghantaran obat, seperti sistem mikro dan nano partikel padat menggunakan chitosan, mikroemulsi yang stabil secara termodinamika dengan menggunakan polimer bioadhesif seperti polikarbophil, dispersi koloid untuk sediaan oral hygiene, sistem setengah padat seperti *liquid crystalline mesophases*, hidrogel yang dapat meningkatkan waktu kontak antara sediaan dan membran mukus^(6,7,24,25,26,27)

Mekanisme pelepasan obat dari sediaan dengan pelepasan diperlambat yang mana saja dapat digunakan untuk mencapai tujuan sistem penghantaran obat

mukoadhesif, hanya diperlukan mekanisme atau sistem yang menahan obat di dalam polimer bioadhesif sampai obat dilepas semua, karena jika tidak obat akan kosong di lambung. Oleh karena itu bentuk sediaan yang sesuai untuk sistem mukoadhesif dimana mekanisme pelepasan obat perlahan tergantung pada pemecahan ikatan kovalen antara polimer dan obat yang sesuai, seperti tablet, kapsul/tablet dari mikrokapsul, matrik, inti obat tersalut atau granul atau pompa osmotil⁽¹³⁾.

F. Keuntungan dan Kerugian (*Sachan dkk, 2009*)

Ada beberapa keuntungan yang menarik dengan sistem penghantaran obat mukoadhesif yang ditahan di lambung, yaitu :

1. Memiliki waktu transit yang lebih lama di tempat absorpsi atau di tempat target aksi obat.
2. Dapat digunakan untuk aksi lokal dengan diberikan tepat ke sasaran.
3. Suatu peningkatan gradient konsentrasi obat terjadi karena kontak partikel dengan mukosa.
4. Kontak langsung dengan sel usus bagian atas tempat berlangsungnya absorpsi partikel.

Selain mempunyai banyak keuntungan sistem penghantaran obat mukoadhesif yang ditahan di lambung juga memiliki keterbatasan, seperti (*Schnüch, dkk., 2000*) :

- a. Harganya relatif mahal.

- b. Dapat terjadi dosis *dumping*.
- c. Hubungan antara in vitro dan in vivo sering tidak dapat diramalkan.
- d. Ketersediaan hayati lebih rendah dengan meningkatnya eliminasi lintas pertama.
- e. Pencapaian dan pemeliharaan kerja obat dapat dihambat karena adanya faktor variabel fisiologis terutama pada sediaan peroral, seperti pH lambung dan usus, aktifitas enzim, waktu tinggal dalam lambung dan usus halus. Adanya makanan dan tingkat penyakit penderita .
- f. Tidak semua zat aktif dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan mukoadhesif.
- g. Waktu paruh obat yang dapat digunakan sebagai pegangan umum untuk sediaan dengan pelepasan dimodifikasi adalah 2 sampai 6 jam .
- h. Obat akan lebih aman untuk keberhasilan sediaan, bila mempunyai indeks terapi lebih besar dari 10.

G. Komponen dan Pembawa MDDS

Komponen yang penting dalam sediaan mukoadhesif selain zat aktif adalah komponen atau bahan yang memiliki sifat adhesif. Bahan bioadhesif dapat berupa bahan alam atau sintesis.

Polimer bioadhesif dalam bentuk sediaan sistem pelepasan yang ditahan di lambung dapat juga berguna sebagai kontrol kecepatan dan jumlah pelepasan obat. Polimer ideal untuk sistem penghantaran obat mukoadhesif (SPOM) adalah polimer yang memiliki karakteristik sbb ⁽³⁾ :

1. Polimer dan hasil urainya tidak toksik, tidak mengiritasi membran mukosa dan tidak diabsorpsi di saluran cerna.
2. Lebih baik ikatan yang kuat nonkovalen dengan permukaan epitel musin
3. Sebaiknya menempel pada jaringan lembab dengan cepat dan mempunyai tempat spesifik.
4. Harus mudah bergabung dengan obat dan memberikan halangan/rintangan pada pelepasannya.
5. Harganya relatif murah.

Robinson mengemukakan 5 hal tentang polimer untuk bioadhesif berdasarkan teknik fluoresensi, yaitu (3) :

1. Polimer kation dan anion lebih efektif dibandingkan dengan polimer netral.
2. Polimer anion lebih baik dari polimer kation pada masalah ikatan/potensial toksisitas dan polimer yang tidak larut air mempunyai fleksibilitas lebih besar dalam bentuk sediaan dibandingkan dengan polimer larut air dengan perlahan/ cepat.
3. Polimer anion dengan gugus sulfat terikat lebih efektif dari gugus karboksilat.
4. Derajat ikat berbanding lurus dengan densitas muatan polimer.
5. Polimer-polimer yang terikat dengan kuat adalah : CMC, gelatin, asam hialorunat, karbopol dan polikarbofil.

Bahan polimer yang dapat digunakan untuk mengembangkan sistem ini, adalah turunan asam *polyacrilat acid (polycarbophil dan carbomers)*, turunan polimer

Tabel VI.1. Penampilan Relatif Mukoadhesif Polimer larut Air (Peppas, dkk., 2000)

Polimer	Kapasitas bioadhesif rata-rata	Sifat kualitatif bioadhesif
Natrium Alginat	4,75 ± 0,32	Ekselen
Na CMC	3,83	Ekselen
Asam Alginat	2,11	Sangat baik
Asam Poliakrilat	1,91	Sangat baik
Asam polimetakrilat	1,13	Cukup
Poli (2-hidroksi etil metakrilat)	1,11	Cukup
Poli(N-Vinil-2-pirolidon)	1,01	Tidak baik

Tabel VI.2 Contoh Polimer Bioadhesif

Polimer kation	Chitosan (Hydrogel polymers)
Polimer anionik	Polyacrylic acid (Hydrophilic soluble polymer) Carbopol 934P, 971P, 980 (Hydrogel polymers) Polycarbophil (Hydrogel polymers) Poly(methacrylic acid)
Polimer non ionik	Sodium alginate Methocel (HPMC) K100M, K15M, K4M Hydroxyethylcellulose (HEC) Hydroxypropylcellulose(HPC) Polyoxyethylene (POE)
Resin penukar ion	Cholestyramine (Duolite AP-143)
Miscellaneous	Sucralfate, Gliadin

cellulose (*hydroxyethylcellulose* dan *carboxymethylcellulose*), alginat, chitosan dan lain lain (Grabovac, Guggi, Bernkop-Schnürch, 2005; Smart, 2005). Tabel VI.1 dan

VI.2 memperlihatkan contoh beberapa polimer dengan sifat kualitatif bioadhesif dan kapasitas bioadhesifnya.

H. Evaluasi MDDS

Tahap pertama untuk menyeleksi suatu partikel bioadhesi yang akan digunakan adalah dengan mengetahui ada tidaknya sifat adhesi pada partikel tersebut. Berbagai metode uji telah digunakan untuk mengetahui sifat adhesi suatu zat akan tetapi metode standar untuk evaluasi sifat adhesif belum ada. Sampai saat ini setiap peneliti menggunakan metode uji yang berlainan terutama desain alat untuk mengukur sifat bioadhesif^(4,5,6).

Penampilan suatu bioadhesi dapat dievaluasi dengan beberapa parameter, seperti kekuatan adhesi, bilangan adhesi dan durasi adhesi. Ikatan adhesif dapat diukur kekuatannya menggunakan uji *tensil*, *shear* dan *peel*. Bilangan adhesi (Na) merupakan persen perbandingan jumlah partikel (N) yang ada setelah pemberian suatu gaya penempelan tertentu pada permukaan dan No adalah jumlah partikel awal^(4,5,6).

$$Na = (N/No) \cdot 100$$

Durasi adhesi adalah suatu periode waktu yang diperlukan untuk mempertahankan penampilan dalam kondisi yang baik^(4,5,6).

Secara umum evaluasi untuk sistem bioadhesif ada metode, yaitu uji *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* meliputi *tensile testing* (uji tensil), *shear testing*, metode bobot adhesi (*adhesion weight method*), metode fluoresensi, *flow channel method*, *falling liquid film method*, *colloidal Gold-mucin conjugate method*. Uji *in vivo* meliputi evaluasi kualitatif

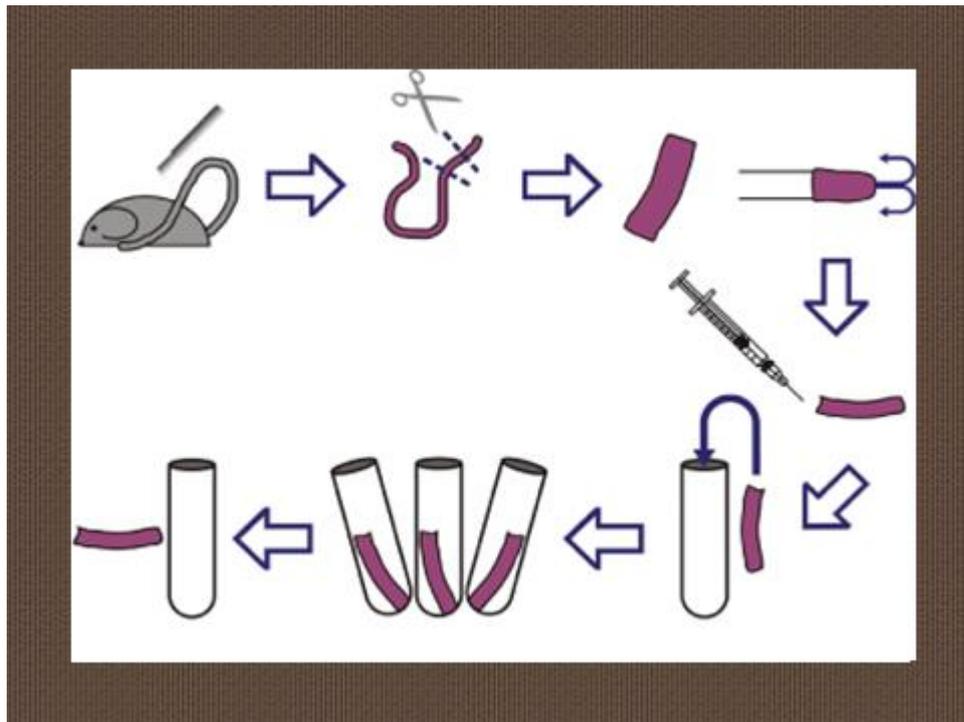
(*intraoral bandages, mucosal adhesive ointment*), dan evaluasi kuantitatif seperti uji tensil, *peel test*.

Uji *In vitro* dan *ex vivo*. Uji *In vitro/ex vivo* sangat penting dalam mengembangkan sistem pelepasan terkontrol bioadhesive karena berperan pada permeasi, pelepasan, ketersatukan, stabilitas fisik dan mekanik, interaksi superficial antara sediaan dan membran mukus serta kekuatan ikatan bioadhesif. Uji ini dapat disimulasikan pada beberapa rute pemberian, seperti oral, bukal, periodontal, nasal, gastrointestinal, vaginal dan rektal. Uji *In vitro/ex vivo* sangat lazim dilakukan ⁽⁵⁾

Evaluasi dengan menggunakan kantung usus tikus. Suatu method *ex vivo* dengan menggunakan kantung usus ini telah digunakan sejak 1954 untuk transport obat di usus ⁽²⁸⁾. menggunakan metode ini untuk penentuan mukoadhesif yang skemanya dapat dilihat pada Gambar 5. Sebagian jaringan usus dipotong, diikat dan ujung lainnya diisi dengan larutan garam. Kantung dimasukkan ke dalam tube yang terdiri dari sistem dengan konsentrasi yang diketahui, dikocok, dalam incubator dan dikeluarkan. Persen kecepatan adhesi dari sistem ke dalam kantung ditentukan dengan mengurangi bobot sisa dari bobot awal ⁽²⁸⁾.

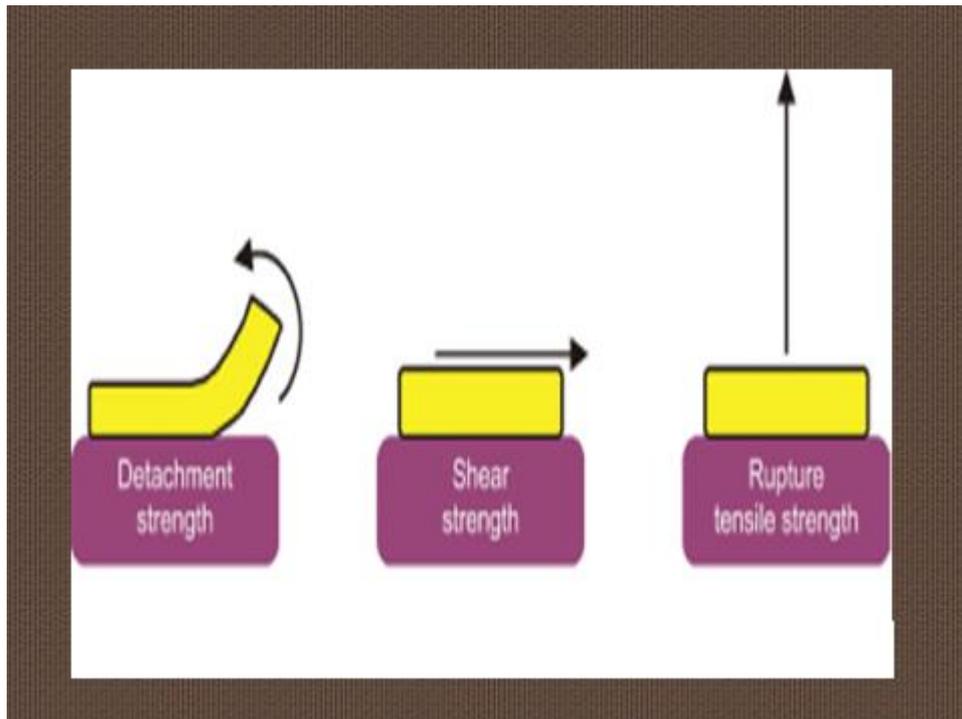
$$\% \text{ Adhesi} = (\text{No}-\text{Ns}) / \text{No} \times 100 \%$$

Efek sistem mukoadhesive juga dapat dievaluasi dengan meningkatkan waktu transit di saluran cerna. Goto dkk (2006) memasukkan senyawa bertanda ke dalam sistem dan menghitungnya menggunakan spektroskopi fluoresensi dalam mucus lambung dan usus sebagai fungsi waktu.



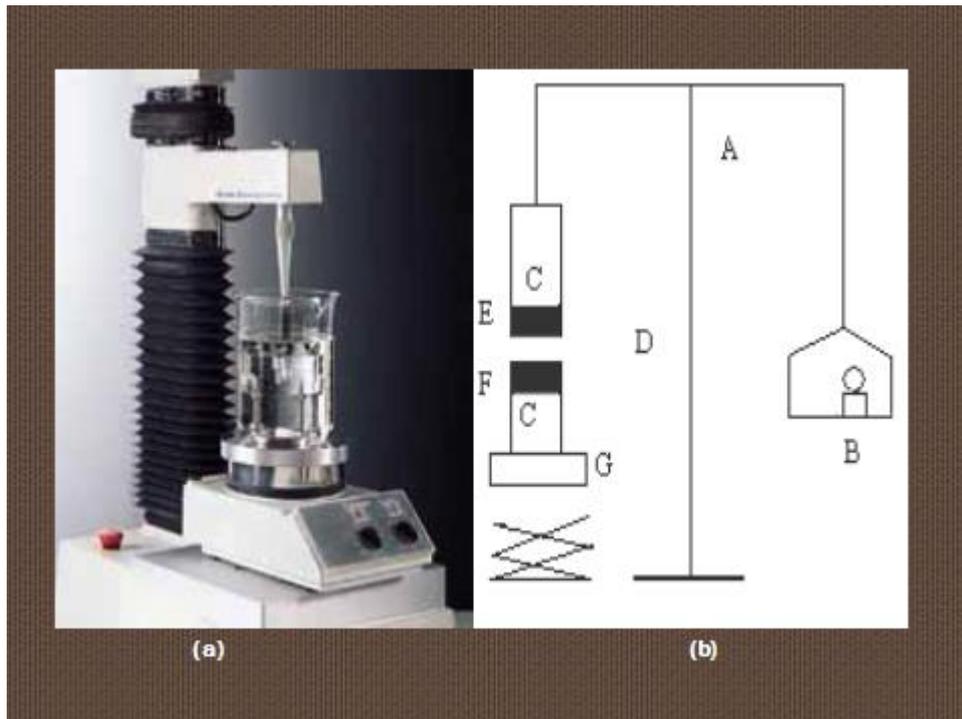
Gambar VI.5. Skema kerja teknik kantung usus

Evaluasi kekuatan adhesive. Semua metodologi *in vitro/ex vivo* yang ada di literature berdasarkan pada kekuatan mukoadhesif, yaitu gaya yang diperlukan untuk memecahkan ikatan antara membran dan mukoadhesif. *Tergantung pada arah dimana mukoadhesive dipisahkan dari substrat.* Dapat berupa kekuatan melepas (*detachment strength*), kekuatan geser (*shear strength*), dan kekuatan renggang putus (*rupture tensile strengths* (Gambar VI.6) ⁽⁹⁾ .



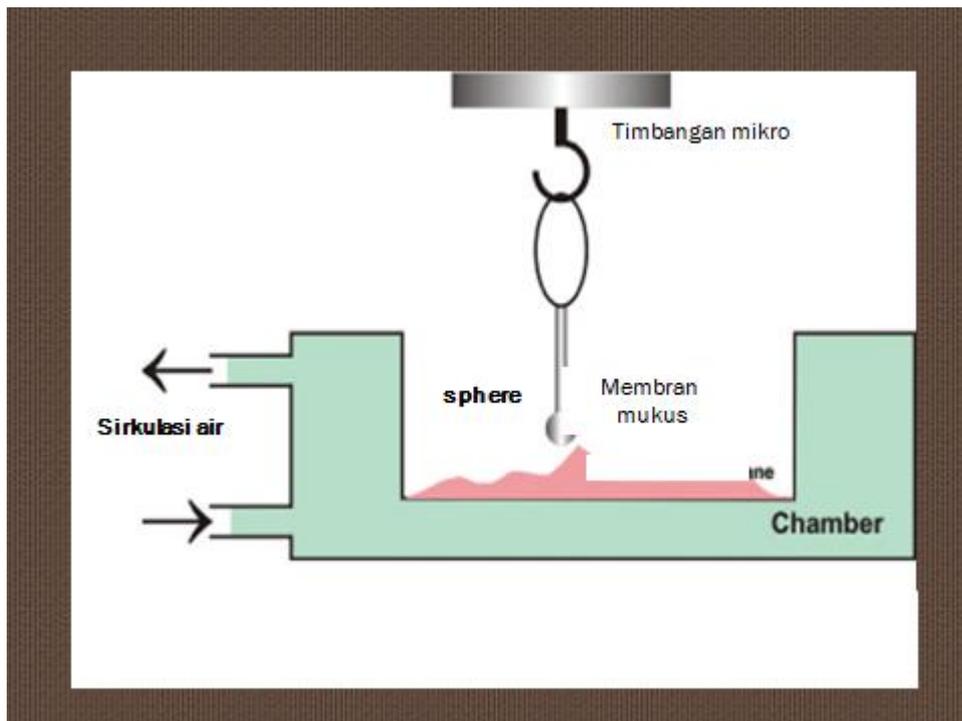
Gambar VI.6. Uji mukoadhesif dengan gaya yang berbeda

Semua kekuatan sering dievaluasi seperti *rupture tensile strength* ^(29,30, 10). Umumnya alat yang digunakan seperti pada Gambar VI.7 atau mesin uji khusus. Pada uji ini diperlukan kekuatan yang dapat diukur untuk melepaskan sediaan dari model membran (berupa piringan yang terbuat dari musin) ^(29,30, 10), membran mukus hewan, baik mukus nasal (Hägerström, 2003) atau mukus usus tikus ^(29,30, 10). Kurva dapat diplot antara gaya yang diperlukan untuk melepas piringan musin dari permukaan sediaan, kerja tensile, gaya/ kekuatan puncak dan deformasi kerusakan. Metode ini sering digunakan untuk menganalisis sistem padat seperti *microsphere*, bahan setengah padat ^(29,30, 10).



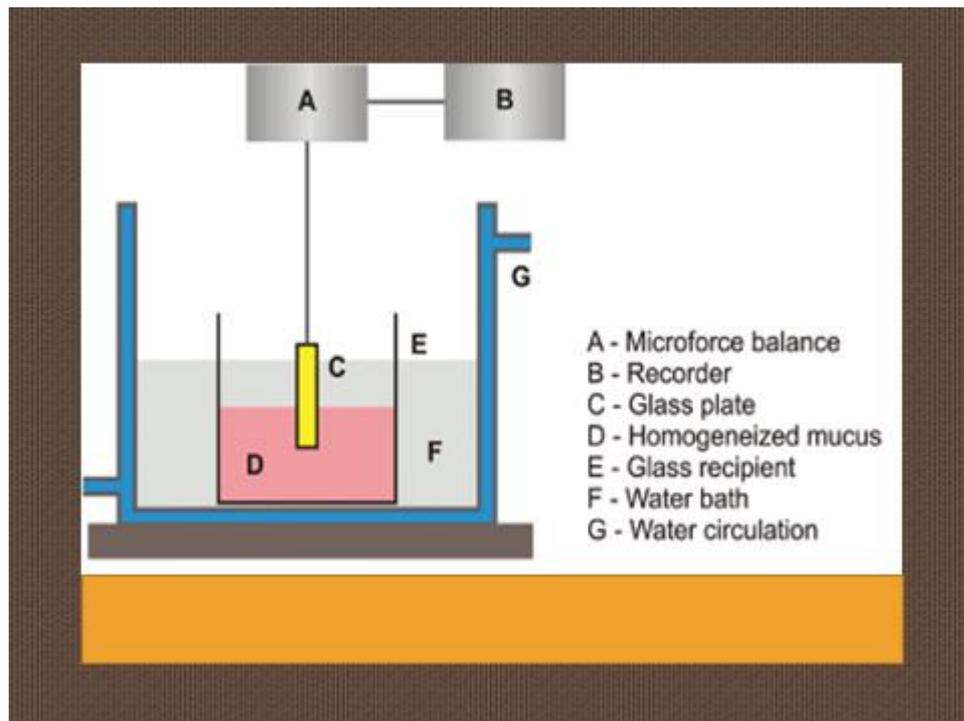
Gambar VI.7. Alat pengukur tekanan untuk melepaskan adhesi (Bruschi *et al.*, 2007) (a), b diagram alat A = modifikasi alat timbangan, B = Beban, C = vial D = tablet bioadhesif E-jaringan usus / lambung, F = pendukung adhesive, G = pengatur ketinggian

Teknik plat Wihelmy, atau teknik *microbalance*, dapat juga dimodifikasi untuk mengukur kekuatan adhesi spesifik mikropartikel (Gambar VI.8). Peralatannya mencakup mikrobalance, mikrotensiometer yang spesifik menghasilkan sudut kontak dan tegangan permukaan. Membran mukus diletakkan pada chamber kecil yang mudah bergerak dengan pH dan temperatur fisiologis. Mikrosphere dilekatkan dengan ke *microbalance*. Chamber dengan membran mukus diangkat sampai berkontak dengan mikrosphere dan setelah waktu kontak diturunkan kembali ke posisi awal.



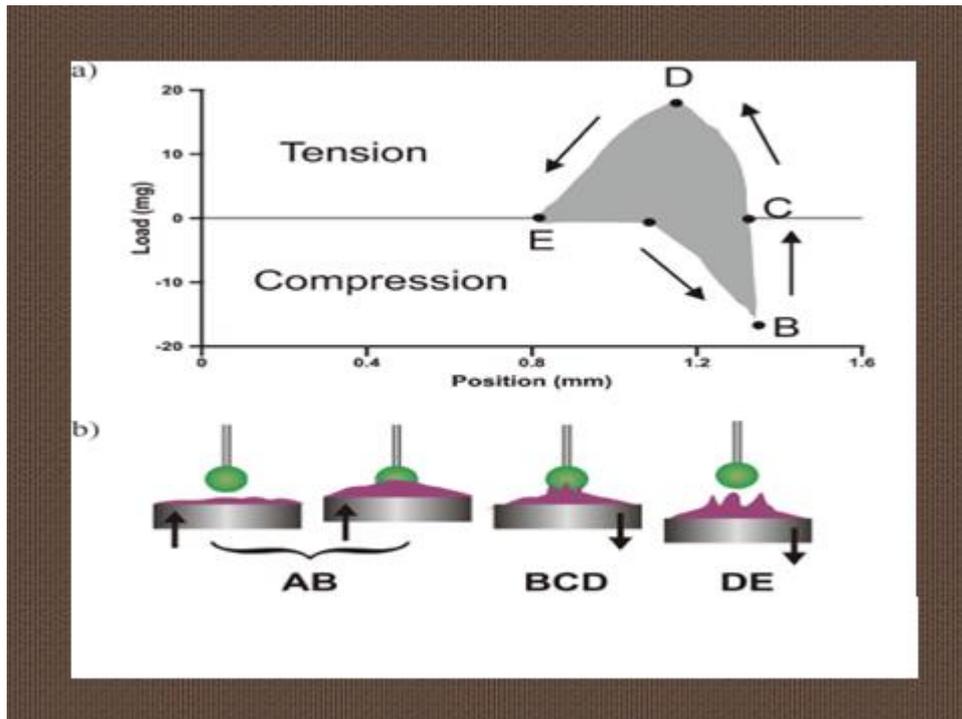
Gambar VI.8. Metode microbalance untuk mengukur mukoadhesi

Kekuatan mukoadhesif juga dapat diukur dengan kekuatan geser (*shear strength*). Uji ini dilakukan dengan mengukur gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua slide gelas paralel dengan polimer dan dengan film mukus^{(29,30, 10}. Uji ini juga dapat dilakukan menggunakan model/cara Wilhelmy (Gambar VI.9). Pada plat gelas dihubungkan dengan microbalance dan direndamkan ke dalam sampel mukus dengan temperature terkontrol. Gaya yang diperlukan untuk menarik plat keluar dari sampel diukur pada kondisi percobaan yang tetap Ahuja, Khar, Ali, 1997.



Gambar VI.9. Alat untuk menentukan mukoadhesi in vitro menggunakan cara Wilhelmi

Beberapa parameter seperti kekuatan retak, deformasi dan kekuatan renggang (*rupture tensile strength*) dari suatu pemberian terhadap kurva deformasi (Gambar VI.10) ⁽²⁰⁾. *Mikrobalance* tidak ditunjukkan untuk microsphere lebih dari 300 um, tetapi lebih sensitif dan reproduksibel hasilnya dengan menggunakan kondisi fisiologis.



Gambar VI.10. Kurva beban terhadap perubahan bentuk (a), gambaran gaya yang digunakan (b)

Metode Reologi. Metode rheologi ini pertama kalinya digunakan oleh Hassan dan Gallo (1990) dengan menggunakan viskometer untuk analisis makroskopik interaksi musin dan sediaan. Gaya mukoadhesif dimonitor terhadap perubahan viskositas sistem dengan campuran musin dan polimer tertentu. Energi ikatan fisik dan kimia interaksi musin-polimer dapat ditransformasikan ke dalam energi atau kerja mekanik. Kerja ini yang menyebabkan pengaturan kembali makromolekul yang merupakan basis perubahan viskositas. Cara menganalisis koefisien viskositas dispersi hidrofilik yang mengandung musin dan polimer mukoadhesif adalah melalui persamaan 1 sbb :

$$\eta_t = \eta_m + \eta_p + \eta_b \quad (1)$$

dimana η_t = koefisien viskositas sistem, η_m dan η_p = koefisien viskositas musin dan polimer bioadhesive . Komponen bioadhesi η_b diperoleh dari persamaan 2

Persamaan 1 dan 2 valid jika semua diukur pada konsentrasi, temperature dan *shear gradient* yang sama. F = gaya bioadhesi dan σ = *shear gradient*

$$F = \eta_b \sigma \quad (2)$$

Kekurangan metode ini adalah dapat terjadi kerusakan kerja total polimer dan musin pada aliran yang berkelanjutan. Untuk mengatasi masalah ini, digunakan penyesuaian dengan menggunakan *oscillatory rheology* ^(31,8). Respon rheologi campuran musin-polimer sebaiknya lebih besar dari gel dan musin. Metode ini akan lebih menguntungkan dari metode original, jika reologi oscillatory merupakan suatu teknik non destruktif dan secara simultan mengukur viskositas dan sifat elastic dan dapat digunakan untuk menentukan mukoadhesi antara polimer dan musin ^(31,8).

Evaluasi reologi sinergis dapat dilakukan melalui dua tipe penentuan oscillator : tekanan dan frekuensi sapuan (*stress sweep* dan *frequency sweep*) ⁽³²⁾

Pada tekanan sapuan, modulus elastik (G') dan modulus viscous (G'') diperoleh pada frekuensi tetap. Ini digunakan untuk meneliti pengaruh tekanan pada modulus dinamik, kemudiabn akan didapat daerah viskoelastik, inilah daerah respon bahan yang ditandai dengan mikrostruktur. Tiga situasi dapat ditemukan untuk dispersi polimer : $G' \gg G''$ untuk sistem saling terhubung secara kimia, $G' > G''$ untuk rantai dengan ikatan sekunder, dan $G' \leq G''$ untuk dispersi dengan molekul terikat secara

fisik. Ukuran kuantitatif dari sinergis reologi ($\Delta G'$) dapat dihitung dengan persamaan ^(31,32) .

$$(\Delta G') = G'_{\text{mixture}} - [G'_{\text{polimer}} + G'_{\text{musin}}]. \quad (3)$$

Pada frekuensi sapa, tekanan dipertahankan konstan. Struktur sistem dapat diambil selama penentuan jika disambungkan dalam daerah viskoelastik. Pada tekanan kosntan dan frequensi rendah struktur sistem lebih baik memberikan modulus elastik lebih besar dari modulus viscous dan tergantung dari frequensi. Pada grafik log-log memberikan hasil garis lurus. Untuk sistem yang kurang teratur, modulus dinamik tergantung pada frequensi dan arah yang didapat ^(31,32) .

Hägerström (2003) menyatakan suatu parameter beberapa alternatif sinergisme reologi yang disebut dengan parameter sinergis reologi relatif ($\Delta G'_{\text{relative}}$) yang dihitung menggunakan persamaan (4)

$$\Delta G'_{\text{relative}} = (\Delta G') / G'_p = (G'_{\text{mixture}} - G'_p) / G'_p \quad (4)$$

$$\text{Log } G' = \log [G_{\text{mix}} / G'_p] \quad (5)$$

Uji reologi merupakan uji in vitro murni sehingga perlu dihubungkan dengan uji kekuatan *rupture tensile*, uji ini sering dilakukan untuk studi mukoadhesif. Kondisi kedua uji berbeda uji reologi mengukur sifat mekanik sistem (ketahanan terhadap aliran, dan perubahan bentuk), menilai perubahan sistem melalui pemberian musin. Walaupun reologi tidak menghasilkan informasi langsung kejadian yang berlangsung pada antarmuka (fasa musin dan polimer yang dicampur pada percobaan). Pada uji kekuatan *rupture tensile*, antarmuka secara artificial

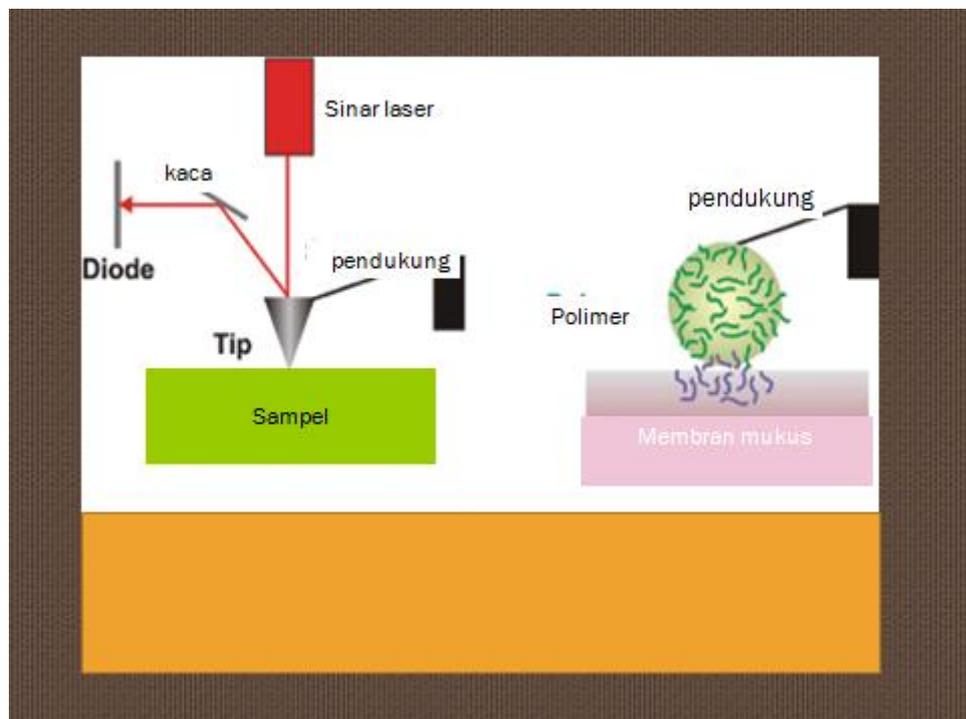
dikembangkan. Uji kekuatan *rupture tensile* dapat digunakan untuk padatan, dan setengah padat, sedang reologi untuk cair dan setengah padat. Kondisi kritis percobaan yang perlu dioptimasi untuk mendapatkan hasil yang reproduksibel adalah lapisan sampel, hidrasi, waktu hidrasi, bobot sampel, waktu pemberian bobot, kecepatan penekanan dll. Perbandingan, komposisi, pH dan temperatur serta pengulangan perlu dilakukan untuk mendapatkan data yang signifikan. Jadi kedua metode ini tergantung mekanisme mukoadhesi, tipe sistem, polimer yang digunakan dll ^(20,10) .

Uji analisis interaksi molekular dalam mukoadhesi. Spektroskopi dielektrik dengan frekuensi rendah digunakan untuk studi interaksi gel mukus mendekati tingkat molekular. Evaluasi ini dilakukan terhadap interaksi fisikokimia pada antarmuka antara molekul dan glikoprotein mukus, dengan pembentukan ikatan selama awal proses mukoadhesif. Teknik ini mencakup studi respon bahan terhadap penggunaan suatu medan listrik. Suatu voltase sinusoidal diberikan pada sampel dan responnya diukur dalam bentuk frekuensi. Teknik ini dapat memberikan informasi tentang ketersatuan antara mucus dan sistem mukoadhesive yang berarti evaluasi pergerakan partikel bermuatan. Ketersatuan dicapai berdasarkan pada partikel yang menyeberangi barrier antara gel dan membran mucus ⁽¹⁰⁾ .

Metode gambar (*Imaging methods*). Mikroskop optik untuk studi efek level molekuler (nano atau mikro) dapat digunakan untuk metode ini. Mikroskop elektron dapat memberikan gambaran lebih baik dengan kondisi sampel pada kondisi fisiologis. Sebagai contoh sampel dianalisis dalam chamber vakum dan umumnya

disalut dengan suatu film metalik untuk menghindari perubahan karena radiasi elektron ⁽²⁰⁾.

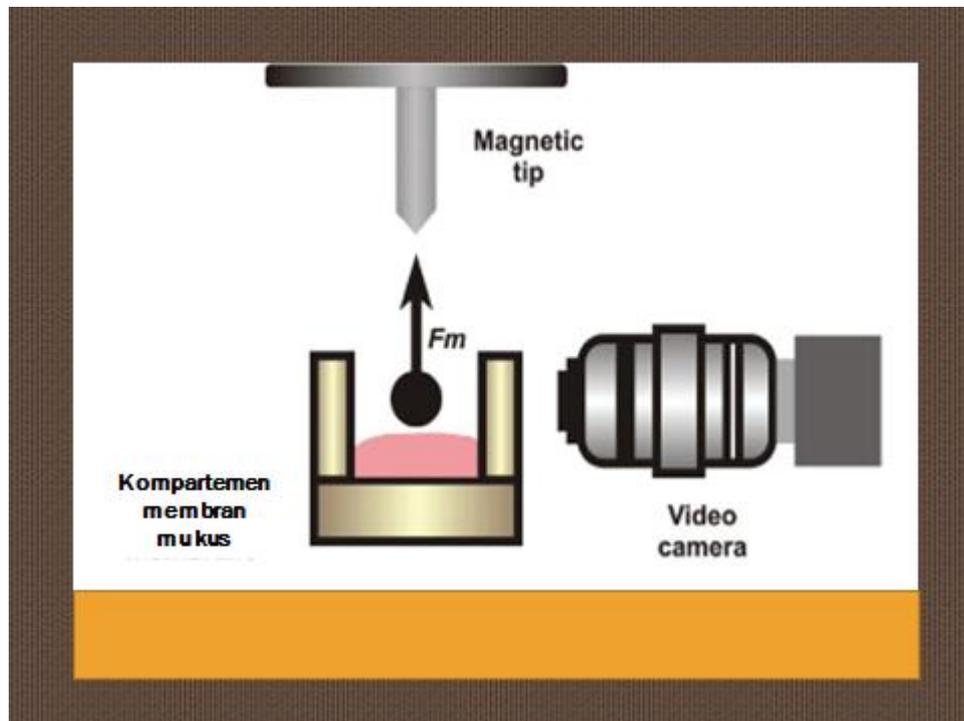
Atomic force microscopy (AFM) merupakan satu teknik yang relatif baru, dapat digunakan dibawah kondisi lingkungan mengandung udara, cair atau vakum. Dapat memperbesar lebih dari 10^9 kali yang dapat memperlihatkan permukaan atom yang terisolasi dan dalam bentuk tiga dimensi. Peralatannya dapat dilihat pada Gambar 11.



Gambar VI.11. Diagram AFM dan gaya adhesif antara polimer dan permukaan mukus. (Cleary, Bromberg, Magner, 2004)

Selain AFM dapat juga digunakan mikroskop fluorescensi, *confocal laser scanning microscopy (CSLM)*, dan *Electromagnetic Force-transduction (EFT)* ⁽²⁰⁾ . GambarVI.12 menunjukkan elektronn EFT yang dapat digunakan untuk

mendapatkan gambaran mukoadhesi antara polimer dan mukus dari Mathiowitz dan Chikering Lehr 1999.

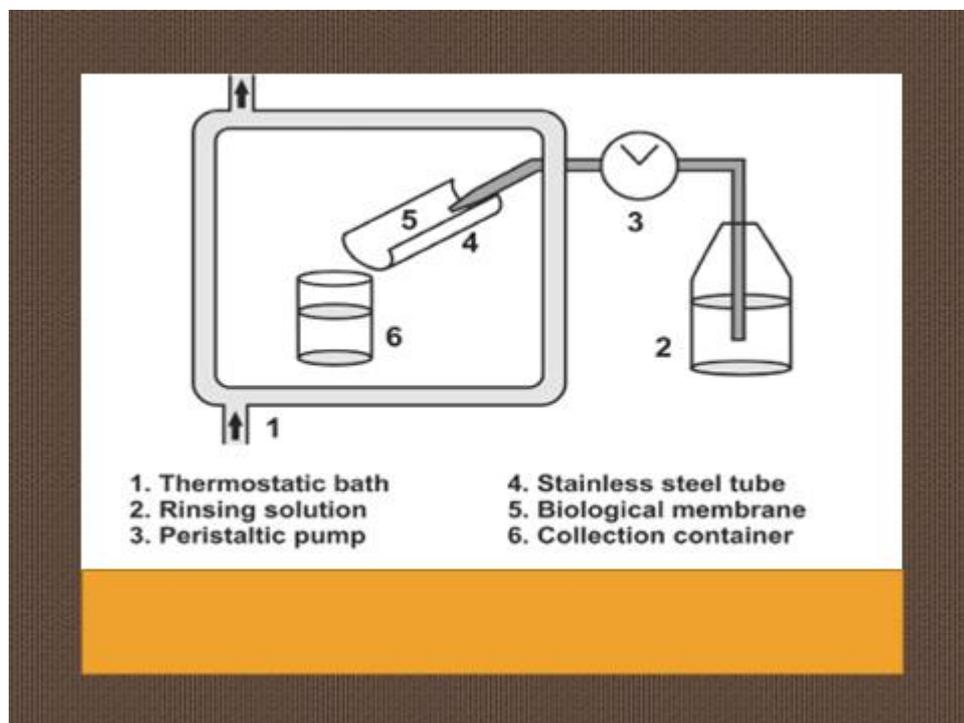


Gambar VI.12. Elemen EFT diadopsi dari Mathiowitz dan Chickering dan Lehr 1999

Suatu teknik alternatif yang juga digunakan menggunakan video kamera adalah metode *flow-channel*. Pipa gelas diisi dengan suatu larutan musin submaksillari sapi, pada suhu 37 °C dan udara lembab dialirkan melalui pipa. Suatu partikel polimer mukoadhesif diletakkan di atas gel musin dan dimonitor dalam keadaan diam dan bergerak dengan kamera pada interval waktu tertentu ⁽³⁾ .

Metode film tetesan. Nielsen, Schubert and Hansen (1998) menggunakan metode yang diajukan oleh Ranggo Rao dan Buri (1989) dengan memilih membrane mucus diletakkan pada tube silindris stainless steel yang dipotong memanjang, kemudian diletakkan miring pada sel silindris dengan suhu terkontrol 37°C. Larutan isotonik

dipompakan melalui membrane mukus dan dikumpulkan dalam labu Gambar 13. Partikel yang ada di membrane dihitung dengan coulter counter ⁽¹⁶⁾ . Pada sistem setengah padat mukoadhesive yang tidak melekat dapat dihitung dengan HPLC (high performance liquid chromatography) (Nielsen, Schubert, Hansen, 1998). Validasi metode ini menunjukkan bahwa tipe mukus yang digunakan tidak mempengaruhi hasil.

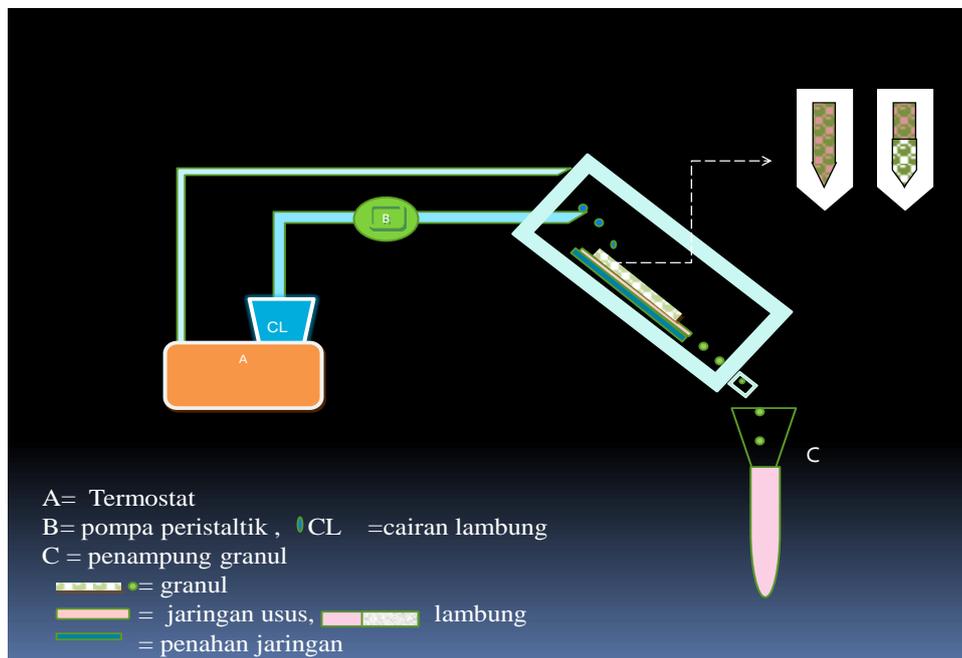


Gambar VI.13 . Skema model in vitro yang digunakan oleh Nielsen dan Hansen 1998 yang diambil dari Ranggo Rao dan Buri 1989

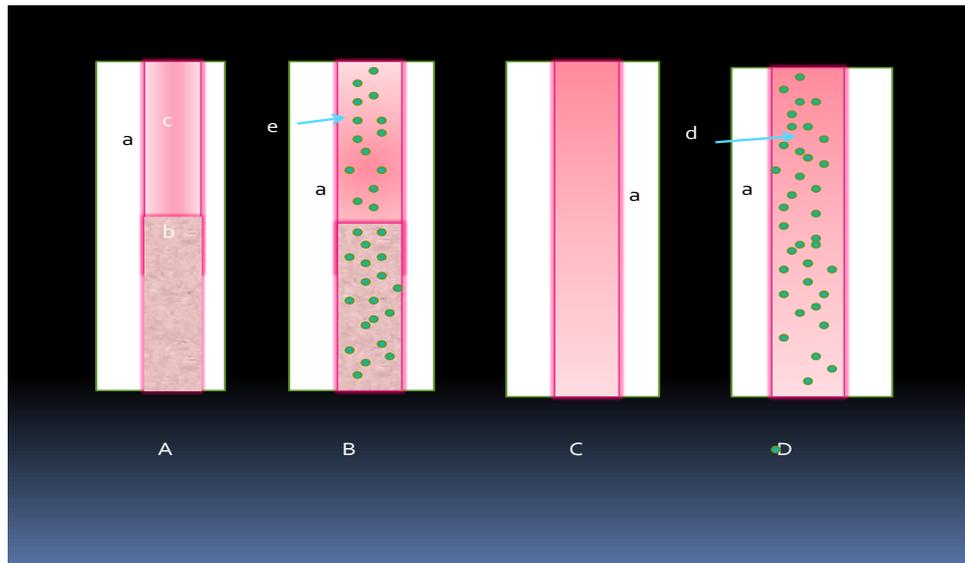
Pada tahun 2004 Teti Indrawati dkk telah melakukan penelitian uji daya lekat untuk berbagai polimer sintesis dan polimer alam menggunakan usus dan lambung tikus menggunakan modifikasi alat yang digunakan Nielsen dan Hansen 1998. Daya mukoadhesif granul yang dibuat menggunakan polimer alam natrium

karboksimetilselulosa, gom arab, dan natrium alginat yang dikombinasi dengan Metolose 90SH 15.000 (Metolose K-15) dan Metolose 90SH-100.000 (Metolose K-100) sedang polimer sintesis yang digunakan adalah Carbopol 934P dan Carbopol 940P yang dikombinasi dengan Metolode 90SH 4000, Metolose 90SH 15.000 dan Metolose 90SH-100. Granul dibuat secara granulasi basah dan granulasi kering. Uji mukoadhesif yang dilakukan meliputi uji bioadhesif (diagram alat dapat dilihat pada Gambar 13) dan uji *wash off*. Uji bioadhesif dilakukan dengan cara lambung dan usus tikus dicuci dengan larutan natrium klorida fisiologis kemudian masing-masing direndam dalam cairan lambung dan cairan usus buatan. Jaringan lambung dibuka, dipotong kira-kira 1x1 cm dan jaringan usus dibelah dan dipotong kira-kira 4 cm. Jaringan lambung dilekatkan pada penyokong teflon dengan bantuan lem akrilat. Sejumlah tertentu granul diletakkan di atas jaringan tersebut, dibiarkan berkontak selama 20 menit kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan 45° (Gambar VI.14). Granul yang telah melekat pada jaringan lambung dielusi dengan cairan lambung buatan selama 10 menit dengan kecepatan 2ml/menit. Untuk granul yang melekat di usus dielusi dengan cairan usus buatan selama 10 menit dengan kecepatan 22 ml/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit. Uji *wash off* dilakukan dengan menggunakan alat uji desintegrasi dengan memasukkan granul yang ditaburkan diatas jaringan lambung yang dilekatkan pada objek gelas demikian juga dilakukan menggunakan jaringan usus tikus (Gambar VI.15). Alat digerakan naik turun sebanyak 30 kali per menit. Media yang digunakan adalah cairan lambung buatan atau cairan usus buatan dengan suhu $37 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Jumlah granul yang masih menempel dilihat setiap 30 menit dan dihitung setelah 2 jam. Hasil menunjukkan

bahwa polimer dan kombinasinya dapat melekat di lambung dan di usus dalam waktu 5 menit. Daya mukoadhesif terkuat di lambung ditunjukkan oleh granul yang mengandung Metolose K-15 dan natrium alginat dalam bentuk tunggal dan kombinasi, sedang di usus ditunjukkan oleh Metolose K-15 dan gom arab dalam bentuk tunggal. Pelekatan terkuat di lambung dan usus ditunjukkan oleh formula yang mengandung natrium alginat dan Metolose K-15 (20: 40) dengan jumlah granul yang melekat di lambung dan usus berturut-turut 100 % dan 88,00 % . Daya lekat polimer sintesis tunggal di lambung dan usus lebih baik dibandingkan dengan penggunaan polimer kombinasi. Daya lekat granul tertinggi ditunjukkan oleh kombinasi Carbopol 940P dan Metolose K 15 dengan perbandingan 40 : 20 ^(33,34) .



Gambar VI.14 Diagram alat uji bioadhesif ^(33,34)



Gambar VI.15. Jaringan lambung dan usus diatas kaca objek ditabur granul.A. Jaringan lambung (b bagian dalam lambung sebelah atas, c bagian dalam lambung sebelah bawah) yang melekat pada kaca objek dengan bantuan lem akrilat dan *paraffin film* (a), B. granul (e) yang ditaburkan di atas jaringan lambung, C jaringan usus yang melekat pada kaca objek dengan bantuan lem akrilat dan *paraffin film* (a), (D). granul (d) yang ditaburkan di atas jaringan usus bagian dalam (d)^(33,34)

Uji in vivo

Penelitian yang dihasilkan dari uji in vivo pada manusia untuk sistem mukoadhesive masih sedikit. Säkkinen dkk. (2006) menggunakan *gamma scintigraphy* untuk menganalisis mukoadhes chitosan secara in vivo dalam saluran cerna. Gamma scintigraphy menggunakan radiasi rendah memvisualisasikan secara cepat semua yang ditahan, hasilnya menunjukkan chitosan kurang lama ditahan di saluran cerna. Waktu transit di saluran cerna juga dapat dievaluasi secara non-invasive, Sistem dilepaskan dapat dibuat menggunakan radioisotope dan tandanya dapat diikuti dengan sinar – x tanpa dipengaruhi mobilitas saluran cerna normal⁽¹⁶⁾.

Pada tahun 2004 Teti Indrawati dkk telah melakukan uji in vivo untuk melihat daya bioadhesi. Uji Waktu Adhesi secara in vivo untuk 3 macam granul mukoadhesif yang mengandung glibenklamida dan dispersi padat glibenklamida (3 variasi), natrium alginate dan metolose K-15 sebanyak 20 butir diberikan pada tikus yang telah dipuasakan selama 12 jam secara oral dengan bantuan air. Setiap 0,5 jam selama 3 jam tiga ekor tikus dibunuh dan dibuka lambung dan ususnya untuk dihitung jumlah granul yang melekat pada lambung dan usus. Hasil uji lamanya waktu tinggal di lambung menunjukkan dalam waktu 120 menit masih ada di lambung tetapi mulai menit ke 90 sudah berada dalam bentuk lendir.

Sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan sejumlah metode telah banyak dilakukan untuk melakukan uji mukoadhesive, tetapi sampai saat ini belum ada metode standar yang dapat digunakan untuk uji mukoadhesif ini.

I. Rangkuman

1. Bioadhesi adalah suatu senyawa yang mampu berinteraksi dengan bahan biologis dan saling terikat untuk periode waktu lama. Apabila bioadhesi terikat pada mukus disebut mukoadhesi. Leung dan Robinson mendefinisikan mukoadhesi sebagai interaksi antara permukaan musin dengan polimer sintesis atau alam.
2. Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung atau *gastroretentive drug delivery systems (GRDDS)* adalah suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya terjadi di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal.
3. Kekuatan bioadhesi suatu polimer atau seri polimer ditentukan oleh asal polimer, media lingkungan dan variabel fisiologi. Faktor polimer mencakup bobot molekul, konsentrasi polimer aktif, fleksibilitas rantai polimer dan konformasi ruang. Faktor lingkungan yang mempengaruhi kelangsungan bioadhesi meliputi pH, waktu kontak awal, seleksi model permukaan substrat dan pengembangan. Adapun variabel fisiologis mencakup pertukaran mukus dan tingkat penyakit.
4. Masalah yang dihadapi pada sistem penghantaran mukoadhesif di lambung adalah :
 - a. Mobilitas lambung yang kuat pada fase III, akan menjadi satu gaya yang dapat melepaskan adhesif.

- b. Kecepatan penggantian musin merupakan hal yang penting, baik pada keadaan lambung kosong maupun penuh. Adhesif akan merekat ke mukus selama mukus ada dan jika mukus lepas dari membran, polimer tidak mungkin nempel jika tempat terikatnya tertutup.
 - c. PH lambung normal 1,5 – 3 tidak sesuai untuk bioadhesi.
5. Secara umum proses bioadhesi terjadi melalui dua tahap. Tahap pertama (tahap kontak) terjadinya kontak yang baik antara bioadhesif dengan suatu membran akibat pembasahan permukaan bioadhesif atau karena pengembangan bioadhesif. Tahap kedua (tahap konsolidasi), yaitu penetrasi bioadhesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai bioadhesif dengan mucus.
6. Bentuk sediaan yang sesuai untuk sistem mukoadhesif yang mekanisme pelepasan obatnya ditahan tergantung pada pemecahan ikatan kovalen antara polimer dan obat yang sesuai, seperti tablet, kapsul/tablet dari mikrokapsul, matrik, inti obat tersalut atau granul atau pompa osmotik.
7. Polimer ideal untuk sistem penghantaran obat mukoadhesif (SPOM) jika memiliki karakteristik sbb:
- a. Polimer dan hasil urainya tidak toksik, tidak mengiritasi membran mukosa dan tidak diabsorpsi di saluran cerna.
 - b. Ikatan yang kuat lebih baik terjadi melalui ikatan nonkovalen dengan permukaan epitel musin
 - c. Sebaiknya menempel pada jaringan lembab dengan cepat dan mempunyai tempat spesifik.

- d. Harus mudah bergabung dengan obat dan memberikan halangan/rintangan pada pelepasannya.
- e. Kunci yang harus dimiliki oleh polimer untuk terjadi bioadhesi adalah :
- Jumlah gugus –OH dan –COOH sesuai
 - Memiliki bobot molekul tinggi dan memiliki fleksibilitas
 - Permukaannya anionik
 - Tegangan permukaannya cocok untuk terjadinya proses pembasahan pada lapisan mukus
 - Gugus pada permukaan memiliki afinitas untuk membentuk jembatan antara polimer dan musin
 - Harganya relatif murah
8. Secara umum ada metode uji *in vitro* dan *in vivo* yang dapat digunakan untuk menguji bioadhesi. Uji *in vitro* meliputi *tensile testing* (uji tensil), *shear testing*, metode bobot adhesi (*adhesion weight method*), metode fluoresensi, *flow channel method*, *falling liquid film method*, *colloidal Gold-mucin conjugate method*. Uji *in vivo* meliputi evaluasi kualitatif menggunakan *gamma scintigraphy*, sinar-x, dilihat langsung pada organ melalui pembedahan menggunakan hewan percobaan.

J. Daftar Pustaka

1. Ekta Gurnany, Priyanka Singhai, Arti Soni, Rahul Jain, Sunil K Jain and Aviral Jain. Gastro Retentive Drug Delivery System- A Review/ *Journal of Pharmacy Research* 2011,4(6),1899-1908.
2. Ravi PS, Ashish VP, Rahul BP, Patel, Patel KR,Patel N.M , Gastroretentive drug delivery systems: a review, *IJPWR VOL 2 ISSUE 1 (Jan – Apr) – 2011*
3. Ahuja A, Khar RK, and Ali J. Mucoadhesive Drug Delivery System, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 ,(5), (1997), 489-515
4. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Del. Rev.*, v.57, n.11, p.1556-1568, 2005.
5. Flávia Chiva CarvalhoI; Marcos Luciano BruschiII; Raul Cesar EvangelistaI, III; Maria Palmira Daflon GremiãoI, III,. Mucoadhesive drug delivery systems. *Braz. J. Pharm. Sci.* vol.46 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2010.
6. Bruschi ML, Freitas O. Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Ind. Pharm.*, v.31, n.3, p.293-310, 2005.
7. Bruschi ML, Jones DS, Panzeri H, Gremiao MPD, Freitas O, Lara EHG. Development and characterization of precursor of liquid crystalline phase with propolis-containing microparticles for use in the treatment of periodontal disease. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, v.34, n.3, p.267-278, 2008.
8. Hagerstorm H. Polymer gels as pharmaceutical dosage forms. Ph.D. Thesis, Faculty of Pharmacy, Uppasala University, Sweden, 2003 A review of current status. *Indian Drugs* 2000; 37 (9): 400- 406.

9. Hangerstrom H. *Polymer gels as pharmaceutical dosage forms: rheological performance and physicochemical interactions at the gel-mucus interface for formulations intended for mucosal drug delivery*. Uppsala, 2003. 76 f. [Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics. Uppsala University].
10. Hägerström H, Edsman K, Stromme M. Low-Frequency Dielectric Spectroscopy as a Tool for Studying the Compatibility between Pharmaceutical Gels and Mucus Tissue. *J. Pharm. Sci.*, v.92, n.9, p.1869-1881, 2003.
11. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, dan Malick AW. Controlled-Release Drug Delivery System for Prolonged Gastric Residence: An Overview , *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22 (6), (1996), 531-539.
12. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention, *Pharm. Res.*, 14 (6), (1997), 815-819.
13. Longer MA, Ch'ng HS, dan Robinson JR. Bioadhesive Polymer as Platforms for Controlled Drug Delivery III : Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer , *J. Pharm. Sci.*, 74 (4), (1985), 406-411.
14. Sachan Nikhil K, Bhattacharya A. Basics and Therapeutic Potential of Oral Mucoadhesive Microparticulate Drug Delivery Systems. *IJPCR Apr-June, 2009, Vol 1, Issue 1(10-14)*.
15. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as controlled drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 255: 13-32.

16. Chowdary CPR, Rao YS. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol. Pharm. Bull.*, v.27, n.11, p.1717-1724, 2004.
17. Chowdary KPR, Shrinivasrao Y. Mucoadhesive drug delivery systems: A review of current status. *Indian Drugs* 2000; 37 (9): 400- 406.
18. Ahmed A, Bonne C, Desai AT. Bioadhesive microdevices with multiple reservoirs: a new platform for oral drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2002; 81: 291-306.
19. Dortunc B, özer, L, dan Uyanik N. Development and Invitro Evaluation of a Buccoadhesive Pindolol Tablet Formulation , *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24 (3), (1998), 281-288.
20. Mathiowitz E, Chickering DE, Lehr CM. (Eds.). Bioadhesive drug delivery systems: fundamentals, novel approaches, and development. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. New York: Marcel Dekker, 1999. 696 p.
21. Lee JW, Park JH, dan Robinson JR. Bioadhesive-based Dosage Forms : The next Generation, *J. Pharm. Sci* , 89 (7), (2000), 850-866.
22. Lehr CM, Poelma FGJ, Junginger . *Sachan and Bhattacharya / Basics and Therapeutic potential of Oral Mucoadhesive... IJPCR Apr-June, 2009, Vol 1, Issue 1(10-14)* 14 .
23. Huang Y, Leobandung W, Foss A, Peppas NA. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethers structures and site-specific surfaces. *J. Control. Release*, v.65, n.1, p.63-71, 2000.
24. Bravo-Osuna, Vauthier C, Farabollini A, Palmieri GF, Ponchel G. Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly(isobutyl

- cyanoacrylate) core-shell nanoparticles. *Biomaterials*, v.28, n.13, p.2233-2243, 2007.
25. Wittaya-Areekul S, Krueenate J, Prahsarn C. Preparation and in vitro evaluation of mucoadhesive properties of alginate/chitosan microparticles containing prednisolone. *Int. J. Pharm.*, v.312, n.1, p.113-118, 2006.
26. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK, Singh S, Misra A. Preliminary brain-targeting studies on intranasal mucoadhesive microemulsion of sumatriptan. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v.7, n.1, p.E1-E9, 2006.
27. Kockisch S, Rees GD, Young SA, Tsibouklis J, Smart JDA direct-staining method to evaluate the mucoadhesion of polymers from aqueous dispersion. *J. Control. Release*, v.77, n.1, p.1-6, 2001
28. Santos CA, Jacob JS, Hertzog BA, Freesman BD, Press DL, Harnpicharnchai P, Mathiowitz E. Correlation of two bioadhesion assays: the everted sac technique and the CAHN microbalance. *J. Control. Rel.*, v.61, n.2, p.113-122, 1999.
29. Brushi ML. *Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal*. Ribeirão Preto, 2006. 238 p. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo

30. Bruschi ML, Jones DS, Panzeri H, Gremiao MPD, Freitas O, Lara EHG. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. *J. Pharm. Sci.*, v.96, n.8, p.2074-2089, 2007.
31. Callens C, Ceulemans J, Ludwig A, Foreman P, Remon JP. Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.55, n.3, p.323-328, 2003.
32. Ceulemans J, Vinckier I, Ludwig A. The use of xantan gum in an ophthalmic liquid dosage form: rheological characterization of the interaction with mucin. *J. Pharm. Sci.*, v.91, n.4, p.1117-1127, 2002.
33. Teti Indrawati, Goeswin Agoes, Elin Yulinah, dan Yeyet Cahyati .Uji Daya Lekat Mukoadhesive Secara In Vitro Beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan usus Tikus. *Jurnal Matematik dan Sains*. Vo. 10.No2.Juni 2005.hal 45-511.
34. Teti Indrawati, Goeswin Agoes, Elin Yulinah, dan Yeyet Cahyati. Pengaruh Kombinasi Carbopol 934P dan 940P dengan Metolose 90SHa00 Terhadap Daya Lekat Granul Mukoadhesive di Lambung dan Usus Tikus, *Indonesian Journal of Pharmacy*. Vol.15.No3.Th 2004. Hal 104-109.

BAB VII
SISTEM PENGHANTARAN OBAT
MENGEMBANG
YANG DITAHAN DI LAMBUNG



BAB VII

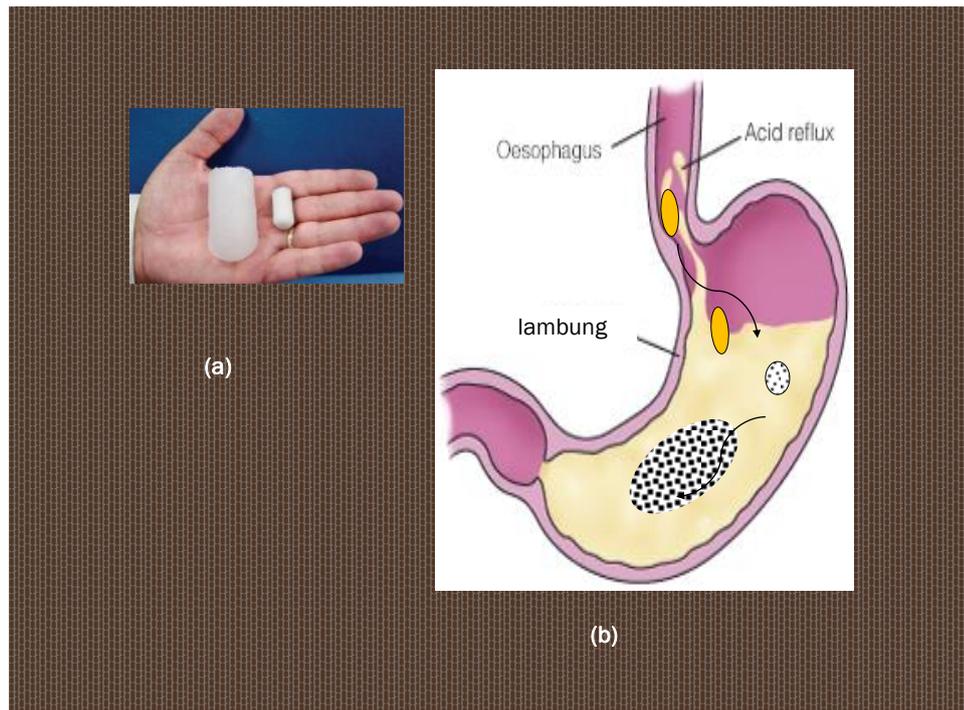
SISTEM PENGHANTARAN OBAT MENGEMBANG YANG DITAHAN DILAMBUNG

A. Pendahuluan

Perkembangan penelitian sains dan teknologi pada beberapa tahun terakhir ini terfokus pada sistem penghantaran obat oral dengan tujuan untuk mengatasi keterbatasan yang ditimbulkan oleh kondisi fisiologis yang tidak bisa dihindari, seperti waktu tinggal di lambung yang pendek, dan waktu pengosongan lambung yang tidak dapat diprediksi. Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung atau *gastroretentive drug delivery systems (GRDDS)* adalah suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya terjadi di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal. Ada beberapa jenis sistem yang dapat ditahan dilambung, yaitu sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling system*), sistem merekat (*bioadhesive system*), sistem magnetik (*magnetic systems*), *modified-shape systems*, *highdensity system*, sistem penghantaran magnetik (*Magnetic systems*), *Ion exchange resins*, *Osmotic regulated systems*, *Super porous hydrogel system*, dan sistem yang menahan pengosongan/pengeluarannya dari lambung lainnya^(1,2).

Salah satu upaya yang telah banyak dilakukan untuk mempertahankan sediaan agar tetap berada dalam jangka waktu di dalam lambung adalah sediaan dengan menggunakan sistem mengembang. Sistem ini dibuat agar dapat membesar ketika kontak dengan cairan

lambung sehingga ukurannya lebih besar dari klep pilorik pada saat membuka pada saat klep terbuka, sehingga dapat bertahan di dalam lambung dalam waktu yang lebih lama. Sistem mengembang ini dapat berada di lambung di berbagai lokasi seperti terlihat pada Gambar VII.1.



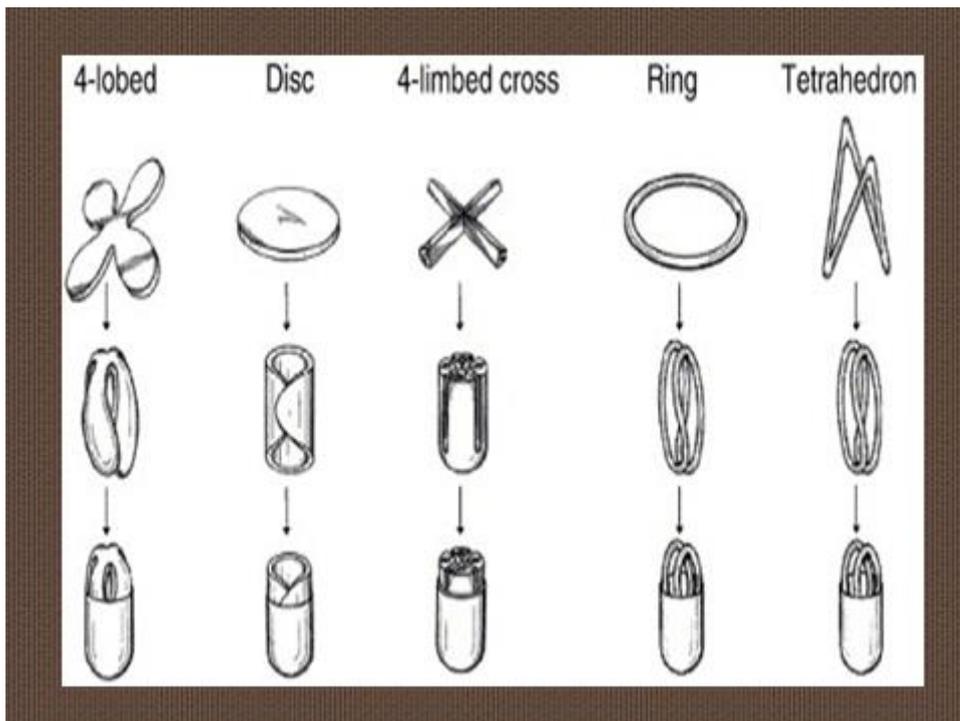
Gambar VII.1 : Sediaan sebelum dan sesudah mengembang (a), Proses mengembang sediaan dalam lambung (b)

Pada bab ini akan diuraikan tentang sistem penghantaran obat mengembang (swelling) yang ditahan di lambung. Pada bagian awal bab ini akan dijelaskan tentang sistem penghantaran obat mengembang yang ditahan dilambung, dilanjutkan dengan mekanisme mengembangnya sistem, kandidat bahan aktif yang dapat dan tidak dapat dibuat dalam sistem mengembang yang ditahan di lambung (*gastro retentive swelling system* disingkat GRSS), macam-macam sistem terapung, keuntungan dan kerugian serta komponen dan pembawa DRSS, evaluasi GRSS.

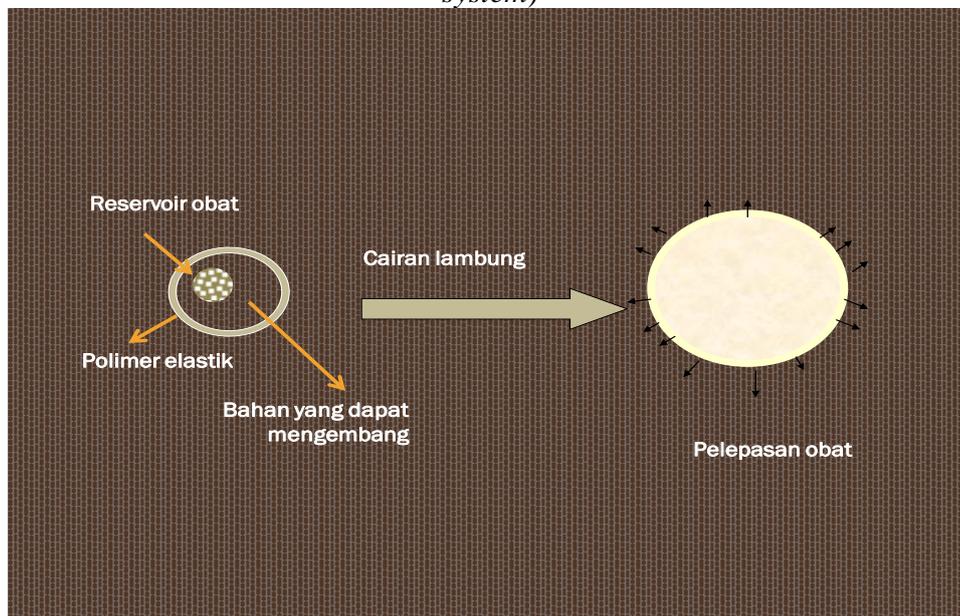
B. Sistem Mengembang Yang Ditahan Di Lambung.

Sistem penghantaran obat mengembang dikenal dengan istilah *swelling systems* atau *expanding Systems*. Bentuk sediaan ini menjadi lebih besar dari ukuran klep pilorik yang terbuka dan ditahan di lambung. Kelemahan dari sistem ini adalah dengan adanya penahanan permanen dari ukuran bentuk sediaan dosis tunggal yang kaku dan besar dapat menyebabkan obstruksi usus, adhesi usus dan gastroplasty. Sistem ini mirip penyumbat yang dapat berupa polimer yang mengembang sangat cepat dan atau suatu matriks yang mengembang menjadi lebih besar dari pilorus dengan derajat yang lebih tinggi. Kecepatan mengembang dan keberadaan di lambung merupakan parameter yang penting. Integritas sistem juga penting untuk mencegah terjadinya desintegrasi sistem dan menahan agar tetap berada di lambung jika ada kekuatan gelombang pergerakan lambung ⁽¹⁾.

Sistem ini membesar dan cenderung menyumbat pilorik jika diameternya lebih besar dari 12-18 mm. Sediaan dirancang untuk ditahan di lambung dan menghantarkan obat ke mulut lambung. Matriks polimer ditahan di mulut lambung beberapa jam pada saat puasa. Keseimbangan antara keberadaan dan durasi mengembang dipertahankan oleh derajat ikatan sambung silang antara rantai polimer. Derajat ikatan sambung silang mempertahankan kemampuan mengembang sistem yang ditahan secara fisik dalam periode yang lama ⁽³⁾.



Gambar VII.2. Macam-macam bentuk system yang tidak dapat melipat (*unfolding system*)



Gambar VII. 3. Pelepasan obat dari sistem mengembang

Konfigurasi yang diperlukan untuk mengembangkan suatu sistem mengembang agar dapat memperpanjang waktu tinggal di lambung adalah ^(4,5) .

1. Berukuran kecil sehingga dapat diberikan peroral
2. Suatu bentuk yang ditahan dilambung karena terjadi pembesaran ukuran
3. Suatu bentuk akhir yang kecil sehingga dapat dikeluarkan setelah terjadi pelepasan obat.

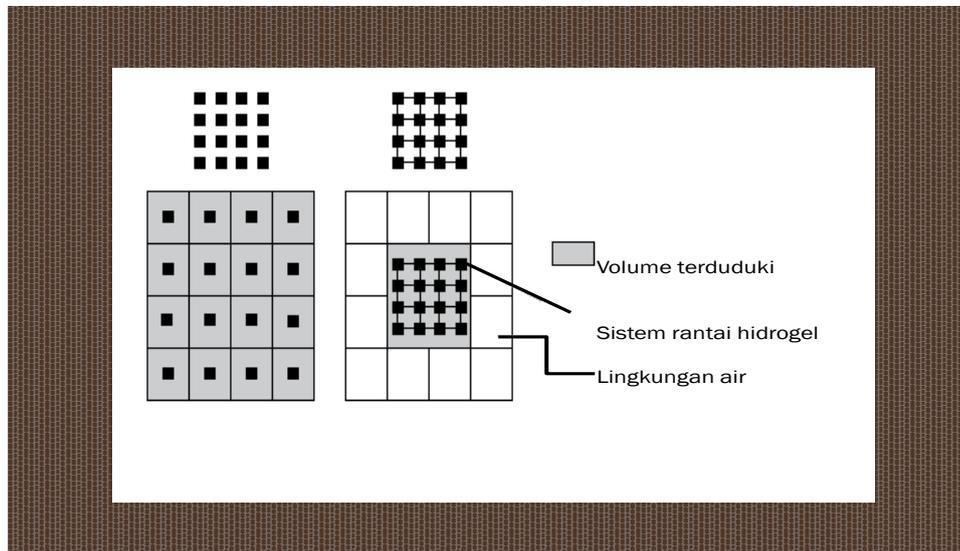
Penahanan di lambung dicapai dengan kombinasi dimensi kekakuan bentuk sediaan untuk tetap bertahan dari gerakan peristaltik dan kontraksi lambung. Sistem yang tidak berlipat dibuat dari polimer biodegradabel. Sistem dapat dibuat dalam berbagai bentuk yang berbeda seperti tetrahedral, cincin atau membran planar (4-label piring atau bentuk 4 *limbed cross form*) dari polimer biodegradable yang dikompresi dalam kapsul (Gambar VII.2 dan VII.3). Sistem mengembang juga dapat ditahan di saluran gastrointestinal (GIT) dengan sifat mekanik. Mengembang biasanya hasil dari absorpsi osmosa air dan bentuk sediaan yang kecil mengembang oleh cairan lambung seperti pada gambar 3.

Proses Mengembang ^(1,3)

Ada tiga elemen yang mengontrol proses mengembang dari suatu hidrogel, yaitu kandungan ikatan silang (*Cross-link content*), kandungan ionik, dan kandungan hidrofilik.

Kandungan ikatan silang : Secara termodinamika, bahan dapat dibedakan jika berada dalam air untuk menjadi hidrogel. Hidrogel tanpa ada ikatan silang, molekul hidrogel

akan melarut dalam air dan menempati seluruh volume yang diduduki air. Cara ini, rantai hidrogel tanpa ikatan silang memiliki sifat seperti molekul cair.



Gambar VII. 4. Perbedaan entropi antara hidrogel tanpa ikatan silang dan dengan ikatan silang dalam medium air ⁽¹⁾ .

Semua hidrokoloid bersifat *pseudoswelling*, dimana tidak ada pengembangan yang terjadi. Sebaliknya rantai hidrokoloid mulai membuat suatu fase gel dengan adanya air. Pada perbandingan air rendah menjadi hidrogel dan pada periode kontak waktu yang singkat, proses pembentukan gel mirip proses pembengkakan hidrogel dengan ikatan silang. Pada perbandingan air yang sangat tinggi terhadap hidrogel dan pada waktu kontak yang lama, rantai hidrogel secara signifikan terhidrasi dan melarut. Sifat *pseudoswelling* merupakan mekanisme utama kontrol pelepasan obat dari tablet matriks. Dengan meningkatnya densitas ikatan silang, molekul hidrogel memiliki kesamaan dengan molekul semisolid dengan entropi lebih rendah. Pada kondisi ekstrim, jika densitas ikatan silang tinggi, molekul hidrogel menjadi seperti suatu padatan dengan entropi minimum yang memungkinkan untuk mengembang dengan kandungan minimum. Jika entropi molekul meningkat dalam air,

pengembangan hidrogel menjadi spontan jika molekul hidrogel sesuai obility, yang tergantung pada densitas ikatan silang. Gambar VII.4 memperlihatkan perbedaan entropi antara hidrogel tanpa dan dengan ikatan silang jika ditempatkan dalam air ⁽¹⁾ .

Kandungan ion dalam sistem (*Ionic content of the system*) dan lingkungan : Hidrogel yang mengembang dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu ionik dan nonionik. Pada pemberian sejumlah gaya elastik, hidrogel ionik yang mengembang akan mengalami suatu proses dengan entropi lebih banyak, sebaliknya dengan kompartemen non ionik. Dengan meningkatnya jumlah ion dalam hidrogel struktur meningkat, sedikit-sedikit gaya osmotik dan gaya elektrostatik meningkat seiring dengan struktur hidrogel. Hal ini mendorong hidrogel untuk secara termodinamika seperti cair yang menduduki ruang sekelilingnya. Perubahan lingkungan sekelilingnya dengan air dapat mengontrol pengendalian entropi proses mengembang hidrogel ionik. Penambahan ion pada lingkungan membatasi kapasitas mengembang suatu hidrogel ion dan merubah tingkat bahan. Dengan kata lain, rantai hidrogel ionik umumnya seperti molekul solid dan semisolid dalam larutan air yang mengandung kekuatan ion tinggi ⁽¹⁾ .

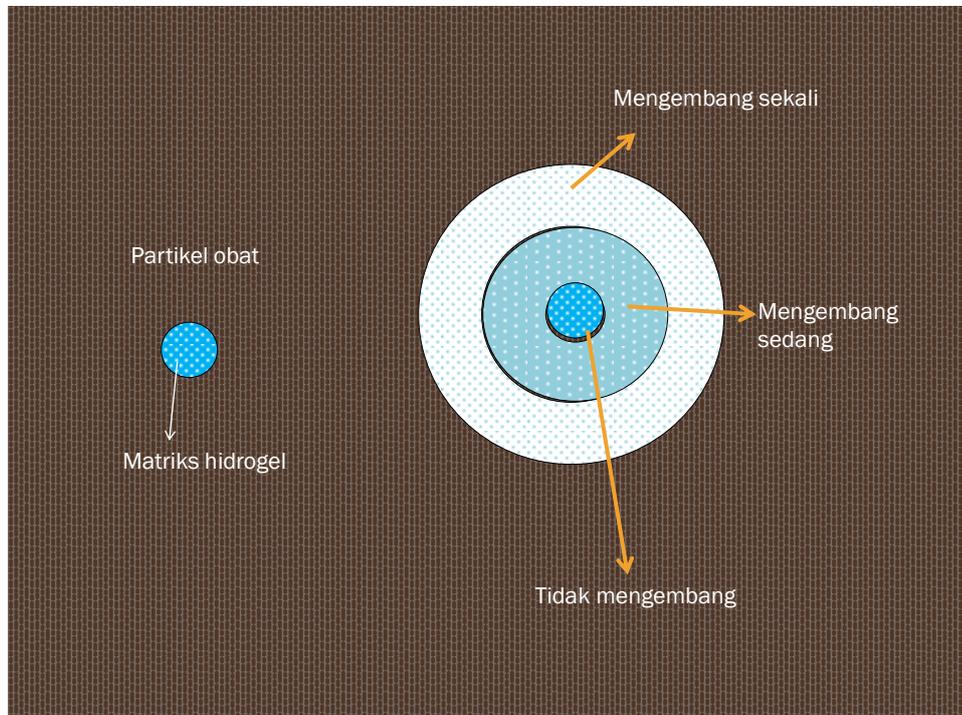
Kandungan hidrofilik (*Hydrophilic content*): tanpa diragukan lagi kandungan hidrofilik hidrogel akan mempengaruhi gaya tarik menarik intermolekular untuk difusi dan mengembang. Hidrofilisitas hidrogel meningkat, interaksi air dan hidrogel akan meningkat juga. Hal ini memberi kesempatan kepada air untuk berdifusi dan menuju pengembangan lebih besar ⁽¹⁾ .

c. Mekanisme Mengembang

Matriks hidrogel jika dimasukkan ke dalam air, air akan diabsorpsi oleh hidrogel. Pada setiap titik setelah dimasukkan ke dalam air, umumnya ada tiga daerah dapat dibedakan dalam matrik hidrogel. Daerah pertama yang mengembang dengan kandungan air tinggi, dan secara mekanik lemah. Lapisan hidrogel akan beraksi sebagai suatu lapisan barier untuk menahan air, daerah kedua akan ditandai dengan pengembangan yang moderat dan relatif kuat. Daerah ketiga terbasahi dengan air dan menahan tingkat *glassy* untuk periode waktu lama. Air berdifusi ke dalam matriks hidrogel akan memisahkan lubang matriks ke dalam tiga daerah yang berbeda: daerah *glass(mostly hydrogel)*, *tough rubbe* (proporsi air dan hidrogel) dan *soft rubber* (kebanyakan air)⁽¹⁾.

Mekanisme dasar yang mempengaruhi pelepasan obat adalah obat menyebrang (melewati) matriks, dimana kandungan air hidrogel meningkat dari inti ke permukaan. Pelepasan obat dipengaruhi oleh ukuran partikel obat dan polimer, kelarutan obat, tipe polimer, inter aksi obat/polimer. Dua subjek yang berbeda dapat dibedakan, seperti: penetrasi air ke matriks hidrogel dan obat dilepaskan dari matriks hidrogel. Untuk suatu matriks hidrogel dengan adanya obat, air berpenetrasi tergantung pada bagaimana kecepatan rantai polimer relaks. Oleh karena itu penetrasi air dikontrol oleh difusi dan relaksasi yang tergantung pada kandungan air matriks hidrogel di daerah yang berbeda. Terlepas dari kelarutan obat, larut air atau tidak larut air, tingkat pengembangan yang berbeda pada lapisan yang berbeda dan kekuatan mekanik yang sesuai lapisan umumnya akan menentukan pelepasan obat.

Pengembangan meningkat, pelepasan obat yang larut air atau tidak larut air akan lebih mengontrol difusi atau erosi-terkontrol seperti pada Gambar VII.5. ⁽¹⁾ .



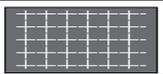
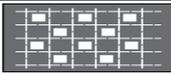
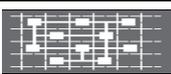
Gambar VII.5. Suatu matrik yang mengembang yang mengandung partikel obat

Mula-mula hidrogel mengembang pada tahap gelas (*glassy state*), ketika air datang berkontak, hidrogel mulai mengembang dengan berpenetrasinya air diantara rantai. Prosesnya berlangsung dengan mempercepat cepat dan selubung polimer yang membengkak terbentuk. Air kemudian bergerak melalui lapisan tersebut menuju ke bagian dalam hidrogel. Permeasi umumnya mengikuti hukum Fick, dimana derajat absorpsi air berbanding lurus dengan akar kuadrat waktu (kasus penyerapan I) ⁽¹⁾ .

Pada beberapa kasus, sejumlah absorpsi berbanding lurus dengan waktu. Pada kasus I, kecepatan permeasi air ditentukan oleh kecepatan difusi air dan pada kasus II kecepatan ditentukan oleh perbesaran bahan (relaksasi polimer). Data eksperimen

menunjukkan bahwa sifat mengembang secara keseluruhan dari pengembangan hidrogel merubah secara progresif dari kasus II (relaksasi terkontrol) pada tahap awal mengembang sampai kasus I (mengontrol difusi) pada tahap akhir. Kebanyakan parameter yang mempengaruhi kecepatan ekspansi atau relaksasi rantai polimer pada tahap awal mengembang adalah tipe polimer (mempengaruhi interaksi dalam rantai), gugus fungsi (interaksi polimer air), pengeringan, ikatan sambung silang (*crosslinking*), dan porositas. Peristiwa tahap awal pada dasarnya penting dalam perancangan pengembangan hidrogel yang mencakup superdisintegrant, superporous hidrogel dan memodifikasi turunan polimer superabsorben. Sebagai contoh, prinsip aksi pori dan penggabungan ikatan silang untuk menurunkan gaya intermolekular dan untuk meningkatkan aksi pengerasan. Kedua faktor ini dapat mendukung pada kinetika dan termodinamika proses mengembang. Gambaran umum hidrogel diperlihatkan pada Tabel 1⁽¹⁾.

Tabel VII 1. Perbedaan antara tipe jaringan hidrogel yang berbeda ^{Kim dkk}

				
<i>Hydrogel type</i>	<i>Non-cross-linked</i>	<i>Poreless cross-linked</i>	<i>Porous cross-linked</i>	<i>Superporous cross-linked</i>
<i>Porosity</i>	<i>Poreless</i>	<i>Nanoporous</i>	<i>Macroporous</i>	<i>Interconnected macroporous</i>
<i>Intermolecular forces</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>Lower</i>	<i>Lowest</i>
<i>Chain packing</i>	<i>Tight</i>	<i>Loose</i>	<i>Looser</i>	<i>Loosest</i>
<i>Water diffusion</i>	<i>Slow</i>	<i>Fast</i>	<i>Very fast</i>	<i>Ultra-fast</i>
<i>Timed Swelling capacity</i>	<i>Low</i>	<i>High</i>	<i>High</i>	<i>High</i>
<i>Resistance to water permeation</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Very low</i>
<i>Swelling rate</i>	<i>Slow</i>	<i>Fast</i>	<i>Very fast</i>	<i>Ultra-fast</i>

Kim dkk., menggunakan hidrogel anionik sebagai pembawa penghantaran protein oral karena pH-nya yang sesuai dengan sifat mengembangnya. Sifat dinamika mengembang dari hidrogel poli(asam metakrila-co-metakriloksietil glukosida) dan

poli (asam metakrilat-g-etilenglikol) telah diteliti untuk menentukan mekanisme transport air melewati hidrogel anionik ini. Transport air secara nyata dipengaruhi oleh pH medium pengembang dan pada pH 7 sifat relaksasi terkontrol menjadi lebih baik. Bussemer dkk meneliti sifat mengembang bermacam-macam polimer yang dapat mengembang untuk digunakan penghantaran obat pulsative. Ternyata pembawa yang dapat mengembang memiliki gaya atau energy mengembang yang berbeda. Tingkatan mengembang dari beberapa zat adalah: *croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol)* > *low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC)* > *sodium starch glycolate (Explotab)* > *crospovidone (Kollidon-CL)* > *hydroxypropyl methylcellulose (Methocel K100M)*.

Analisis tentang gaya mengembang yang tergantung waktu menunjukkan bahwa suatu gaya mengembang dengan difusi terkontrol terutama dikontrol oleh kecepatan penetrasi medium pengembang. Kosmidis dkk(2003) memeliti tentang transport obat langsung secara aksial dan radial dari suatu bentuk sediaan silindris. Vlachou dkk(2004) meneliti proses mengembang dengan bidang yang dikembangkan, pergerakan dan efek kelarutan obat pada mekanisme pelepasan. Tablet yang diteliti mengandung (HPMC), HPMC dengan natrium diklofenak (relative larut dalam larutan dapar) dan HPMC dengan furosemide (tidak larut dalam dapar). Hasilnya menunjukkan bahwa kecepatan dan mekanisme pelepasan dari matriks yang mengembang dari partikel obat yang tidak larut dalam lapisan gel, dan kelarutan obat yang digunakan ⁽¹⁾.

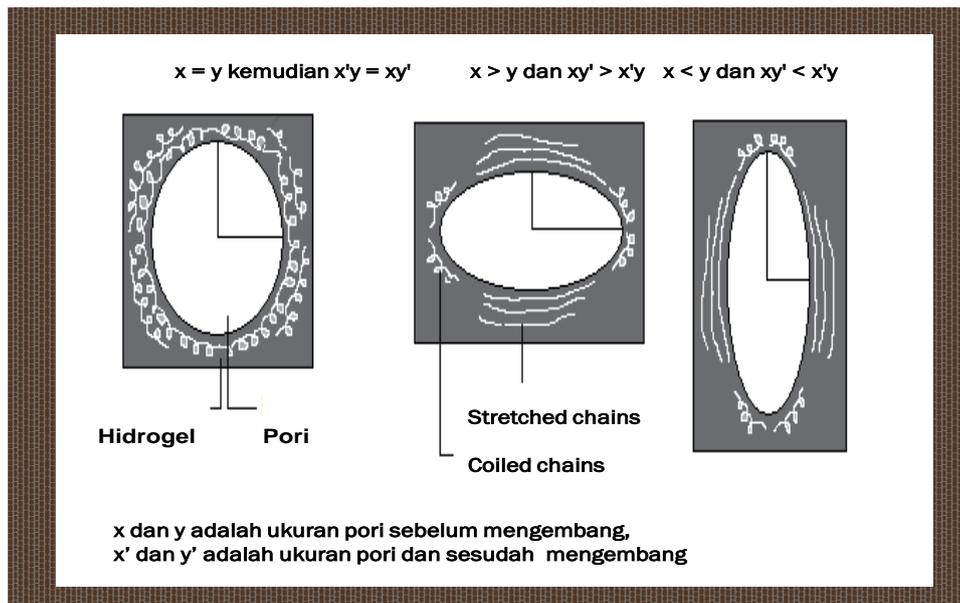
Wu dkk. (2005) mengembangkan model matematika untuk menerangkan fenomena transport suatu obat yang larut air (cofein) dari tablet silindrik mengembang sekali (*highly swellable*) yang mengandung *polyethylene oxide* (PEO)

⁽⁶⁾ . Proses pelepasan obat secara keseluruhan ditemukan sangat tergantung sekali pada pengembangan matriks, obat, difusi air, dissolusi polimer dan posisi awal tablet. Isik dkk (2005) telah membuat secara acak kopolimer *acrylamide* dan *N-vinylimidazole* menggunakan sistem redoks, kemudian diteliti pengaruh pH, temperature dan kekuatan ion terhadap sifat mengembang gel kopolimer ⁽⁷⁾ . Hidrogel menunjukkan pengembangan pada keseimbangan tertinggi dalam medium basa pada temperatur tinggi. Kinetik mengembang hidrogel tidak mengikuti Fickian pada temperature 25°C. Proses cenderung menuju Fickian pada pH dan temperatur yang lebih tinggi.

Krusic dkk (2006) mempelajari respon sifat mengembang hidrogel kopolimer *N-isopropylacrylamide* (NIPAM) dan *itaconic acid* (IA) terhadap temperature dan pH medium pengembang ⁽⁸⁾ . Derajat keseimbangan mengembang kopolimer PNIPAM and PNIPAM/IA lebih besar pada temperatur lebih rendah. Omidian dkk (2008) menemukan bahwa dengan meningkatnya keasaman, eksponen difusi dan koefisien difusi meningkat ⁽¹⁾ . Lee dkk (2006) mensintesis hidrogel termoreversibel poros dari *N-isopropylacrylamide* dan poly(ethylene glycol) metilether akrilate ⁽⁹⁾ . Telah diteliti pengaruh volume pori dalam gel pada permukaan fisik, kinetik mengembang dan permeasi solute dari gel berpori. Hasilnya menunjukkan bahwa luas permukaan, volume pori dan keseimbangan pengembangan gel berpori meningkat dengan meningkatnya bobot molekul PEG, tetapi modulus geser dan densitas ikatan silang menurun dengan meningkatnya bobot molekul PEG. Kinetik mengembang menunjukkan bahwa mekanisme transport tidak mengikuti persamaan Fickian. Koefisien difusi penetrasi air ke dalam gel meningkat dengan meningkatnya volume pori gel. Jamzal dkk(2006) mengembangkan suatu sistem matriks monolitik

berdasarkan pada *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC) atau *erodible polyethylene oxide* (PEO) yang dapat mengembang untuk menghantarkan glipizida. Sebagai referen digunakan pompa osmotik (*Glucotrol XL push-pull osmotic pump* (PPOP)⁽¹⁰⁾ . Hubungan antara hidrasi matriks, erosi dan sifat tekstur ditentukan dan dianalisis dibawah kondisi uji disolusi. Hasilnya menunjukkan bahwa pada obat yang kelarutannya rendah dengan dosis rendah, pelepasan total obat mengikuti orde nol dan sangat tergantung pada sinkronisasi erosi dan mengembang selama uji disolusi⁽¹⁾ .

Isotropic Swelling. Sesuatu yang mengembang secara isotropik ditemukan pada hidrogel yang dapat mengembang secara umum dan dapat dijaga bentuk aslinya setelah mengembang. Dengan kata lain, suatu sistem gel biasanya mengembang secara isotropik pada semua arah. Hidrogel akan mengembang secara isotropik jika tidak ada tekanan dalam yang digunakan pada gel selama sintesisnya. Ketika disintesis, akan terjadi proses mengembang secara isotropik juga. Tekanan internal awal dapat berupa mekanik, fisik atau panas. Seperti termoplastik, ketika diperpanjang pada satu arah, maka akan menjadi dibawah tekanan yang heterotropik. Superporous hidrogel dibuat berpori dan bentuk porinya akan menentukan arah pengembangan yang terjadi secara isotropik. Pengembangan menjadi lebih rendah pada arah dimana pori berbentuk memanjang/oval. Dilain pihak pori sirkular akan mengembang isotropic seperti Gambar VII.6⁽¹⁾ .



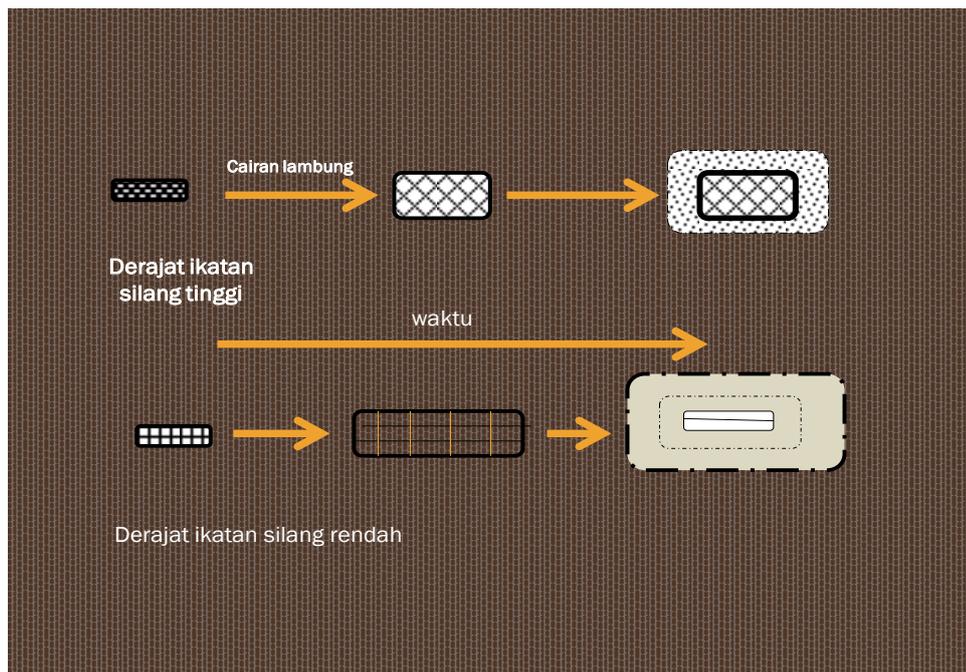
Gambar VII.6. Bentuk pori dan arah pengembangan anisotropik

Suatu pori dapat dikarakterisasi dimensinya dengan x dan y . Jika hidrogel mengembang menuju keseimbangan, dimensinya akan berubah menjadi x' dan y' . Pada kasus pori sirkular dimana $x = y$, pengembangan akan terjadi isotropik, jadi $x' = y'$. Jika pori memanjang ke arah sumbu x , x ditandai sebagai diameter mayor elip. Pada kasus ini rantai hidrogel diperpanjang ke arah radius mayor dan membentuk suatu daerah pseudo-kristal. Ketika rantai memperpanjang, interaksi antar rantai akan lebih kuat dan pengembangan akan ditunda secara signifikan. Pada periode waktu mengembang tertentu, pengembangan pada arah tegak lurus terhadap arah perpanjangan akan lebih tinggi. Sifat mengembang anisotropik dapat diinduksi ke dalam tablet matrik yang dapat mengembang. Umumnya tablet dibuat dengan memberi tekanan. Polimer hidrogel yang digunakan pada formulasi tablet akan mendapatkan tekanan yang berbeda sepanjang sumbu aksis. Dengan adanya air, rantai hidrogel yang dikompresi akan mengembang menjadi lebih besar pada arah

aksial dan radial. Umumnya sifat ini diteliti pada tablet *sustained release* yang menggunakan *hydroxypropyl methylcellulose* sebagai bahan pengembang⁽¹⁾.

Bahan yang mengembang dan penggunaannya dalam sistem penghantaran obat oral

Pengembangan dan durasi mengembang dipertahankan oleh derajat ikatan silang (cross=linking) antara rantai polimer. Sistem yang memiliki derajat ikatan silang tinggi menahan kemampuan mengembang untuk mempertahankan di lambung dalam periode waktu lama. Sistem dengan derajat ikatan silang rendah menghasilkan pengembangan yang besar, didorong oleh kecepatan disolusi polimer (Gambar VII.7) (11,12,13).



Gambar VII. 7. Sifat derajat mengembang ikatan silang

Proses mengembang merupakan suatu proses yang terjadi karena adanya ikatan sambung silang dari rantai polimer hidrofilik jika dilihat tiga dimensi secara

kimia atau fisika . Tergantung pada strukturnya, zat yang mengembang dapat mengabsorpsi larutan air atau larutan organik. Jika zat mengembang dengan mengabsorpsi air maka dikenal dengan hidrogel. Jika semua zat alam yang mengembang hidrofilik, zat tersebut dapat mengabsorpsi sejumlah air cair/kelembaban. Gaya yang mengarah untuk absorpsi atau proses mengembang umumnya suatu keseimbangan 3 gaya osmotik, elektrostatik, dan entropi penguapan disolusi polimer dalam air (*entropy-favored dissolution of polymer in water*). Gaya elastik dijahit kedalam struktur hidrogel untuk mengontrol entropi proses disolusi. Densitas sambung silang dalam struktur hidrogel akan mencegah hidrogel dari disolusi awal dalam air ⁽¹⁾ .

Zat yang mengembang dapat dilihat dari sudut hidrogel kimia dan fisika. Pada hidrogel kimia semua rantai polimer berikatan silang satu sama lain dengan ikatan kovalen, hidrogel ini merupakan molekul yang menjaga ukurannya. Pada sintesis hidrogel kimia, suatu ikatan silang multifungsi digunakan untuk mengikat rantai hidrogel. Pada polimer tambahan, ikatan silang multifungsi mengandung lebih dari satu ikatan rangkap dua. Pada polimer kondensasi, ikatan silang multifungsi secara normal memiliki gugus fungsi. Pada hidrogel fisik, prekursor polimer hidrofilik akan di perlakukan secara fisik dengan bahan aktif. Polimer mengandung gugus fungsi dapat bereaksi dengan ion-ion atau gugus fungsi seperti aldehid ⁽¹⁾ .

D. Obat Yang Potensial Untuk Dibuat Dalam Bentuk GRSDDS

Tidak semua obat dapat dibuat dalam sistem mengembang, obat yang potensial untuk menjadi kandidat dibuat dalam GRSDDS adalah :

7. Semua obat yang beraksi lokal di lambung, seperti misoprostol, antacids dll ⁽¹⁴⁾
8. Obat-obat yang jendela absorpsinya sempit di saluran gastrointestinal, seperti asam para aminobenzoat, furosemide, riboflavin, LDOPA, dll.
9. Obat-obat yang tidak stabil dalam suasana intestinal atau kolon seperti captopril, ranitidine HCl, metronidazole.
10. Obat-obat yang mengganggu mikroba seperti antibiotic terhadap *Helicobacter pylori*.
11. Obat-obat yang memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi, seperti diazepam, chlordiazepoxide, verapamil HCl.
12. Obat-obat yang absorpsi utamanya di lambung dan gastrointestinal bagian atas, seperti calcium supplements, chlordiazepoxid, cinnarazine.

Obat- obat yang tidak cocok dibuat dalam GRSDDS, adalah :

4. Obat-obat yang memiliki kelarutan dalam suasana asam terbatas, seperti phenitoin.
5. Obat-obat yang tidak stabil dalam lingkungan lambung, seperti erithromicin.
6. Obat-obat yang ditujukan untuk dilepaskan selektif di kolon, seperti asam 5-amino salisilat dan corticosteroids dll.

E. Macam-macam sistem mengembang

Sistem mengembang atau sistem yang membesar dengan mudah mengembang/membesar dalam lambung untuk diam di lambung dalam waktu yang lama dengan cara mengembang (*swelling*) atau dengan *unfolding processes*.

1. Mengembang GRDDS

Mengembang umumnya terjadi karena adanya pembentukan hidrogel yang spesifik, yang secara drastik memperbesar ukuran sesuai dengan kontakny dengan medium. GRDDS merupakan kantung tersalut oleh membran polimer yang elastik atau tidak elastik dan nonhydratable yang mengandung obat dan cairan tubuh yang permeabel (Gambar VII.2). Kantung mengandung reservoir obat dan zat yang dapat membesar/ mengembang, seperti resin yang dapat mengembang atau hidrokoloid yang menyebabkan pembesaran dengan tekanan osmotik yang dirancang oleh Mamajek dan Meyer. Ukuran lebih besar dari 1,531 cm ditahan di lambung lebih dari 12 jam Kumar D, dkk. ^(15,16).

2. Unfolding GRDDS

Beberapa bentuk geometrik, seperti cincin, tetrahedral, piring, daun dll yang dapat dimasukkan ke dalam suatu kapsul dan dinding kapsulnya tidak berubah setelah disolusi telah dipatenkan oleh Caldwell dkk. Sistem ini terdiri dari polimer erodible (poliuretan dan poliamid) dan obat yang terdispersi dalam matriks polimer. Sonob dkk, mengembangkan bentuk sediaan *unfolding* yang mempunyai bentuk, durasi yang diperlukan untuk dipertahankan di lambung ^(15,16).

3. Sistem hidrogel superporos (*Super porous hydrogel systems*)

Sistem hidrogel super poros merupakan suatu sistem mengembang yang berbeda dari tipe konvensional pada kelas yang terpisah. Pada pendekatan ini untuk meningkatkan waktu penahanan di lambung (GRT), hidrogel super poros berukuran rata-rata > 100 mikrometer, mengembang dalam satu menit dengan mengambil air melalui pembasahan kapilaritas melalui sejumlah hubungan antar pori-pori yang terbuka. Mengembang menjadi ukuran besar (rasio mengembang 100 atau lebih) dan cukup untuk menahan tekanan mekanik dari kontraksi lambung^(15,17).

F. Keuntungan dan Keterbatasan

Adapun keuntungan sistem tersebut adalah^(18,19,20) :

1. Meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi terapeutik obat dan memungkinkan dapat menurunkan dosis, seperti furosemid dan riboflavin.
2. Mempertahankan level terapeutik yang konstan dalam periode waktu yang lebih lama sehingga menurunkan resiko resistensi karena fluktuasi level terapi yang minimal pada kasus antibiotik seperti antibiotik β -laktam antibiotik (penisillin dan cephalosporin)
3. Untuk obat-obat dengan waktu paruh relatif pendek, *sustained release* dapat menghasilkan farmakokinetik yang flip-flop dan juga dapat menurunkan frekuensi pemberian untuk meningkatkan ketidak kepatuhan pasien
4. Dapat digunakan untuk memperbaiki waktu penahanan lambung seperti waktu pengosongan lambung.

5. Dapat menghasilkan pelepasan obat yang ditahan dalam waktu lama dalam sediaan untuk terapi local di lambung dan usus kecil. Sangat berguna untuk pengobatan gangguan lambung dan usus.
6. Pengontrolan, penghantaran yang perlahan dari bentuk sediaan yang ditahan di lambung memberikan aksi lokal yang sesuai di tempat yang sakit, sehingga mengurangi eliminasi obat. Sistem penghantaran obat di lokasi spesifik menurunkan efek samping yang tidak diinginkan.
7. Bentuk sediaan yang ditahan di lambung mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dan efek. Pada obat dengan indeks terapi sempit, konsentrasi obat menentukan munculnya efek samping
8. Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung dapat memperbaiki efisiensi obat.
9. Dapat menurunkan fluktuasi konsentrasi obat membuatnya mungkin untuk meningkatkan selektifitas pada aktivasi reseptor.
10. Model pelepasan obat yang ditahan (*sustained release*) dari bentuk sediaan yang ditahan di lambung mampu mempertahankan keberadaannya dalam waktu yang lama sehingga meningkatkan efek farmakologi dan bahan yang dikeluarkan.

Kekurangan sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung adalah^(18,19,20):

1. Zat aktif yang memiliki dosis lazim lebih besar dari 0,5 g tidak sesuai untuk sediaan lepas terkendali dan lambat.

2. Zat aktif yang kelarutannya terlalu besar dan zat aktif yang sukar larut akan sulit untuk memformulasinya karena jumlah zat yang tersedia untuk diabsorpsi terbatas oleh kelarutannya.
3. Kebanyakan sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan zat aktif disepanjang saluran cerna sehingga zat aktif yang tidak stabil dalam lambung dan usus tidak sesuai untuk diformulasikan dalam sediaan lepas terkendali dan lepas lambat.
4. Zat aktif yang diabsorpsi dengan lambat atau berubah-ubah, tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat .
5. Zat aktif dengan waktu paruh yang pendek antara 2-8 jam memungkinkan untuk dibuat sediaan lepas lambat, sedang untuk yang waktu paruhnya panjang sangat memungkinkan untuk terjadinya akumulasi .
6. Zat aktif dengan indeks terapi sempit sulit untuk dibuat sediaan lepas kontrol dan lepas lambat, sehingga memerlukan pengendalian yang tepat .Memerlukan levelcairan lambung yang lebih tinggi.
7. Tidak cocok untuk obat-obat yang memiliki masalah seperti kelarutan di cairan lambung (fenitoin), iritasi (NSAIDS), tidak stabil dalam lingkungan asam
8. Obat-obat untuk pelepasan selektif di kolon seperti asam 5- amino salisilat dan corticosteroids dll
9. Sistem terapung dan mengembang pada pasien achlorhydria masih dipertanyakan
10. Penahanan dari sistem densitas tinggi di antrum bagian atas pada saat terjadi gelombang migrasi dipertanyakan.

11. Penempelan mukus pada dinding lambung tidak dapat diprediksi karena adanya tingkat pembaharuan yang konstan (*renewal*).
12. Obat yang dapat mengembang menyebabkan obstruksi, adhesi usus dan gastropathy (Amit Kumar Nayak2010).

G. Komponen dan Pembawa SDDS.

Komponen sistem penghantaran mengembang yang ditahan di lambung terdiri dari zat aktif, polimer dan pembawa yang memiliki sifat mengembang. Suatu sediaan mengembang merupakan suatu material yang dapat mengembang dengan sendirinya atau sediaan tersebut mengandung bahan yang mengembang. Sediaan yang mengembang mengandung bahan yang mengembang jauh lebih populer dan sudah lama diteliti. Sejauh ini produksi sediaan yang mengembang dapat dibuat berupa granul, tablet dan kapsul. Semua cara pembuatan tablet dapat digunakan untuk membuat tablet mengembang, seperti tablet matriks, tablet berlapis ganda (multilayer), mini matriks dalam tablet dan tablet salut dan lain-lain. Sediaan mengembang sering digunakan untuk tujuan diet, *sustained release* dan *controlled release* berbentuk plat untuk pengobatan lokal di lambung, usus, saluran GI, penghantaran obat spesifik di kolon, sistem penghantaran langsung ke target dan sediaan *targeted gastroretentive*.

E. Evaluasi ^(12,13)

1. Derajat pengembangan (Swelling studies)

Superporos hidrogel 100 mg direndam dalam medium pengembang 20 ml pada 37°C. Pada beberapa interval waktu hidrogel dikeluarkan dari larutan dan ditimbang setelah kelebihan larutan di permukaan dihilangkan. Rasio pengembangan dapat dihitung dengan persamaan 1

$$Q = (M_s - M_d) / M_d \dots\dots\dots (1)$$

Dimana M_s dan M_d adalah bobot hidrogel mengembang dan kering. Larutan NaCl sebanyak 5 macam (pH 1.2) dengan kekuatan ion yang berbeda (0.0001M–1M) digunakan untuk mengevaluasi efek garam terhadap sifat mengembang hidrogel.

2. Sensitifitas hidrogel terhadap PH

Sensitifitas hydrogen terhadap pH dilakukan menggunakan larutan HCl atau NaOH dengan pH 1,0, 2,0, 3,0, 6,2 dan 7,4. Pengembangan superporos dievaluasi setiap 30 menit dengan cara mengukur bobotnya.

3. Penentuan densitas hidrogel

Densitas hidrogel kering dihitung dengan persamaan 2

$$d = W_d / V_d \dots\dots\dots (2)$$

dimana W_d bobot hidrogel kering dan V_d adalah volume. Volume hidrogel ditentukan dengan metode penggantian pelarut menggunakan pelarut heksan sebagai cairan pengganti. Digunakan heksan karena sangat hidrofob dan tidak diabsorpsi ⁽²¹⁾.

4. Penentuan kinetika gelation

Hasil gelation atau reaksi polimerisasi, viskositas campuran yang secara kontinu meningkat sampai struktur penuh (gel) terbentuk. Waktu gelation ditentukan sebagai durasi pembentukan gel dan diukur dengan metode kemiringan sederhana setelah pH diatur sampai 5 dengan Asam asetat. Parameter ditentukan sampai campuran reaktan tidak jauh menurun pada posisi tube ^(12,13).

5. *Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy*

Spektum FTIR hidrogel diukur pada range 400 - 4000 cm⁻¹ menggunakan pellet KBr dengan spektrofotometer FTIR

6. Evaluasi kinetika degradasi ^(12,13)

Kinetik degradasi hidrogel ditentukan dengan mengukur rasio pengembangan sebagai fungsi penahanan air. Hidrogel ditempatkan pada medium pH 1,2 (HCl 0,1M pada 37°C selama 12 jam, dan sampel secara periodik setiap interval 6 jam ditimbang. Kapasitas retensi air (WRt) sebagai fungsi waktu ditentukan menggunakan persamaan 3

$$WRt = (Wp - Wd) / (Ws - Wd) \dots\dots\dots (3)$$

dimana Wd bobot hidrogel kering, Ws bobot hidrogel yang mengembang penuh, dan Wp bobot hidrogel pada berbagai waktu yang ditentukan.

7. *Studi pelepasan in vitro*

Studi pelepasan obat in vitro dilakukan dengan menggunakan alat disolusi USP pada 37°C dengan rpm 50 dalam 900 ml HCl 0,1 M selama 6 jam. Setiap interval waktu tertentu diambil 10 ml larutan medium kemudian diganti

dengan medium baru dengan jumlah yang sama. Kadar obat ditentukan menggunakan alat yang sesuai.

I. Rangkuman

Sistem penghantaran obat mengembang (*swelling systems atau expanding Systems*). Sistem ini pada saat masuk ke dalam lambung ukurannya akan menjadi lebih besar dari ukuran klep pilorik yang terbuka (mengembang) sehingga akan tertahan di lambung, kemudian sistem akan melepaskan obat ke mulut lambung secara terkontrol sesuai dengan yang direncanakan.

Penahanan di lambung dicapai dengan kombinasi dimensi kekakuan bentuk sediaan untuk tetap bertahan dari gerakan peristaltik dan kontraksi lambung. Sistem yang tidak berlipat dibuat dari polimer biodegradable dengan bentuk seperti tetrahedral, cincin atau membran planar (*4 limbed cross form*) yang dikompresi dalam kapsul yang dimasukkan ke dalam lambung. Sistem mengembang juga ditahan di saluran gastrointestinal (GIT) dengan sifat mekanik.

Tiga elemen yang mengontrol proses mengembang dari suatu hidrogel, yaitu kandungan ikatan silang (*Cross-link content*), kandungan ionik, dan kandungan hidrofilik. Pengembangan dan durasi mengembang dipertahankan oleh derajat ikatan silang (crosslinking) antara rantai polimer. Sistem yang memiliki derajat ikatan silang tinggi menahan kemampuan mengembang untuk mempertahankan di lambung dalam periode waktu lama. Sistem dengan derajat ikatan silang rendah menghasilkan pengembangan yang besar, didorong oleh kecepatan disolusi polimer

Air berdifusi ke dalam matriks hidrogel akan memisahkan lubang matriks ke dalam tiga daerah yang berbeda: daerah *glass(mostly hydrogel)*, *tough rubber* (proporsi air dan hidrogel) dan *soft rubber*(kebanyakan air). Mekanisme mengembang suatu matriks hidrogel, berlangsung sbb : matriks hidrogel ketika dimasukkan ke dalam air, air akan diabsorpsi oleh hidrogel. Pada daerah pertama(permukaan) mengembang dengan kandungan air tinggi dan secara mekanik lemah. Lapisan hidrogel akan beraksi sebagai suatu lapisan barier untuk menahan air, daerah kedua ditandai dengan pengembangan yang moderat dan relatif kuat. Daerah ketiga untuk membasahi dengan air dan menahan tingkat *glassy* untuk periode waktu lama. Kandungan air meningkat dari inti sampai kepermukaan seiring dengan kandungan air dalam hidrogel yang menjadi mekanisme dasar pelepasan obat. Pelepasan obat dipengaruhi oleh ukuran partikel obat dan polimer, kelarutan obat, tipe polimer, inter aksi obat/polimer.

Ada tiga macam sistem mengembang, yaitu : sistem mengembang, *unfolding* system, dan sistem hidrogel superporos. Sistem mengembang terjadi karena adanya pembentukan hidrogel yang spesifik, sistem *unfolding* berbentuk cincin, tetrahedral, piring, daun dll dari polimer erodible. Sistem superporos adalah suatu sistem yang mengembang hingga berukuran rata-rata > 100 mikrometer, dalam satu menit dengan mengambil air melalui pembersihan kapilaritas.

Sediaan mengembang dapat dibuat dalam bentuk granul, tablet dan kapsul. Semua cara pembuatan tablet dapat digunakan untuk membuat tablet mengembang, seperti tablet matriks, tablet berlapis ganda (multilayer), mini matriks dalam tablet dan tablet salut. Sediaan mengembang sering digunakan untuk tujuan diet, *sustained*

release dan *controlled release* berbentuk plat untuk pengobatan lokal di lambung, usus, saluran GI, penghantaran obat spesifik di kolon, sistem penghantaran langsung ke target dan sediaan *targeted gastroretentive*.

Evaluasi yang dilakukan untuk sistem mengembang adalah penentuan derajat mengembang, sensitifitas hidrogel terhadap pH, densitas hidrogel, kinetika gelation, kinetika degradasi, spektroskopi FTIR, studi pelepasan obat in vitro dan evaluasi lain sesuai dengan bentuk sediaan yang dibuat.

J. Daftar Pustaka

1. Omidian H, Park K. Swelling agents and devices in oral drug delivery. *J. DRUG DEL. SCI. TECH.*, 18 (2) 83-93 2008.
2. Ravi PS, Ashish VP, Rahul BP, Patel, Patel KR, Patel N.M , Gastroretentive drug delivery systems: a review, *IJPWR VOL 2 ISSUE 1 (Jan – Apr) – 2011*
3. Amit Kumar Nayak , Ruma Maji, Biswarup Das, Gastroretentive drug delivery systems: a review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* Vol.3 Issue 1, January-March 2010.
4. Huang Y, Leobandung W, Foss A, Peppas NA. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces. *J Control Release* 2000; 65(1-2): 63- 71.
5. Klusner EA, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. Expandable gasrtroretentive dosage forms. *J Control Release* 2003; 90(2): 143-62.

6. Wu N., Wang L. S., Tan D. C. W., Mochhala S. M., Yang Y. Y. - Mathematical modeling and *in vitro* study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix: polyethylene oxide with high molecular weights. - J. Control. Release., 102 (3), 569-581, 2005
7. Isik B., Dogantekin B. - Swelling behavior of poly(acrylamide-co-N-vinylimidazole) hydrogels under different environment conditions. - J. Appl. Polym. Sci., 96 (5), 1783-1788, 2005.
8. Krusic M. K., Filipovic J. - Copolymer hydrogels based on N-isopropylacrylamide and itaconic acid. - Polym., 47(1), 148-155, 2006.
9. Lee W. F., Lin Y. H. - Effect of porosigen on the swelling behavior and drug release of porous N-isopropylacrylamide/poly(ethylene glycol) monomethylether acrylate copolymeric hydrogels. - J. Appl. Polym. Sci., 102 (6), 5490-5499, 2006.
10. Jamzad S., Fassihi R. - Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide. - Int. J. Pharm., 312 (1-2), 24-32, 2006.
11. Dolas RT. Hosmani A. Bhandari A.. NOVEL SUSTAINED RELEASE GASTRORETENTIVE DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW. IJPRD/2011. VOV-2/ISSUE-11/JAN/004
12. Gupta P., Vermani K., and Garg S., Hydrogels:From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery, Drug Discov. Today 7 (10), 2002, 569-579.
13. Gupta NV and Shivakumar HG, Development of a Gastroretentive Drug Delivery System based on Superporous Hydrogel. *Trop J Pharm Res, June 2010; 9 (3): 257.*
14. Punitha K, Khadhir S, Ravichandiran V, Umadevi SK, Vaijayanthi V, Padmapriya S, Suresh KS, Intragastric Floating Drug Delivery System Of

- Ranitidine Hydrochloride: Formulation and Evaluation. 2010, *Int J Pharm Pharm Sci, Vol 2, Issue 4, 105108*
15. Kumar A. dkk. OVERVIEW OF GASTRO-RETENTIVE DRUG DELIVERY SYSTEM *Journal of Natura Conscientia* 2011, 2(3), 423- 436
 16. Kumar D, Saini S, Seth N, Khullar R, Sharma R, Approaches Techniques and evaluation Of Gastroretentive Drug Delivery System: an overview, *IJRAP*,2011,2(3),767-774.
 17. Chen J, Park K. Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites. *J control Release* 2000; 65(1-2): 73-82.
 18. Longer MA, Ch'ng HS, and Robinson JR. Bioadhesive Polymer as Platforms for Controlled Drug Delivery III : Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer , *J. Pharm. Sci.*, 74 (4), (1985), 406-411.
 19. Schnüch AB, dan Gilge B. Anionic Mucoadhesive Polymer as Auxiliary Agent for The Peroral Administration of (poly) Peptide Drug : Influence of Gastric Juice, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(2), (2000), 107-113
 20. Ekta Gurnany, Priyanka Singhai, Arti Soni, Rahul Jain, Sunil K Jain and Aviral Jain. Gastro Retentive Drug Delivery System- A Review/ *Journal of Pharmacy Research* 2011,4(6),1899-1908.
 21. Assadang P, Verhoef JC, Borchard G, Sarisuta N,Hans EJ. *In vitro* evaluation of intestinal absorption of desmopressin using drugdelivery systems based on superporous hydrogels. *Int J Pharm* 2004; 269: 303-310.
 22. Caldwell L.J., Gardner C.R., and Cargill R.C., Drug Delivery Device Which Can Be Retained in the Stomach for a Controlled Period of Time, US Patent No. 4735804 (5 April 1988).

23. Jose Gutierrez-Rocca, Hossein Omidian and Khalid Shah, Progresses in Gastroretentive Drug Delivery Systems, *J Hwang, H Park and K Park, "Gastric Retentive Drug-Delivery Systems", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 15 (3) (1998), pp. 243–284.*
24. Kosmidis K., Rinaki E., Argyrakis P., Macheras P. – Analysis of Case II drug transport with radial and axial release from cylinders. - *Int. J. Pharm., 254 (2), 183-188, 2003.*
25. Li G., Omidian H., Rocca J. - Anisotropic properties of superporous hydrogel hybrids intended for gastric retention. – American Association of Pharmaceutical Scientists, November 7-11, 2004.
26. Papadimitriou E., Buckton G., Efentakis M. - Probing the mechanisms of swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrices. - *Int. J. Pharm., 98 (1-3), 57-62, 1993.*

BAB VIII
SISTEM PENGHANTARAN DENSITAS TINGGI,
RESIN PENUKAR ION, SISTEM
PENGHANTARAN MAGNETIK, SISTEM
PENGATURAN OSMOTIK DAN
SISTEM SUPER POROS



BAB VIII.
SISTEM PENGHANTARAN DENSITAS TINGGI,
RESIN PENUKAR ION, SISTEM PENGHANTARAN MAGNETIK,
SISTEM PENGATURAN OSMOTIK DAN SISTEM SUPER POROS

A. Pendahuluan

Beberapa tahun terakhir perkembangan sains dan teknologi pada sistem penghantaran obat oral terfokus pada tujuan untuk mengatasi keterbatasan yang ditimbulkan oleh kondisi fisiologis yang tidak bisa dihindari, seperti waktu tinggal di lambung yang pendek, dan waktu pengosongan lambung yang tidak dapat diprediksi. Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung atau *gastroretentive drug delivery systems (GRDDS)* adalah suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya terjadi di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal (1).

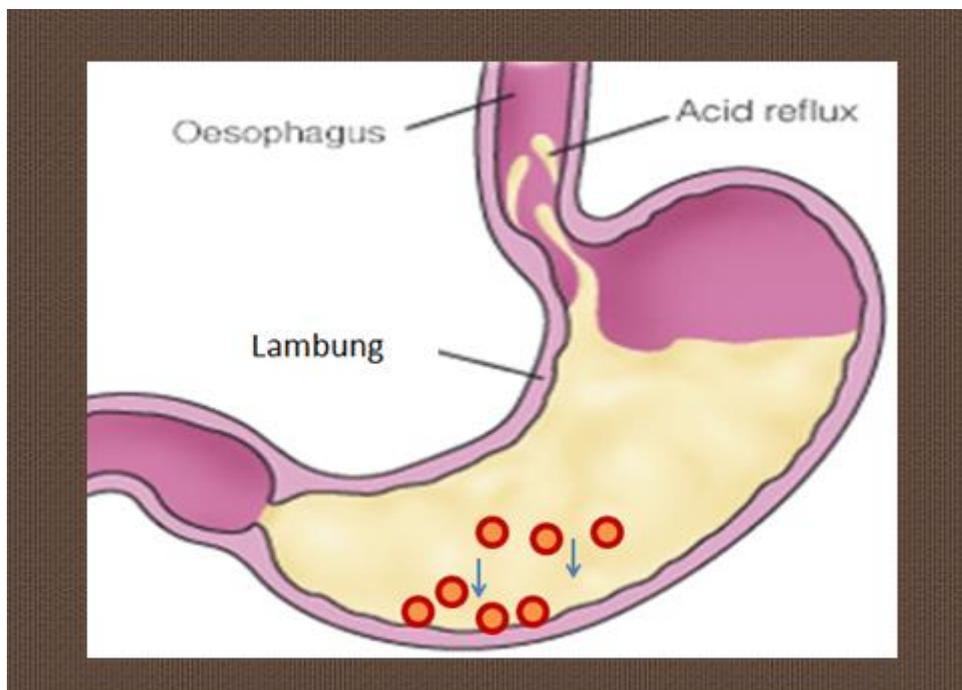
Upaya yang telah dilakukan untuk mempertahankan sediaan agar tetap berada dalam jangka waktu di dalam lambung antara lain adalah sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling system*), sistem merekat (*biodhesive system*), sistem magnetik (*magnetic systems*), *modified-shape systems* yang telah diuraikan pada bab sebelumnya. Sistem penghantaran yang ditahan di lambung yang masih terus dikembangkan adalah sistem magnetik (*Magnetic systems*), sistem penghantaran densitas tinggi (*High-density systems*, *Ion exchange resins*, *Osmotic regulated systems* dan *Super porous hydrogel system* ^(2,3,4) .

Kelima sistem penghantaran yang ditahan dilambung ini akan diuraikan pada bab ini. Bagian awal bab ini akan menjelaskan tentang sistem penghantaran obat

yang ditahan di lambung menggunakan sistem penghantaran dengan densitas tinggi, sistem yang menggunakan resin penukaran ion, sistem magnetik (*Magnetic systems*), sistem pengaturan secara osmotik, dan sistem hidrogen super poros. dilanjutkan dengan

B. Sistem Penghantaran Dengan Densitas Tinggi (High density systems)

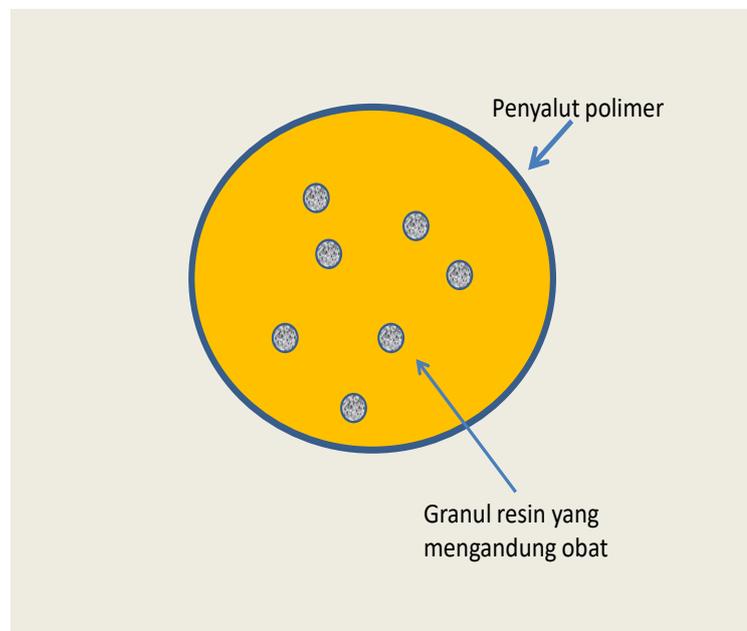
Bentuk sediaan yang menggunakan sistem penghantaran dengan densitas tinggi memiliki suatu densitas jauh diatas densitas kandungan normal lambung (3g/ml) dan ditahan di lambung dan mampu bertahan terhadap pergerakan peristaltik. Densitas sistem ini harus paling kecil 1.004 g/ml (gambar VIII.1). Hal ini dapat dicapai dengan menyalut obat dengan bahan inert yang berat seperti barium sulfat, sinkoksida, titanium dioksida, serbuk besi dll ⁽⁵⁾ .



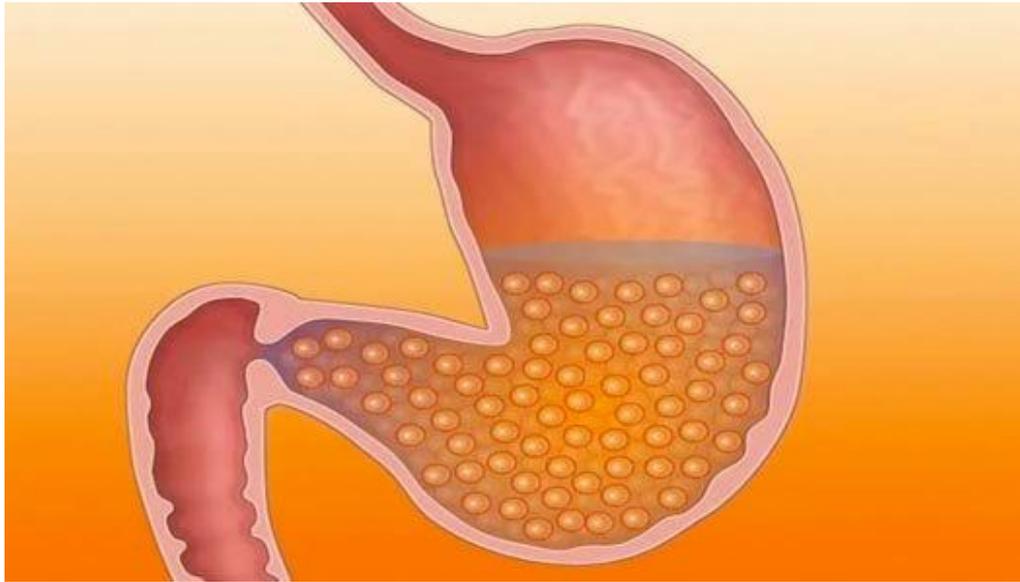
Gambar VIII.1 : Sistem dengan densitas tinggi dalam lambung

C. Sistem Penghantaran Obat Dengan Resin Penukar Ion

Suatu formulasi butiran resin penukar ion yang disalut memperlihatkan sifat dapat ditahan di lambung, dimana diisi dengan bikarbonat. Resin penukar ion diisi dengan bikarbonat dan obat yang bermuatan negative diikat ke resin. Butiran yang dihasilkan kemudian dienkapsulasi dengan suatu membrane semipermeabel untuk mengatasi kehilangan karbondioksida yang cepat (Gambar VIII.2 dan VIII.3). Adanya lingkungan asam lambung , suatu pertukaran terjadi dari ion klorida dan ion bikarbonat. Sebagai hasil reaksi ini dilepaskannya gas karbondioksida dan menekan membran yang membawa butiran kearah bagian atas dari kandung/ cairan lambung dan menghasilkan suatu lapisan yang terapung dari butiran resin kebalikan dari butiran yang tidak disalut yang akan dengan cepat tenggelam.



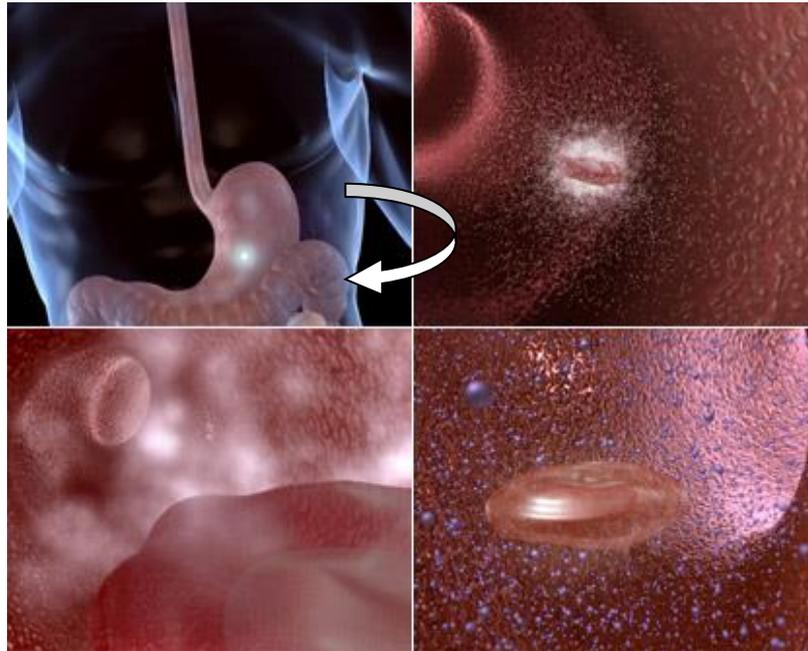
Gambar VIII.2 : Sistem penghantaran obat resin dengan resin penukar ion



Gambar VIII.3 : Butiran-butiran resin penukar ion yang disalut dan tidak disalut

D. Sistem Penghantaran Magnetik

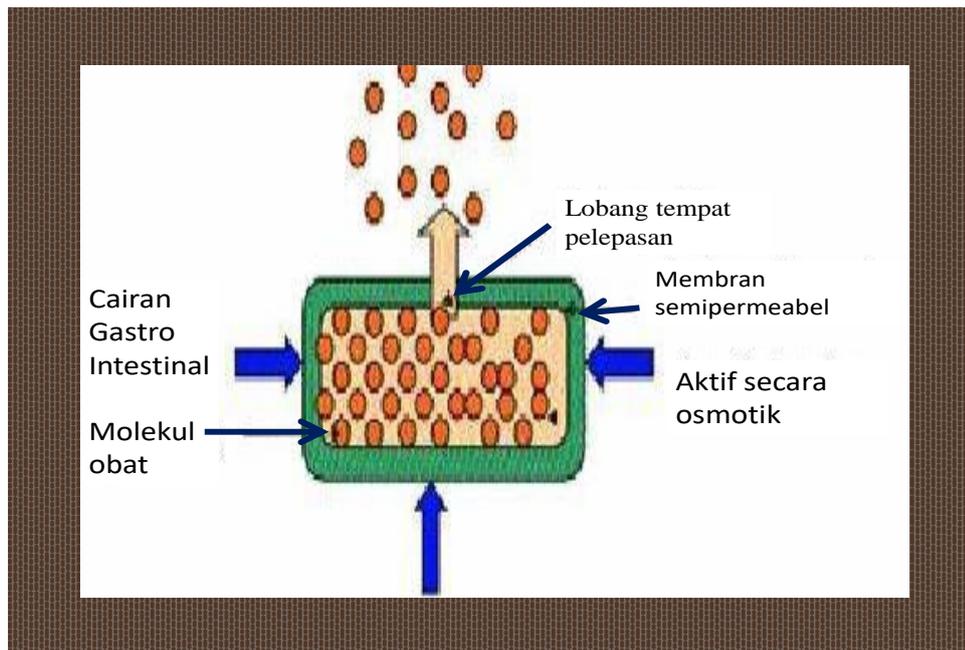
Sistem ini berasal dari ide yang sederhana, yaitu bentuk sediaan yang mengandung magnet internal kecil dan magnet ditempatkan pada abdomen pada posisi di atas lambung. Ito dkk menggunakan teknik ini pada kelinci dengan granul bioadhesif dari ultrafine ferrite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Granul diarahkannya ke esofagus dengan magnet eksternal (1700G) selama dua menit pertama dan semua granul ditahan setelah dua jam ⁽¹⁾. Sistem ini kelihatannya bekerja dimana magnet eksternal harus diatur sedemikian rupa dengan suatu derajat yang tepat dan perlu didiskusikan dengan pasiennya ⁽²⁾.



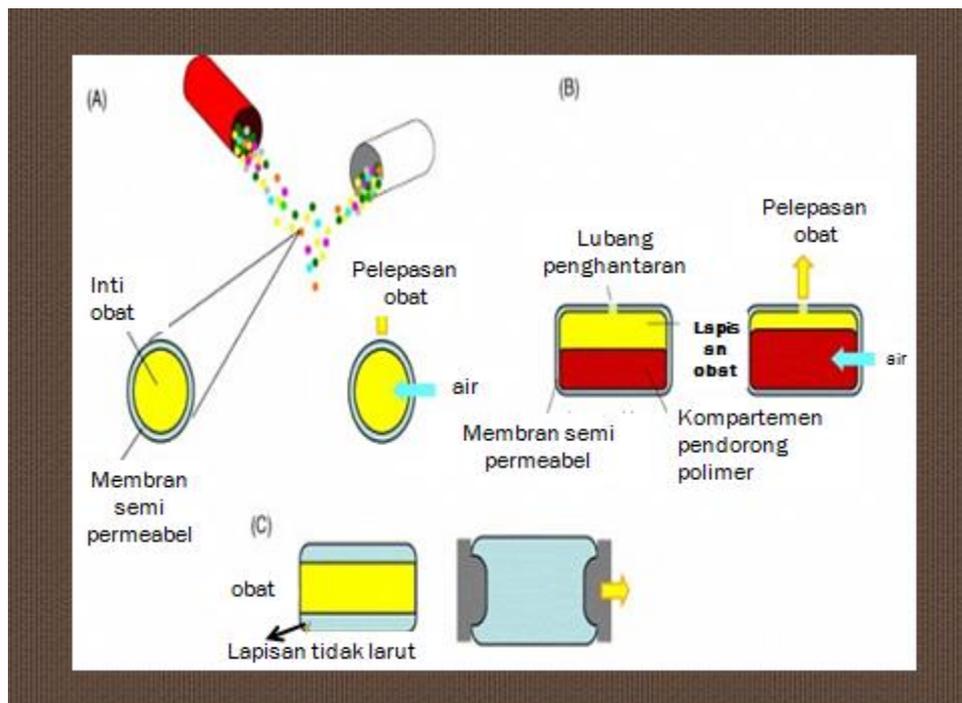
Gambar VIII.4: Tablet yang mengandung magnet dan berada dalam lambung

E. Osmotic Regulated systems

Sistem ini terdiri atas alat yang mengontrol pelepasan obat dengan tekanan osmotik dan suatu pendukung untuk dapat terjadinya terapung (*inflatable floating support*) dalam suatu kapsul bioerodible. Kapsul dalam lambung dengan cepat terdesintegrasi untuk melepaskan alat intragastic yang secara osmotik mengontrol pelepasan obat. *Inflatable support* di dalam dari suatu kantong polimer berongga yang dapat mengandung suatu cairan yang menguap pada suhu tubuh untuk memompakan kantong tersebut. Alat penghantaran obat dengan pengontrol osmotik terdiri dari dua kompartemen, yaitu kompartemen reservoir dan kompartemen yang aktif secara osmotik.



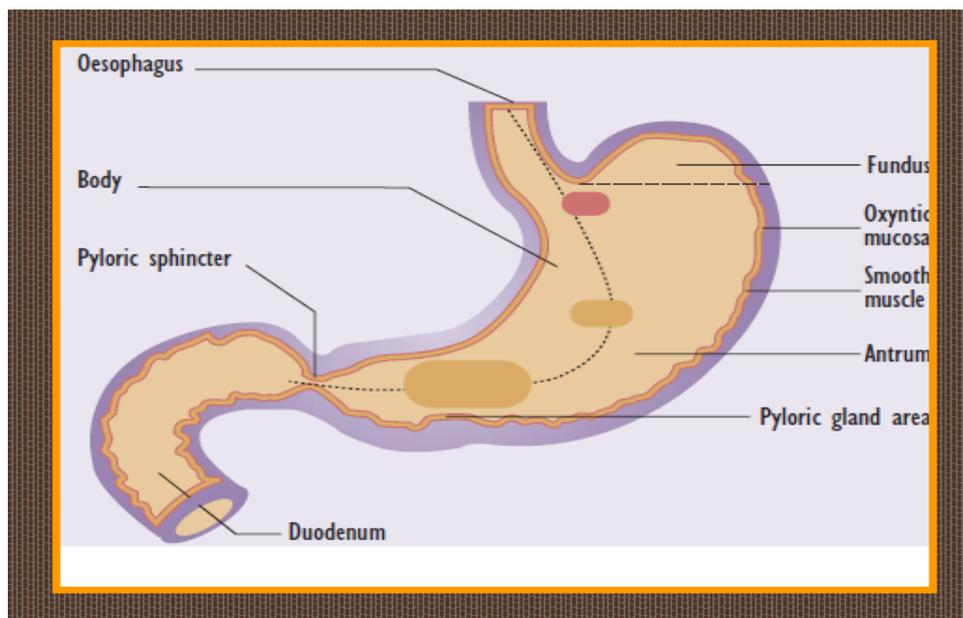
Gambar VIII.5 : Sistem pelepasan obat yang diatur dengan pompa osmotik



Gambar VIII.6 : Sediaan kapsul yang mengandung partikel obat yang disalut (A), pelepasan obat dari partikel tersebut (B), dan obat berada dalam lapisan yang tidak larut

F. Sistem hidrogel superporos (Super porous hydrogel system)

Sistem mengembang ini berbeda sekali dengan sediaan konvensional. Untuk mencapai penahanan di lambung seperti hidrogel super poros diperlukan ukuran pori-pori rata-rata $>100\mu\text{m}$, mengembang menjadi ukuran yang lebih besar melalui penyerapan air secara cepat dengan pembasahan kapiler kemudian sejumlah pori yang saling berhubungan terbuka dalam waktu menit. Sistem mengembang menjadi ukuran yang besar (perbandingan pengembangan : 100 x atau lebih) dan diharapkan memiliki ketahanan terhadap tekanan mekanik akibat kontraksi lambung^(3,4).



G. Rangkuman

1. Bentuk sediaan yang menggunakan sistem penghantaran dengan densitas tinggi memiliki suatu densitas jauh diatas densitas kandungan normal lambung (3g/ml) dan ditahan di lambung dan mampu bertahan terhadap pergerakan peristaltik.
2. Sistem penghantaran dengan resin penukar ion dibuat dengan cara resin penukar ion diisi dengan bikarbonat dan obat yang bermuatan negative diikat ke resin.
3. Sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung menggunakan sistem penghantaran magnetik (*Magnetic systems*) merupakan bentuk sediaan yang mengandung magnet internal kecil dan magnet ditempatkan pada abdomen pada posisi diatas lambung.
4. *Osmotic Regulated systems* terdiri atas alat yang mengontrol pelepasan obat dengan tekanan osmotik dan suatu pendukung untuk dapat terjadinya terapung (*inflatable floating support*) dalam suatu kapsul bioerodible.
5. Sistem hidrogel superporos (Super porous hydrogel system) memerlukan ukuran pori-pori rata-rata >100um. Sistem akan mengembang menjadi ukuran yang lebih besar dengan penyerapan air secara cepat melalui pembasahan kapiler kemudian sejumlah pori yang saling berhubungan terbuka dalam waktu menit

H. Daftar Pustaka

1. Ito R, Machida Y, Sannan T, Nagai T, Magnetic granules: a novel system of specific drug to esophageal mucosa in oral administration, *Int. J. Pharm.*, 61, 1990, 109-117.
2. Omidian H, Park K. Swelling agents and devices in oral drug delivery. *J. DRUG DEL. SCI. TECH.*, 18 (2) 83-93 2008.
3. Ravi PS, Ashish VP, Rahul BP, Patel, Patel KR, Patel N.M , Gastroretentive drug delivery systems: a review, *IJPWR VOL 2 ISSUE 1 (Jan – Apr) – 2011*
4. Hwang SJ, Park H, Park K, Gastric retentive drug delivery systems, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*, 15, 1998, 243-284.
5. Chen J, Blevins WE, Park H, Park K, Gastric retention of superporous hydrogel composites, *J Control Release.*, 64, 2000, 39-51.
6. Chen, J.; Park, K. Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites. *J Control Release.*, 65, 2000, 73-82.
7. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W 1997. Development of a novel controlled-release system for gastric retention. *Pharm Res* 14: 815-819.
8. Klausner EA, Eyal S, Lavy E, Friedman M, Hoffman A, Novel Levodopa gastroretentive dosage form: in vivo evaluation in dogs, *J. Controlled release.*, 88, 2003, 117-126.