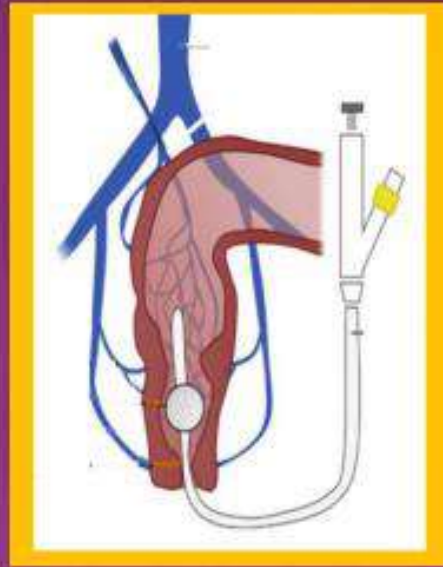


ISBN 978-623-93137-9-1



## BIOFARMASETIKA



**PERJALANAN OBAT DALAM TUBUH YANG  
DIBERIKAN PER REKTAL**

**Teti Indrawati**

**Penerbit**

Pusat Publikasi Ilmiah

Institut Sains dan Teknologi Nasional



PERJALANAN OBAT DALAM TUBUH  
YANG DIBERIKAN PER REKTAL

Penulis

Teti Indrawati

**Penerbit**



Pusat Publikasi Ilmiah Institut Sains dan Teknologi Nasional

# Perjalanan Obat Dalam Tubuh Yang Diberikan Per Rektal

ISBN 978-623-93137-9-1

X + 116



Penulis : Teti Indrawati

Editor :

Syahril Taufik

Disain Sampul :

Syahril Taufik

Penerbit

Pusat Publikasi Ilmiah Institut Sains dan Teknologi Nasional  
Jl. Moh. Kahfi II, Jagakarsa  
Jakarta Selatan 12640

Cetakan Pertama: Maret 2022

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit.

## Sanksi pelanggaran pasal 72 UU No. 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan atau/denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah)
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

## **KATA PENGANTAR**

Pujisyukur kehadiran Allah Swt., karena hanya berkat rahmat, hidayah dan karunia-Nya, pada akhirnya buku Perjalanan Obat Per rektal dalam Tubuh ini dapat disusun. Saya ucapkan terima kasih setulus-tulusnya atas segala dukungan, dan bantuan dari semua pihak selama penyusunan buku ini.

Buku biofarmasetika seri kedua ini berjudul perjalanan obat dalam tubuh yang diberikan secara rektal yang menyajikan tentang sains dan teknologi berbasis riset mengenai nasib yang dialami oleh setiap obat yang diberikan secara oral dan rektal didalam tubuh manusia. Sains dan teknologi tentang perjalanan obat dalam tubuh sangat diperlukan dalam merancang suatu sediaan obat oral yang aman, efektif dan efisien. Buku ini akan diawali dengan penjelasan tentang pengantar biofarmasi yang mencakup batasan dan kegunaan biofarmasi dalam bidang farmasi serta perjalanan dan nasib obat di dalam tubuh. Pada bagian kedua menjelaskan tentang dasar fisiologi perjalanan obat dalam tubuh, selanjutnya akan menjelaskan tentang anatomi dan fisiologi rectum, pembuluh darah yang melewati rectum, serta berbagai faktor yang mempengaruhi proses perjalanan obat serta perjalanan obat yang diberikan secara rektal. Uraian yang ada pada 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. 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, Maret 2022**

Teti Indrawati

## DAFTAR ISI

### KATA PENGANTAR

### DARTAR ISI

### RINGKASAN EKSEKUTIF

#### BAB I PENGANTAR BIOFARMASI

1.	Batasan dan Kegunaan Biofarmasi dalam Bidang farmasi	1
2.	Perjalanan dan Nasib Obat dalam Tubuh	5
3.	Rangkuman	8
	Daftar Rujukan	

#### BAB II DASAR FISILOGI PERJALANAN OBAT DALAM TUBUH

1.	Membran biologis;	11
2.	Absorpsi dan faktor yang memengaruhi absorpsi;	13
3.	Distribusi dan faktor yang memengaruhi distribusi;	26
4.	Metabolisme dan faktor yang memengaruhi metabolisme;	31
5.	Ekskresi dan faktor yang memengaruhi ekskresi.	35
6.	Rangkuman	43
	Daftar Rujukan	45

#### BAB III PELEPASAN DAN PELARUTAN OBAT DARI SEDIAAN OBAT PEREKTAL

1.	Mekanisme pelepasan zat aktif dari sediaan rektal	55
2.	Pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaan rektal padat	58
3.	Pelepasan dan pelarutan dari sediaan rektal cair	58
4.	Pelepasan dan leparutran dari sediaan rektal semipadat	59
5.	Rangkuman	60
	Daftar Rujukan	63

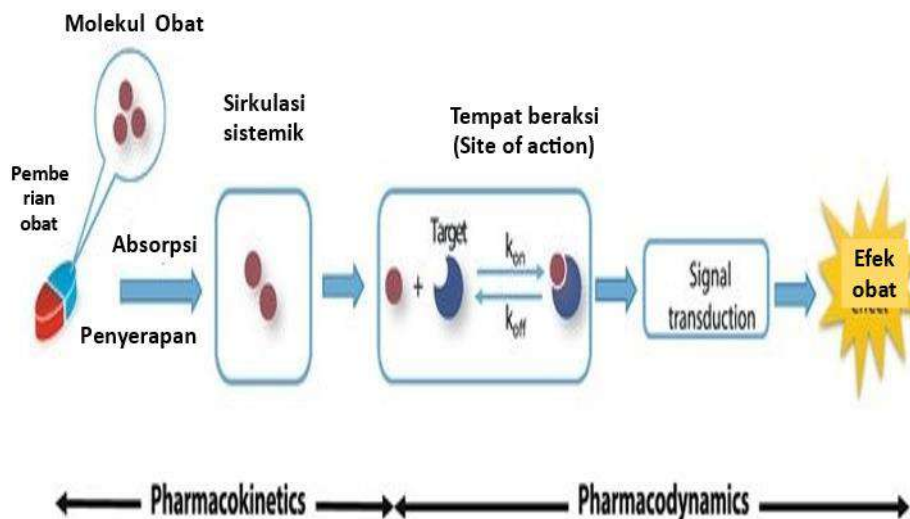
#### BAB IV SISTEM PENGHANTARAN OBAT REKTAL DENGAN PELEPASAN DIMODIFIKASI

		65
1.	Perkembangan sediaan RDDS	72
2.	Sediaan rektal Lepas Lambat	73
3.	Hollow-type suppository (HT) atau Supositoria tipe berongga;	74

	4. Thermo-responsive liquid suppository;	76
	5. Gel MUkoadhesive (Muco-adhesive gel).	77
	6. Micro and nanoparticles,	78
	7. Sistem penghantaran obat vesicular	79
	8. Studi invitro,ex vivo dan in vivo untuk memprediksi penyerapan dari RDDS	80
	9. Rangkuman	82
	Daftar Rujukan	83
<b>BAB V</b>	<b>BERBAGAI FAKTOR YANG MEMENGARUHI ABSORPSI OBAT PERREKTAL</b>	<b>85</b>
	1. Faktor karakteristik obat terhadap absorpsi obat perrektal	87
	2. Faktor disolusi dan difusi obat ke dalam cairan rektum terhadap absorpsi zat obat perrektal.	88
	3. Faktor Anatomis, Fisiologis dan Motilitas rektal terhadap penyerapan obat perrektal	93
	4. Faktor mekanisme penyerapan terhadap penyerapan obat perrektal	95
	5. Faktor patologis terhadap absorpsi obat perrektal	97
	6. Faktor lingkungan terhadap penyerapan obat perrektal	98
	7. Rangkuman	99
	Daftar Rujukan	100
<b>VI</b>	<b>PERJALANAN OBAT PER REKTAL DALAM TUBUH</b>	<b>105</b>
	1. Anatomi - Fisiologi Rektum, termasuk vaskularisasi rektum,	108
	2. Faktor yang mempengaruhi LDA zat aktif di Rektum	116
	3. Penyerapan obat di rektum	118
	4. Distribusi Obat yang diberikan per rektum	122
	5. Metabolisme dan Eksresi Obat	125
	6. Rangkuman	131
	Daftar Rujukan	132

# RINGKASAN EKSEKUTIF

Ilmu biofarmasi adalah suatu ilmu yang bertujuan untuk mendapatkan informasi yang dapat digunakan untuk optimasi aktivitas farmakologi dan terapi suatu produk obat pada penggunaan klinis. Padaha kekatnya biofarmasi ini bertujuan mengatur pelepasan obat dari sediaannya sedemikian rupa sebelum menuju ke sirkulasi sistemik agar diperoleh pengobatan optimal pada kondisi klinik tertentu. Data biofarmasi sangat bermanfaat untuk mendapatkan informasi yang dapat digunakan untuk optimasi aktivitas farmakologi dan terapi suatu produk obat pada penggunaan klinis. Oleh karena itu untuk dapat memahami biofarmasi tidak akan terlepas dari ilmu lain, seperti farmakokinetik, farmasetika, farmakologi dan fisiologi. Secara garis besar perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik dapat dilihat pada Gambar 1.1.



**Gambar 1.** Skema perbedaan antara Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Beragam bentuk sediaan obat yang telah dibuat, meliputi: serbuk, granul, tablet, kaplet, mikrokapsul, larutan, suspensi, emulsi, eliksir; bentuk sediaan injeksi berupa larutan, suspensi, emulsi, tablet sisip, dan lain-lain. Seiring dengan berkembangnya bentuk sediaan farmasi, cara pemberian obat pun semakin banyak ragamnya, misalnya secara oral, sublingual, bukal, rektal, injeksi intramuskular, intrakutan, intravena, intraarteri, intralumbal, intraperitoneal, dan lain-lain.

Obat-obat yang dapat diberikan perrektal dapat digunakan untuk tujuan pengobatan local dan sistemik. Pengobatan lokal merupakan pengobatan di mana obat akan bekerja dan memberikan efek di tempat pemberian (tertentu), sedang pada pengobatan sistemik obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik (darah). Apabila obat sudah sampai di tempat kerja maka efek farmakologi atau efek toksik obat akan muncul apabila obat tersebut telah berikatan dengan reseptor (tempat kerja obat). Obat atau zat aktif yang dapat diberikan perrektal antara lain anti konvulsan, induksi anestesi, analgesik, antiemetic, senyawa anti bakteri, xantin, obat anti radang usus, dan obat aktif kardiovaskular. Reaksi anatar zat aktif dengan reseptor hanya dapat terjadi jika zat aktif tersebut dalam keadaan bebas atau sudah dilepaskan dari bentuk sediaannya. Adapun bentuk sediaan yang diberikan melalui rektal dapat berupa bentuk sediaan cair, dan setengah padat, padat, seperti enema, aerosol, salep, cream, dan supositoria. Ada beberapa contoh sediaan supositoria yang telah dipasarkan dengan kekuatan dan indikasinya yang diperlihatkan pada Tabel 1.

**Tabel 1** Rangkuman sediaan yang sudah dipasarkan USA, UK, New Zealand and Australia.

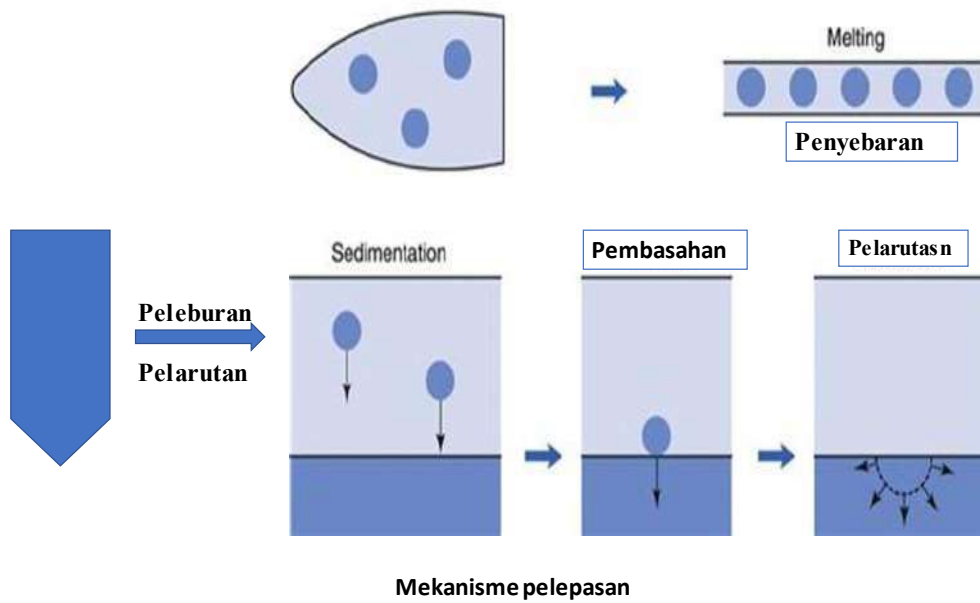
Category of dosage form	Type of dosage form	Brand name	Active pharmaceutical ingredient(s)	Strength(s)	Indication
Solid	Suppository	MIGERGOT <sup>®</sup>	Caffeine, ergotamine tartrate	100 mg caffeine USP, 2 mg ergotamine tartrate USP	Migraine
		CANASA <sup>®</sup>	Mesalamine	1 g	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
		COMPRO <sup>®</sup>	Prochlorperazine	25 mg	Nausea and vomiting
		ACEPHEN <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	325, 650 mg	Fever and pain relief
		FEVERALL <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	80, 120, 325 mg	Fever and pain reliever for infants
Liquid	Enema	ALVEDON <sup>®</sup>	Paracetamol	60, 125, 250 mg	Fever and pain relief
		DULCOLAX <sup>®</sup>	Bisacodyl	10 mg	Constipation relief
		COLOCORT <sup>®</sup>	Hydrocortisone	100 mg/60 ml	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
	Microenema	CORTENEMA <sup>®</sup>	Sodium citrate/sodium lauryl sulfoacetate/glycerol	450 mg sodium citrate, 45 mg sodium lauryl sulfoacetate, 3.125 mg sorbitol/ 5 ml,	Constipation relief
		MICOLETTE <sup>®</sup>			
Semi-solid	Foam	UCERIS <sup>®</sup>	Budesonide	2 mg	Ulcerative colitis
	Suspension	KIONEX <sup>®</sup>	Sodium polystyrene sulfonate	15 mg/60ml	Constipation relief
	Gel	DIASTAT <sup>®</sup> ACUDIAL™	Diazepam	5 mg/ml	Antiepileptic
Medicinal devices	Ointment	RECTOGESIC <sup>®</sup>	Glyceryl trinitrate	0.2%w/w	Anal fissure, hemorrhoids
	Rectal tampon	SURGISPON <sup>®</sup> ANAL	Absorbable gelatin sponge	First-grade pure gelatin	Wound healing and surgical procedures
		PERISTEEN <sup>®</sup> ANAL PLUG	Absorbent sponge	Soft and absorbent foam	Prevention of fecal incontinence up to 12 h

Berbagai macam sediaan rektal dapat diberikan, baik dalam bentuk cair, setengah padat maupun padat. Bahan dasar suppositoria yang dapat digunakan secara garis besar ada tiga macam, yaitu pertama basis berlemak yang meleleh pada suhu tubuh, misalnya: Oleum Cacao.

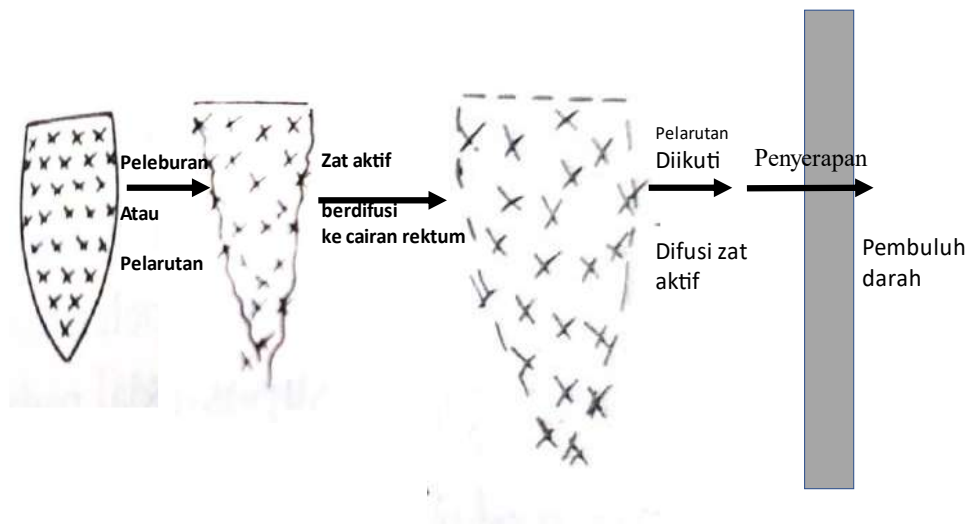


Basis yang kedua adalah basis larut air atau bercampur dengan air seperti Gliserin Gelatin, Polietilenglikol Basis yang ketiga adalah basis campuran. seperti : polioksil 40 stearat (campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas).

Zat aktif yang ada didalam sediaan rektal tersebut untuk dapat memberikan efek tentu saja harus dilepaskan dari sediaananya. Secara garis besar pelepasan dan predisposisi zat aktif dari sediaan supositoria atau kapsul rektal dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3. berikut ini.



**Gambar 2.** Mekanisme pelepasan obat dari sediaan yang disperse dalam sediaan supositoria (<https://clinicalgate.com/rectal-and-vaginal-drug-delivery/>)



**Gambar 3.** Pelepasan dan penyerapan zat aktif dari sediaan supositoria

Obat dalam bentuk terlarut seperti larutan akan langsung dilepaskan dari sediaannya begitu bercampur dengan cairan rektal sehingga lebih cepat dari bentuk suspensi dan emulsi. Pada sediaan suspensi obat harus melewati fasa pelarutan partikel padat dan pada sediaan emulsi obat melewati fasa pemisahan (*partitioning*) menuju cairan rektal. Obat dalam sediaan serbuk ketika masuk ke rektal akan terdispersi di dalam cairan rektal dan mengalami proses pelarutan, sedang jika obat dalam bentuk granul akan mengalami menghancuran menjadi partikel yang lebih halus dan proses pelarutan (dapat terjadi dari granul dan partikel halus). Tablet rektal atau serbuk rekostitusi akan mengalami proses penghancuran dan pelarutan obat, demikian juga sebelum mengalami penghancuran dan pelarutan obat di dalam rektal. Kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaannya 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 rektal serta kecepatan tahap sebelumnya.

Setiap sediaan obat yang diberikan memiliki kelebihan dan kekurangannya dibandingkan dari sediaan yang lain dalam memberikan efek dan lamanya efek berlangsung yang diinginkan. Pada bab sebelumnya telah dibahas kelebihan dan kekurangan efektifitas obat yang diberikan perrektal. Persoalan yang muncul dari pemberian secara rektal adalah ketersediaan hayati obat atau bioavailabilitas obat yang diberikan dari setiap sediaan. Bioavailabilitas obat merupakan keberadaan obat setiap saat di dalam darah yang mencakup jumlah dan kecepatan obat berada dalam sirkulasi darah. Obat yang diberikan perrektal akan berada dalam sirkulasi darah setelah melewati berbagai proses biofarmaseutik. Obat akan memberikan efek yang diinginkan apabila konsentrasi obat dalam darah berada diantara konsentrasi minimum efektif dan konsentrasi maksimum efektif (berada di daerah indeks terapi).

Sediaan obat yang ideal yang sampai saat ini masih terus dikembangkan di dunia farmasi. Sediaan ini 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. Semula lebih dari 30 tahun terakhir telah dikembangkan berbagai sistem penghantaran obat baru untuk mendapatkan suatu bentuk sediaan ideal. Bentuk sediaan yang ideal sampai saat ini belum ditemukan, akan tetapi yang mendekati ideal sudah banyak termasuk bentuk sediaan yang diberikan perrektal. Sistem Penghantaran Obat Rektal (SPOR) atau Rectal Drug Delivery System (RDDS) memiliki sejumlah keunggulan. Berbagai pendekatan formulasi untuk pengiriman API (obat

aktif terapeutik = zat aktif) langsung atau terkontrol telah diselidiki untuk formulasi bentuk sediaan rektal. Pada beberapa tahun terakhir telah terjadi pengembangan RDDS yang dimodifikasi untuk mencapai penghantaran obat yang terkontrol sistemik atau lokal dengan meminimalkan efek toksik dari beberapa obat kuat. Berbagai macam eksipien dapat digunakan, dan diinginkan sifat pelepasan obat, daya sebar, dan retensi rektal dapat dicapai dengan memodulasi konsentrasi, dengan demikian, mengoptimalkan hasil terapi. Tantangannya adalah transportasi obat melalui mukosa rektal; karena volume cairan rektal yang lebih kecil dan permukaan epitel yang relatif berbeda dibandingkan dengan obat mukosa usus penyerapan dapat bervariasi tergantung pada sifat fisikokimia API. Tabel 1 mengemukakan beberapa sediaan rektal yang telah beredar dan kekuatannya dan Tabel 2 bentuk sediaan rektal dengan pelepasan dimodifikasi dan mekanisme pelepasan obat dari tipe sediaan yang berbeda

**Tabel 1** Beberapa sediaan rektal yang telah beredar dan kekuatannya

Category of dosage form	Type of dosage form	Brand name	Active pharmaceutical ingredient(s)	Strength(s)	Indication
Solid	Suppository	MIGERGOT <sup>®</sup>	Caffeine, ergotamine tartrate	100 mg caffeine USP, 2 mg ergotamine tartrate USP	Migraine
		CANASA <sup>®</sup>	Mesalamine	1 g	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
		COMPRO <sup>®</sup>	Prochlorperazine	25 mg	Nausea and vomiting
		ACEPHEN <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	325, 650 mg	Fever and pain relief
		FEVERALL <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	80, 120, 325 mg	Fever and pain reliever for infants
Liquid	Enema	ALVEDON <sup>®</sup>	Paracetamol	60, 125, 250 mg	Fever and pain relief
		DULCOLAX <sup>®</sup>	Bisacodyl	10 mg	Constipation relief
		COLOCORT <sup>®</sup>	Hydrocortisone	100 mg/60 ml	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
	Microenema	CORTENEMA <sup>®</sup> MICROLAX <sup>®</sup>	Sodium citrate/sodium lauryl sulfoacetate/glycerol	450 mg sodium citrate, 45 mg sodium lauryl sulfoacetate, 3.125 mg sorbitol/ 5 ml,	Constipation relief
MICOLETTE <sup>®</sup>		90 mg sodium citrate dihydrate, 9 mg sodium lauryl sulfoacetate, 887.5 mg/ml sorbitol solution (70%, non-crystallising)			
Semi-solid	Foam	UCERIS <sup>®</sup>	Budesonide	2 mg	Ulcerative colitis
	Suspension	KIONEX <sup>®</sup>	Sodium polystyrene sulfonate	15 mg/60ml	Constipation relief
Medicinal devices	Gel	DIASTAT <sup>®</sup> ACUDIAL <sup>™</sup>	Diazepam	5 mg/ml	Antiepileptic
	Ointment	RECTOGESIC <sup>®</sup>	Glyceryl trinitrate	0.2%w/w	Anal fissure, hemorrhoids
	Rectal tampon	SURGISPON <sup>®</sup> ANAL	Absorbable gelatin sponge	First-grade pure gelatin	Wound healing and surgical procedures
		PERISTEEN <sup>®</sup> ANAL PLUG	Absorbent sponge	Soft and absorbent foam	Prevention of fecal incontinence up to 12h

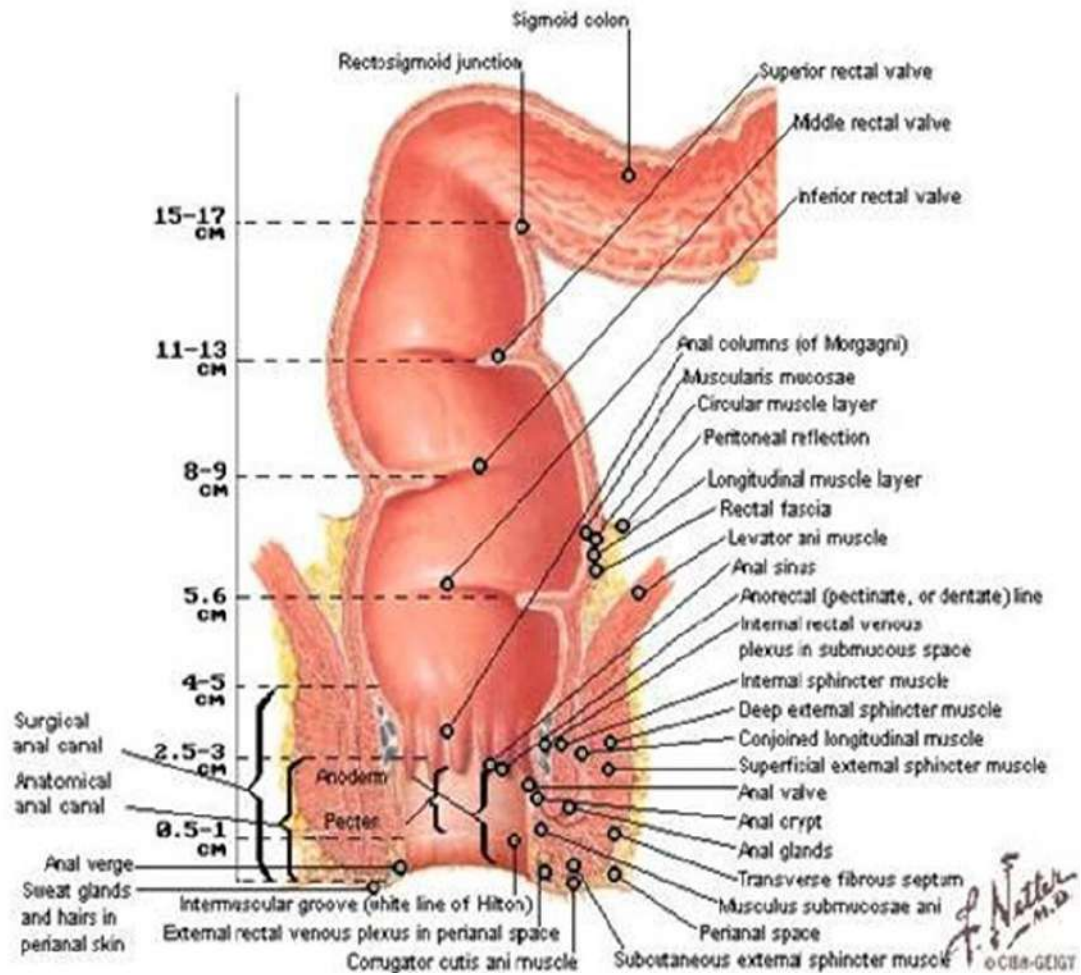
**Tabel 2** Rangkuman bentuk sediaan rektal dan mekanisme pelepasan obat dari tipe sediaan yang berbeda

Kelompok sediaan	Sub tipe bentuk sediaan	Zat aktif yang digunakan	Karakteristik pelepasan	Kemungkinan mekanisme pelepasan
Liquid	Mucoadhesive–thermosensitive	Antiemetic, anticancer, analgesic, antihypertensive, antipyretic, peptide, antimalarial	Extended release	Dissolution and diffusion
	Mucoadhesive nano micelles in thermosensitive polymer	Anticancer	Extended release	Diffusion
	SLN embedded into thermosensitive polymer	Anticancer, antiepileptic	Extended release	Dissolution and diffusion
	Nanotransferosomes	Muscle relaxant	Initial burst release followed by gradual drug release	Diffusion
Semi-solid	Niosomal gel	Bioflavonoid as antihaemorrhoid	Initial burst release followed by gradual drug release	Diffusion
Solid	HT	Analgesic, antiemetic, NSAIDS	Immediate release	Suspension followed by dissolution
	Sustained release hollow-type (SR-HT)	Antiasthmatic, analgesic, antiparathyroid	Immediate release followed by sustained release	Dissolution followed by diffusion

Secara garis besar ada enam factor yang dapat mempengaruhi predisposisi obat yang diberikan perrektal, yaitu faktor karakteristik obatnya sendiri, faktor disolusi dan difusi obat ke dalam cairan rectum terhadap absorpsi obat, faktor anatomis, fisiologis terhadap penyerapan obat di rectum, faktor mekanisme absorpsi terhadap absorpsi obat, faktor fisiologis dan faktor lingkungan. Faktor karakteristik obat yang memengaruhi penyerapan, meliputi sifat fisika kimia zat aktif, pelepasan obat dari sediaan serta kondisi lingkungan lokasi saluran cerna dimana obat itu akan dipenyerapan. Kecepatan disolusi dan difusi obat atau pelepasan obat dari bentuk sediaan akan menentukan ketersediaan obat ditempat terjadinya penyerapan, sehingga semua faktor yang memengaruhi pelepasan obat dari sediaan ke dalam cairan biologis akan memengaruhi penyerapan zat aktif, seperti bentuk sediaan, formula, metode pembuatan dan cara pemberian.

Anatomis dan fisiologis saluran cerna sangat memengaruhi penyerapan zat aktif yang diberikan seperti, adanya perubahan kondisi anatomi dan fisiologi saluran cerna dimana obat itu berada memengaruhi jumlah dan kecepatan obat yang dipenyerapan.

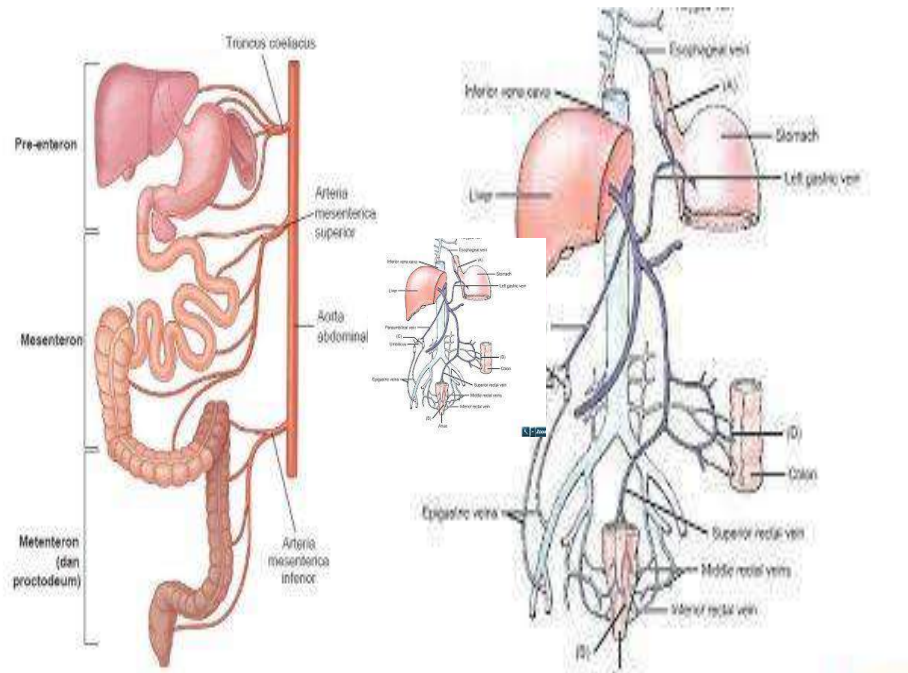
## Rectum and Anal Canal



**Gambar 4.** Anatomi rektum

Mekanisme transport obat meliputi filtrasi, difusi pasif, transport aktif, difusi terfasilitasi, difusi sederhana, transport dengan pasangan ion dan pinositosis dapat memengaruhi kelangsungan penyerapan obatyang diberikan secara rektal. Patologi yang dapat mempengaruhi penyerapan obatyang diberikan secara rektal adalah setiap penyakit yang menyebabkan perubahan pada aliran darah rektal, motilitas rektal, perubahan waktu pengosongan rektal, PH rektal yang memengaruhi kelarutan dan tingkat ionisasi zat aktif,dan permeabilitas dinding rektal,. Faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap penyerapan obat perektal mencakup ada tidaknya feses, posisi tubuh, motilitas dinding rektal,stres dan kelelahan. Rektum disuplai oleh arteri rektal superior (cabang dari arteri mesenterika inferior), arteri rektal tengah (cabang dari arteri iliaka interna) dan arteri rektal inferior (cabang dari arteri pudenda interna dari arteri iliaka interna). Alur pembuluh getah bening di sepanjang pembuluh darah itulah sebabnya karsinoma rektal proksimal

bermetastasis secara istimewa ke hati sedangkan karsinoma rektal distal agak bermetastasis ke paru-paru. Aliran darah vena pada rectum dilakukan oleh vena rektal superior, tengah dan inferior (Gambar 5).



**Gambar 5** Vaskularisasi rektal ke seluruh tubuh

Faktor yang mempengaruhi LDA obat rektal adalah kandungan rectum, aliran darah ke rectum, volume cairan rectum, karakteristik fisika kimia zat aktif, ukuran partikel zataktif, bentuk sediaan, ikatan dengan protein plasma. Penyerapan obat di rektal terjadi setelah zat aktif dilepaskan dan terlarut dan berdifusi ke cairan rectum.

Penyerapan dari cairan rectum berlangsung dengan mekanisme difusi atau transport pasif yang dipengaruhi oleh faktor fisika kimiawi obat, bentuk sediaan, dan lingkungan dalam tubuh tempat obat dipenyserapan.

Distribusi obat yang diberikan per rectum terjadi dari tempat pemberian ke seluruh tubuh yang terjadi dengan mekanisme transport konvektif, pinositosis atau difusi pasif.

Eliminasi obat mencakup metabolisme dan ekskresi, dimana metabolisme obat atau biotransformasi adalah perubahan suatu senyawa menjadi senyawa lainnya yang disebut metabolit yang terjadi pada sistem biologis. Organ yang bertanggung jawab untuk eliminasi obat adalah hati khususnya pada sub-seluler retikulum endoplasma, ginjal, mukosa dan darah merah.





# **BAB I**

## **PENGANTAR BIOFARMASI**



# **BAB I**

## **PENGANTAR BIOFARMASI**

### **Tujuan Pembelajaran**

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu memahami:

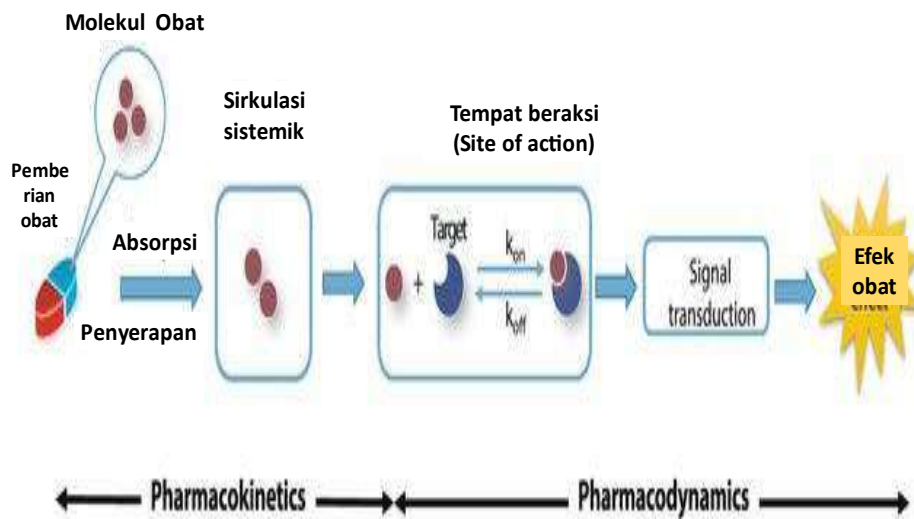
1. Batasan dan Kegunaan Biofarmasi dalam Bidang farmasi
2. Perjalanan dan Nasib Obat dalam Tubuh

### **Batasan dan Kegunaan Biofarmasi dalam Bidang Farmasi**

Seiring dengan perkembangan ilmu dan teknologi di bidang farmasi, berbagai definisi biofarmasi telah dikemukakan. Salah satu di antaranya mengemukakan bahwa biofarmasi adalah suatu ilmu yang mempelajari hubungan sifat fisika kimia formulasi obat terhadap bioavailabilitas obat. Biofarmasi dikemukakan juga sebagai suatu studi tentang bermacam-macam formulasi farmasetika terhadap penampilan *in vivo* suatu obat yang meliputi kecepatan transfer suatu obat dengan metode kinetiknya. Ada juga yang mengemukakan bahwa biofarmasi adalah studi tentang faktor-faktor yang memengaruhi bioavailabilitas suatu obat yang akan masuk ke dalam tubuh manusia atau hewan (1,2). Dr. Gerhard Levy pada tahun 1960 memperkenalkan istilah biofarmasi sebagai suatu ilmu yang mempelajari tentang faktor fisiologis dan bentuk sediaan yang memengaruhi pelepasan dan absorpsi obat dari sistem penghantaran obat (1).

Ilmu biofarmasi adalah suatu ilmu yang bertujuan untuk mendapatkan informasi yang dapat digunakan untuk optimasi aktivitas farmakologi dan terapi suatu produk obat pada penggunaan klinis. Padahal kekatnya biofarmasi ini bertujuan mengatur pelepasan obat dari sediaanannya sedemikian rupa sebelum menuju ke sirkulasi sistemik agar diperoleh pengobatan optimal pada kondisi klinik tertentu. Data biofarmasi sangat bermanfaat untuk mendapatkan informasi yang dapat digunakan untuk optimasi aktivitas farmakologi dan terapi suatu produk obat pada penggunaan klinis. Oleh karena itu untuk dapat memahami biofarmasi tidak akan terlepas dari ilmu lain, seperti farmakokinetik, farmaseutika, farmakologi dan fisiologi.

Farmakokinetik merupakan suatu ilmu yang mempelajari kinetika atau laju absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat, serta respons farmakologi atau toksik pada hewan dan manusia. Berbeda dengan farmakodinamik yang merupakan suatu ilmu yang mempelajari hubungan antara perubahan kronologis mediator aktif dalam tubuh, khususnya pada tingkat biofase yang efektif, parameter intensitas, dan parameter lama efek klinik. Dengan kata lain, farmakodinamik mempelajari efek fisiologis dan biokimia tubuh sehat atau sakit akibat pemberian obat. Secara garis besar perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik dapat dilihat pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1. Skema perbedaan antara Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Semua informasi atau data farmakodinamik dan farmakokinetik akan digunakan bersama dalam studi biofarmasi untuk mengoptimalkan aktivitas farmakologi dan terapi suatu produk obat pada penggunaan klinis. Pada akhirnya, informasi yang diperoleh dari studi biofarmasi akan digunakan oleh praktisi farmasetika untuk memformulasi dan memproduksi suatu bentuk sediaan atau sistem penghantaran obat yang dapat memberikan aktivitas farmakologi dan terapi yang dikehendaki dengan aman.

### 3. Perjalanan dan Nasib Obat dalam Tubuh

Seiring dengan perkembangan teknologi, saat ini teknologi pembuatan obat semakin berkembang, berbagai macam bentuk sediaan sudah dapat dibuat. Suatu obat dapat dibuat dalam berbagai bentuk sediaan untuk mendapatkan efek farmakologi dan terapi yang optimal, aman, dan nyaman digunakan. Beragam bentuk sediaan obat yang telah dibuat, meliputi: serbuk, granul, tablet, kaplet, mikrokapsul, larutan, suspensi, emulsi, eliksir; bentuk sediaan injeksi berupa larutan, suspensi, emulsi, tablet sisip, dan lain-lain. Seiring dengan berkembangnya bentuk sediaan farmasi, cara pemberian obat pun semakin banyak ragamnya, misalnya secara oral, sublingual, bukal, rektal, injeksi intramuskular, intrakutan, intravena, intraarteri, intralumbal, intraperitoneal, dan lain-lain.

Cara pemberian obat secara garis besar, dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu secara ekstravaskular dan intravaskular. Pada pemberian obat secara *ekstravaskular*, obat akan mengalami proses absorpsi terlebih dulu untuk masuk ke sirkulasi darah. Proses ini terjadi pada pemberian melalui oral, sublingual, rektal, injeksi intramuskular, intrakutan, dan lain-lain. Pada pemberian *intravaskular*, obat langsung dimasukkan dalam system peredaran darah, seperti pada cara pemberian intravena, intraarteri dan infuse. Oleh karena obat disuntikan langsung ke dalam pembuluh darah, maka obat tidak melewati proses absorpsi.

Walaupun terdapat banyak bentuk sediaan dan cara pemberian obat, namun pada hakikatnya tujuan pengobatan secara garis besar ada dua, yaitu:

1. untuk mendapatkan efek local, dan
2. untuk mendapatkan efek sistemik.

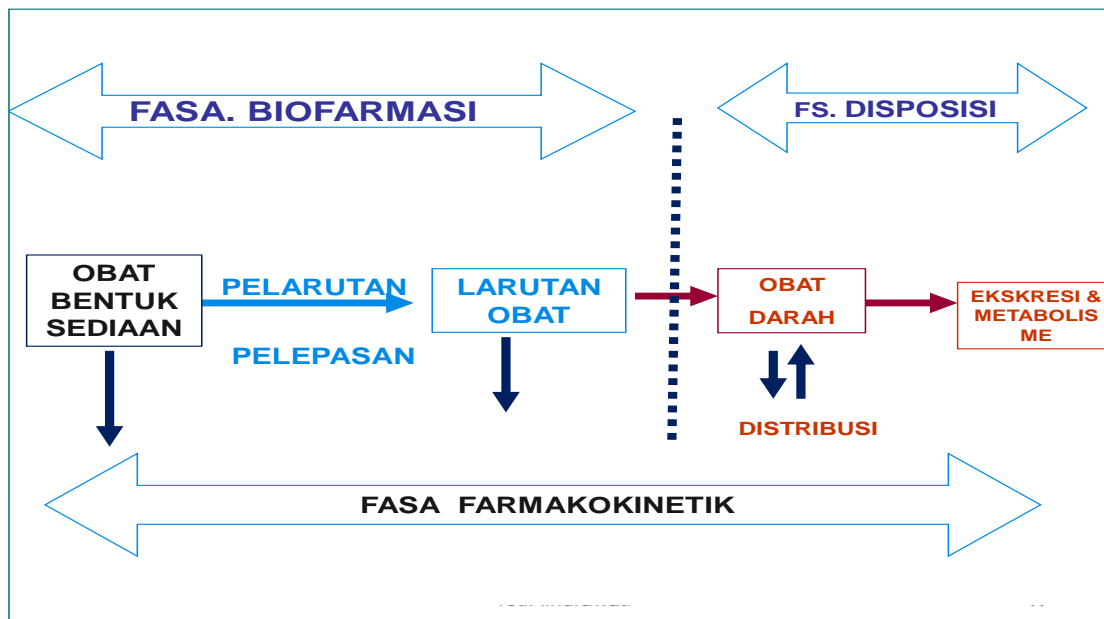
Pada pemberian obat dengan tujuan untuk mendapatkan efek lokal, obat tidak akan masuk ke sirkulasi darah, tetapi akan memberikan efek setempat di mana obat tersebut diberikan. Berbeda dengan pemberian obat untuk efek sistemik, pada pengobatan ini obat akan masuk ke sirkulasi darah dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Zat aktif atau obat kemudian ada yang sampai ke reseptor yang akhirnya berikatan dengan reseptor dan memberikan efek yang diinginkan.

Setiap obat yang diberikan secara ekstravaskular obat akan masuk ke sirkulasi darah jika sudah berada dalam bentuk terlarut. Cara pemberian obat ekstravaskular (d luar

pembuluh darah) adalah cara pemberian obat yang melalui proses penyerapan ditempat pemberian menuju sirkulasi darah, seperti cara pemberian oral, rektal, injeksi intra muscular, intra kutan dan lain-lain. Oleh karena itu semua obat yang diberikan secara ekstrasvaskular dalam bentuk sediaan apapun, harus dilepaskan dari bentuk sediaannya dan harus berada dalam bentuk terlarut untuk bisa masuk ke sirkulasi darah. Proses yang dialami oleh obat mulai dari diberikan sampai pada bentuk terlarut dan diabsorpsi dikenal dengan fasa biofarmasi atau dikenal juga dengan istilah fasa predisposisi.

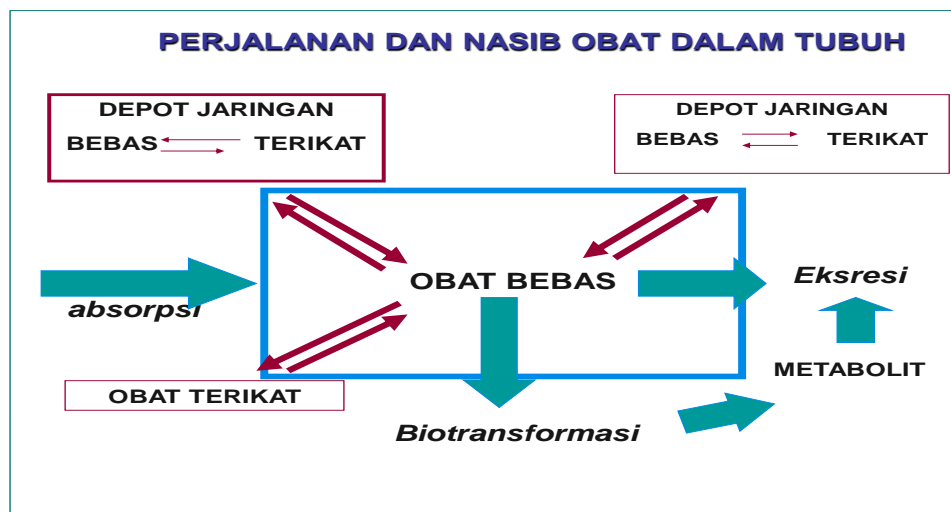
Apabila obat diberikan maka akan ada dua kemungkinan yang dapat dialami oleh obat. Pertama, obat dapat langsung dibuang atau dihilangkan dari tubuh, seperti jika terjadi muntah atau terurai setelah obat diminum dan kedua mengalami pelepasan dan pelarutan obat menjadi larutan obat. Obat yang sudah berada dalam bentuk terlarutpun dapat dibuang akibat terjadinya penguraian di saluran cerna, atau akibat adanya reaksi dengan enzim dan lain-lain. Larutan obat ini diharapkan akan diabsorpsi ke pembuluh darah.

Obat dalam sirkulasi darah akan didistribusikan ke seluruh tubuh dan mengalami proses metabolisme dan ekskresi. Proses distribusi, metabolisme dan ekskresi ini dikenal dengan **fasa disposisi** atau fasa penurunan kadar obat dalam darah. Semua proses yang dialami obat mulai fasa biofarmasi dan fasa disposisi dikenal dengan fasa farmakokinetik berlangsung secara berkesinambungan. Secara keseluruhan, proses yang dialami oleh suatu obat dalam tubuh dapat dilihat pada Gambar 1.2.



Gambar 1.2 Diagram proses yang dialami obat dalam tubuh

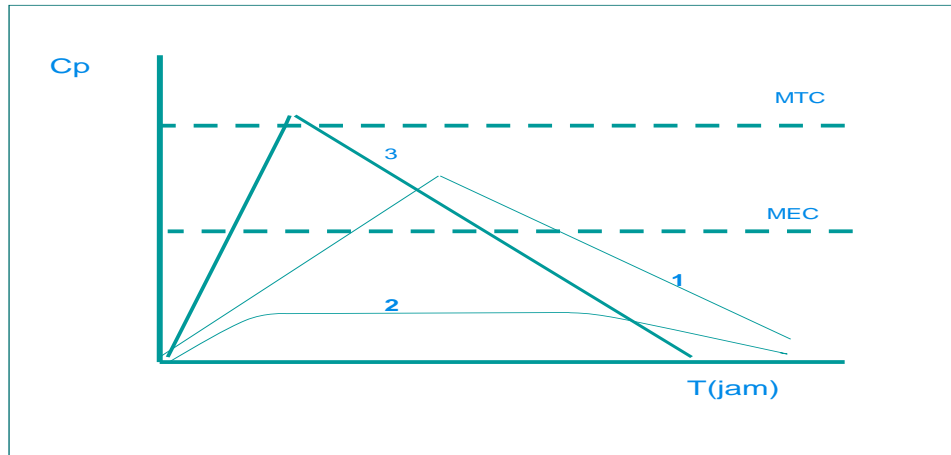
Setiap obat setelah berada dalam sirkulasi darah (baik obat itu diberikan secara ekstra vaskular maupun intravaskular) akan didistribusikan oleh darah ke seluruh tubuh. Obat dalam sirkulasi darah ada yang berikatan dengan reseptor, protein plasma, depot, dan ada yang dimetabolisme serta diekskresi. Secara garis besar, perjalanan obat dalam darah dapat dilihat pada Gambar 1.2 Semakin banyak obat berikatan dengan protein plasma atau depot, waktu paruh obat semakin besar (efek obat semakin panjang) dan semakin sedikit obat terikat dengan protein plasma atau depo, sehingga obat tersebut efeknya akan lebih cepat hilang (waktu paruh obat lebih kecil). Apabila obat berikatan dengan reseptor dengan energi aktivitas tertentu, maka efek farmakologi obat akan muncul.



Gambar 1.2 Perjalanan obat dalam tubuh pada fasa disposisi

Obat akan memberikan efek farmakologi seperti yang diinginkan jika obat tersebut berikatan dengan reseptor dengan energi aktivasi tertentu. Efek farmakologi yang diinginkan ini dapat dilihat dari konsentrasi obat bebas di dalam darah atau plasma. Obat akan memberikan efek farmakologi yang diinginkan jika konsentrasi obat dalam darah berada di antara konsentrasi minimum efektif ( $MEC = \text{minimum effective concentration}$ ) dan konsentrasi maksimum efektif ( $\text{maximum effective concentration}$  atau  $\text{minimum toxic concentration} = MTC$ ). Jika konsentrasi obat di bawah MEC, maka obat tidak akan memberikan efek farmakologi. Namun jika konsentrasi obat berada di atas MTC, maka akan muncul efek samping atau bahkan toksik. Gambaran efek farmakologi suatu obat dapat

dinyatakan dengan bioavailabilitas atau ketersediaan hayati obat tersebut (gambar 1.3). **Bioavailabilitas** adalah keberadaan obat dalam darah setiap saat yang dinyatakan dalam jumlah dan kecepatan obat aktif terapeutik yang mencapai sirkulasi darha atau/plasma (5,6,7).



Gambar 1.3 Profil kadar obat dalam darah yang memberikan efek yang diinginkan (1), tidak memberikan efek (2) dan memberikan efek toksik (3).

## Rangkuman

1. Biofarmasi merupakan suatu ilmu yang mempelajari tentang faktor-faktor yang memengaruhi bioavailabilitas suatu obat yang akan masuk ke dalam tubuh manusia atau hewan. Fasa biofarmasi atau fasa predisposisi mencakup proses pelepasan dan pelarutan obat dari bentuk sediaan, di tempat pemberian sampai obat tersebut diabsorpsi ke dalam sirkulasi darah.
2. Biofarmasi bertujuan untuk mendapatkan informasi yang dapat digunakan untuk optimasi aktivitas farmakologi dan terapi suatu produk obat pada penggunaan klinis dengan cara mengatur pelepasan obat dari sediaanannya sedemikian rupa menuju ke sirkulasi sistemik agar diperoleh pengobatan optimal pada kondisi klinik tertentu.
3. Obat setelah melewati fasa biofarmasi akan mengalami fasa disposisi. Pada fasa disposisi atau penurunan kadar obat dalam darah obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh, dimetabolisme dan diekskresi. Efek obat akan muncul jika obat berikatan dengan reseptor pada enegi tertentu atau konsentrasi obat dalam darah di antara konsentrasi efektif minimum dan maksimum.

## Daftar Rujukan

1. Teti Indrawati, Perjalanan Obat Peroral dalam Tubuh, Penerbit Salemba Medika, 2018
2. Fabrizio Clarelli, Jingyi Liang, Antal Martinecz1, Ines Heiland, Pia Abel zur Wiesch, Multi-scale modeling of drug binding kinetics to predict drug efficacy, Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:381–394 ; <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03376-y>
3. Susan Hua, Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations, Frontiers in Pharmacology | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org), Okt.2019
4. *Journal of Pharmacokinetic and Biopharmaceutic Vol. 1, No 1, 1973*
5. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Edition. 2005
6. Leon Shargel, Andrew B.C.YU. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua, 1988. Universitas Erlangga.
7. Aiache, J.P. et.al., (eds.) Biofarmasi, edisi ke 2, terjemahan Wiji Soeratri dan Nanizar Zaman – Joenoos, Airlangga University Press. Surabaya, 1993
8. Abdou, H.M., disolision bioavailability & Bioequivalen, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 1989.
9. Welling P.G., et.al.(eds), Pharmaceutical Bioequivalence, Mwr cel Dekker, New York.1991



# **BAB II DASAR FISILOGI PERJALANAN OBAT DALAM TUBUH**



**BAB II**  
**DASAR FISILOGI**  
**PERJALANAN OBAT DALAM TUBUH**

**Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu memahami:**

- 1. Membran biologis;**
- 2. Absorpsi dan faktor yang memengaruhi absorpsi;**
- 3. Distribusi dan faktor yang memengaruhi distribusi;**
- 4. Metabolisme dan faktor yang memengaruhi metabolisme;**
- 5. Ekskresi dan faktor yang memengaruhi ekskresi.**

Aktivitas farmakologi obat (zat aktif) dapat berupa efek farmakologi yang diinginkan atau efek yang tidak diinginkan seperti efek samping atau efek toksik. Aktivitas farmakologi ini sangat tergantung pada keberadaan obat di dalam tubuh atau darah. Efek farmakologi yang diinginkan akan muncul jika obat berikatan dengan reseptor tujuannya. Efek farmakologi yang diinginkan juga dapat diprediksi dari keberadaan obat bebas dalam darah, di mana obat akan memberikan efek jika kadar obat dalam darahnya berada di antara kadar minimum efektif dan maksimum efektif seperti yang telah dijelaskan pada Bab 2 Pengantar Biofarmasi. Perjalanan obat dalam tubuh setelah obat masuk ke sirkulasi sistemik seperti terlihat pada sangat ditentukan oleh masuknya zat aktif ke dalam darah.

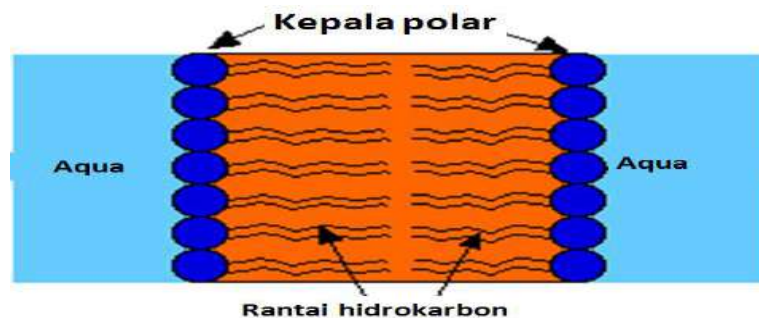
Pada pengobatan sistemik yang diberikan secara ekstravaskular, setiap obat akan melewati proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Proses distribusi, metabolisme dan ekskresi hampir selalu dilewati oleh setiap obat di dalam tubuh setelah obat tersebut berada di dalam pembuluh darah. Satu fenomena yang sangat penting adalah bagaimana obat tersebut berada di dalam pembuluh darah setelah diberikan secara ekstravaskular. Perjalanan obat dari tempat pemberian melewati membran biologis menuju ke pembuluh darah ini sangat penting dan banyak sekali faktor yang memengaruhinya, baik dilihat dari obat itu sendiri, tempat pemberian obat, kondisi sirkulasi darah, maupun membran biologisnya. Oleh karena itu, sebelum membahas

berbagai daur fase zat aktif dalam tubuh, akan dibahas terlebih dahulu mengenai membran biologis dan mekanisme penyebrangan zat aktif melewati membran tersebut.

Mekanisme penyebrangan zat aktif (absorpsi), distribusi, metabolisme, dan ekskresi tidak sama untuk setiap zat. Oleh karena itu, pada bagian selanjutnya akan dibahas tentang mekanisme absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi serta faktor yang memengaruhinya. Pemahaman isi bab ini sangat diperlukan untuk kelancaran dalam mempelajari perjalanan obat dalam tubuh dan bioavailabilitas obat yang diberikan dengan berbagai macam cara pemberian dan bentuk sediaan.

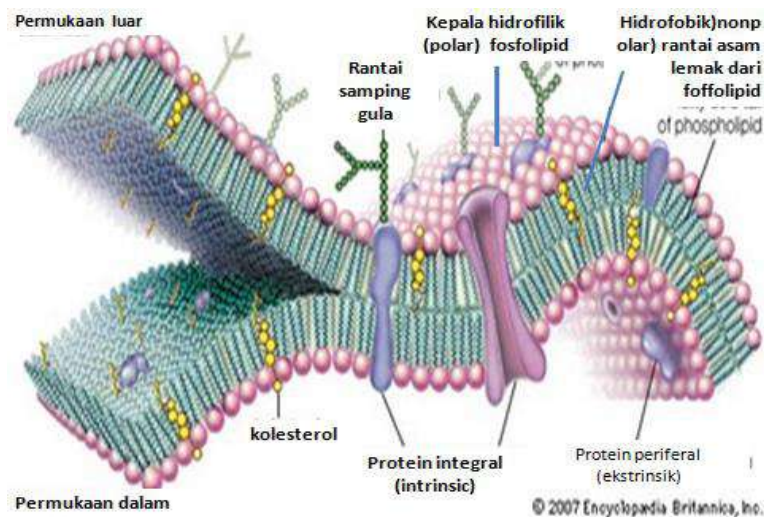
### 1. Membran Biologis

Setiap sel dikelilingi oleh membran sel atau membran plasma. **Membran biologis** atau **biomembran** jika dilihat dengan mikroskop elektron akan terlihat seperti dua lapisan tebal yang ditutupi oleh lapisan bening. Overton (1902) menemukan adanya membran lipid esensial sebagai penyusun membran dan pada tahun 1936–1943 Davson dan Danielli serta Stein dan Danielli (1956) mengemukakan model membran sebagai suatu lapisan (lembaran) lipid protein. Model membran tersebut terdiri atas dua lapisan lemak monomolekuler yang kutub hidrofobnya mengarah ke dalam dan kutub hidrofilnya berupa lapisan protein berada di fase air, dengan tebal susunan molekuler sekitar 75 Angstrom (Gambar 2.1). Lapisan lemak tersusun oleh fosfolipid, glikolipid, dan sterol (lemak yang bersenyawa dengan kolesterol), sedangkan lapisan protein tersusun oleh glikoprotein. Dua kutub protein mengandung protein dan ujung fosfolipida yang polar yang mengelilingi daerah pusat hidrofob. Model dengan susunan yang statis tersebut diterapkan pada berbagai sifat membran, pada tahun 1972 muncul konsep model “mosaic” (Gambar 2.1).



Gambar 2.1 Struktur Membran Konsep Stein dan Danielli

Teori yang berkembang saat ini mengemukakan bahwa molekul protein dan lemak bersifat tidak statis, melainkan senantiasa bergerak. Itulah sebabnya struktur membran yang demikian disebut sebagai “*mosaic fluida*” atau model mosaik cair. Model mosaik cair tersusun oleh protein yang terapung di atas dua lapisan lemak cair. Bagian besar lipid dan bagian protein dapat berpindah secara acak dalam bidang membrannya, tetapi jarang terjadi suatu molekul bertukar tempat secara melintang melintasi membran. Fosfolipid bergerak di sepanjang bidang membran dengan cepat, kira-kira 2  $\mu\text{m}$  per detik.

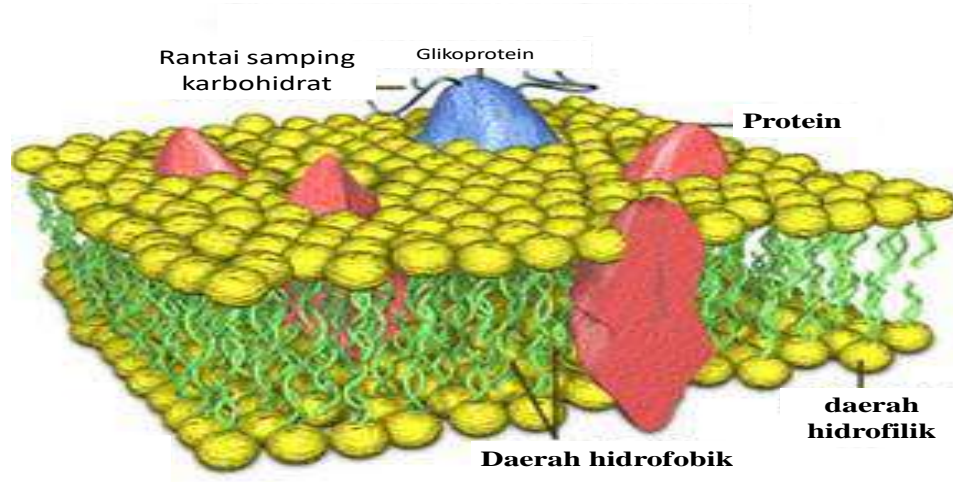


Gambar 2.2 Membran Sel dengan Konsep Mosaik

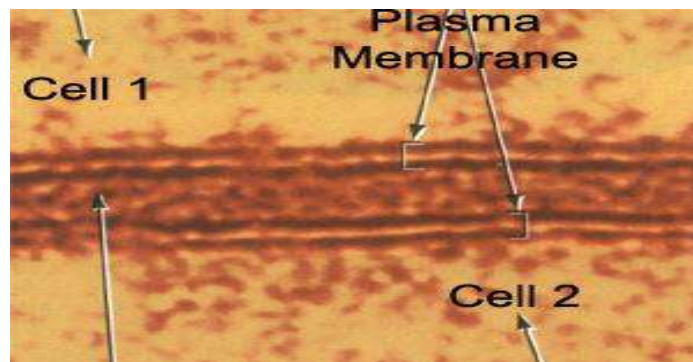
Membran tetap berwujud fluida, pada beberapa suhu kritis, begitu suhu turun fosfolipid memadat dalam suatu susunan yang rapat dan membrannya membeku, seperti minyak yang membentuk kerak lemak ketika minyaknya mendingin. Suhu beku membran tergantung pada komposisi lipidnya. Membran mengandung banyak fosfolipid dengan ekor hidrokarbon tak jenuh, sehingga ada kekusutan di tempat ikatan gandanya, hidrokarbon tak jenuh tidak tersusun serapat hidrokarbon jenuh. Kolesterol steroid yang terjepit di antara molekul-molekul fosfolipid dalam membran plasma hewan, membantu menstabilkan membran tersebut. Pada suhu yang relatif hangat ( $37^{\circ}\text{C}$ ) kolesterol membuat membran kurang bersifat fluid dengan mengontrol gerakan fosfolipid. Akan tetapi, karena kolesterol juga menghambat penyusunan rapat fosfolipid, kolesterol ini menurunkan suhu yang dibutuhkan membrannya agar bisa membeku.

Berdasar struktur penyusunnya, membran sel bersifat semipermeabel atau selektif

permeabel yang berfungsi mengatur masuk dan keluarnya zat dari sel. Membran plasma sebagai interfase antara sel di dalam dan cairan *extracellular fluid* (ECF). Lipid dalam membran plasma berupa fosfolipid seperti *phosphatidyl ethanolamine* dan kolesterol. Fosfolipid bersifat ampifilik dengan rantai hidrokarbon bersifat hidrofob. Kedua permukaan membran plasma berhubungan dengan larutan air, fosfolipid mengakomodasi ini dengan pembentukan *bilayer* fosfolipid dengan rantai ekor hidrofobik di permukaan lain.



Gambar 2.3 Struktur membran plasma



Gambar 2.4 Membran

**Absorpsi dan Faktor yang Memengaruhinya**

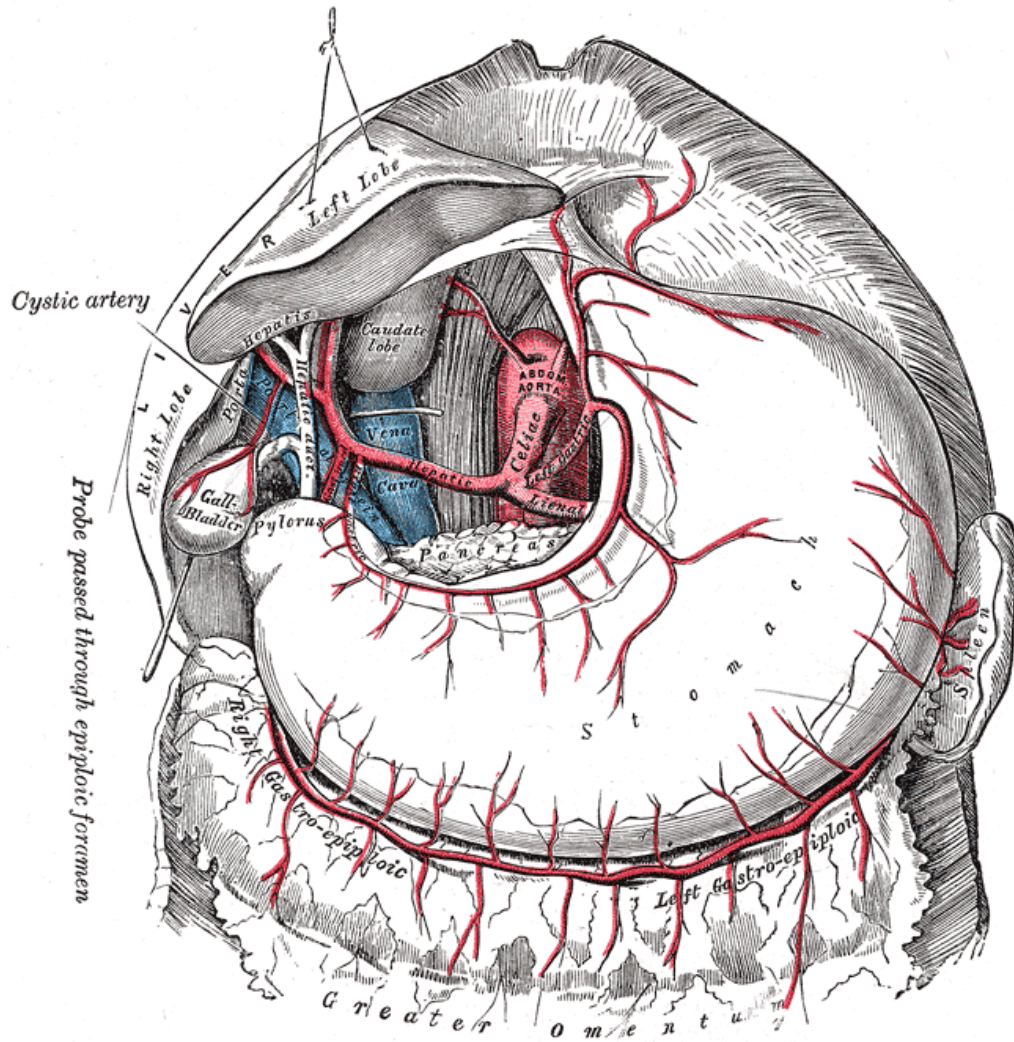
Secara garis besar ada dua cara pemberian obat, yaitu secara intravaskular dan ekstrasvaskular. Cara pemberian intravaskular dilakukan dengan cara memberikan obat

langsung ke dalam pembuluh darah, baik pembuluh vena maupun arteri, seperti secara intravena, intraarteri, dan infus. Cara ekstravaskular dilakukan dengan cara memberikan obat di luar pembuluh darah, sehingga untuk mencapai pembuluh darah obat tersebut harus melewati proses absorpsi. Contoh cara pemberian ekstravaskular adalah pemberian oral, rektal, intramuskular, subkutan, intraperitoneal, intrakutan, inhalasi, dan lain-lain. Absorpsi obat adalah peristiwa masuknya molekul obat ke dalam pembuluh darah atau dengan kata lain transpor obat dari luar pembuluh darah ke dalam pembuluh darah melewati membran pembuluh darah (Gambar 2.4).

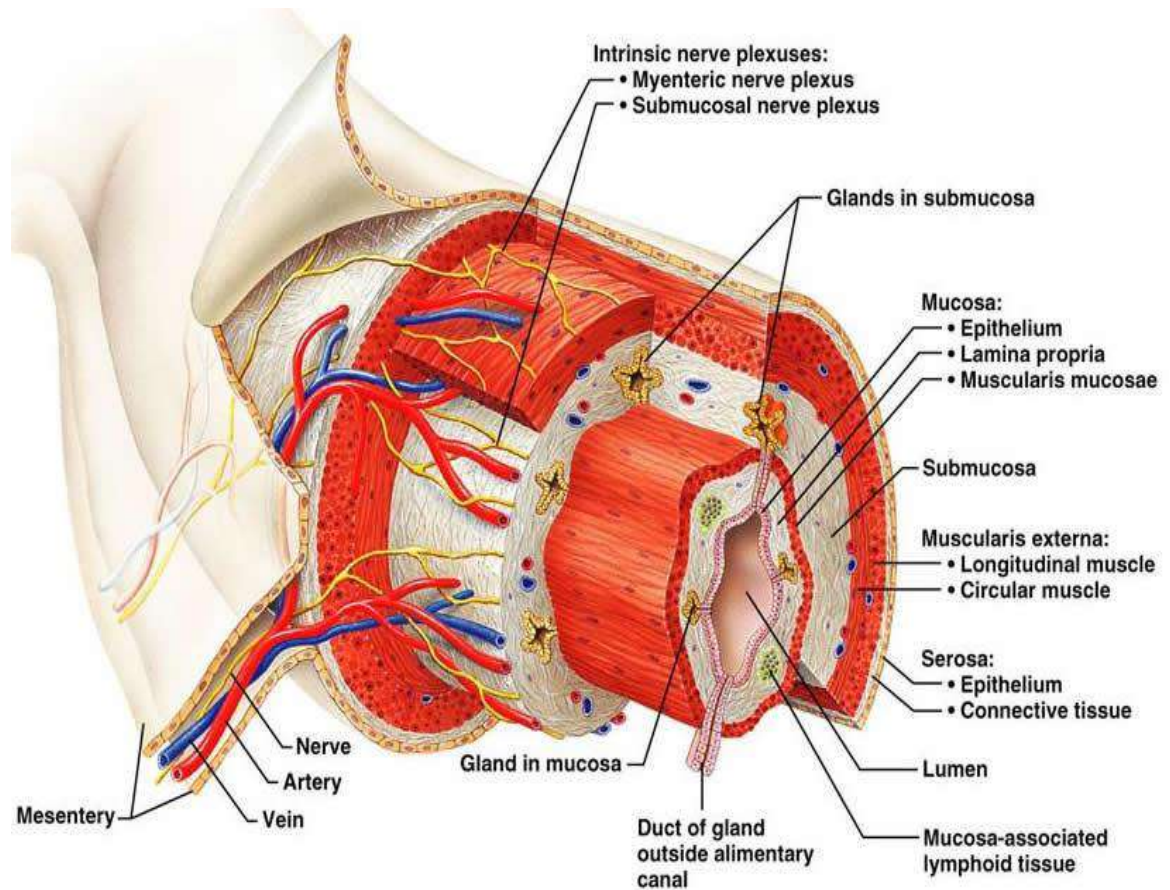
Tempat terjadinya absorpsi tergantung dari cara pemberian obat tersebut. Obat yang diberikan peroral dapat diabsorpsi sepanjang saluran cerna asal obat tersebut dapat diserap dan penyerapannya pun beragam sesuai bagian saluran cernanya. Bagian saluran cerna yang dapat digunakan untuk proses absorpsi adalah rongga mulut, lambung, usus halus, duodenum, dan rektal.

Rongga mulut merupakan tempat yang cukup cepat untuk terjadinya proses absorpsi obat-obat tertentu. Hal ini disebabkan karena rongga mulut memiliki epitel berbentuk pericelular tipis, pH agak asam, kaya vaskularisasi sehingga memungkinkan untuk terjadinya penembusan yang cepat menuju pembuluh darah. Obat yang diserap di rongga mulut terhindar dari pH yang berbeda di saluran cerna, pengaruh enzim serta flora bakteri dan adanya pembentukan kompleks obat dengan senyawa makanan.

Vaskularisasi di permukaan lambung lebih terbatas di lambung dibandingkan dengan usus (Gambar 2.5, dan Gambar 2.6). Penyerapan obat di lambung juga tergantung pada kondisi lambung apakah penuh atau kosong. Ketika lambung berisi makanan, obat yang berada di lambung akan berdifusi lebih lambat karena adanya pengenceran obat di lambung dan kontak dengan permukaan lambungpun terbatas sehingga absorpsi ke pembuluh darah lebih sedikit. Pada keadaan lambung kosong absorpsi secara filtrasi dan difusi pasif terjadi lebih cepat. Air dan molekul yang berukuran kecil dengan mudah masuk ke pembuluh darah. Untuk obat derajat ionisasinya rendah, penyerapannya akan lebih besar. Oleh karena pH lambung yang asam, maka bahan elektrolit yang bersifat asam lemah dapat mencapai pembuluh darah dengan cepat, sedangkan alkaloid tidak dapat diserap sama sekali.



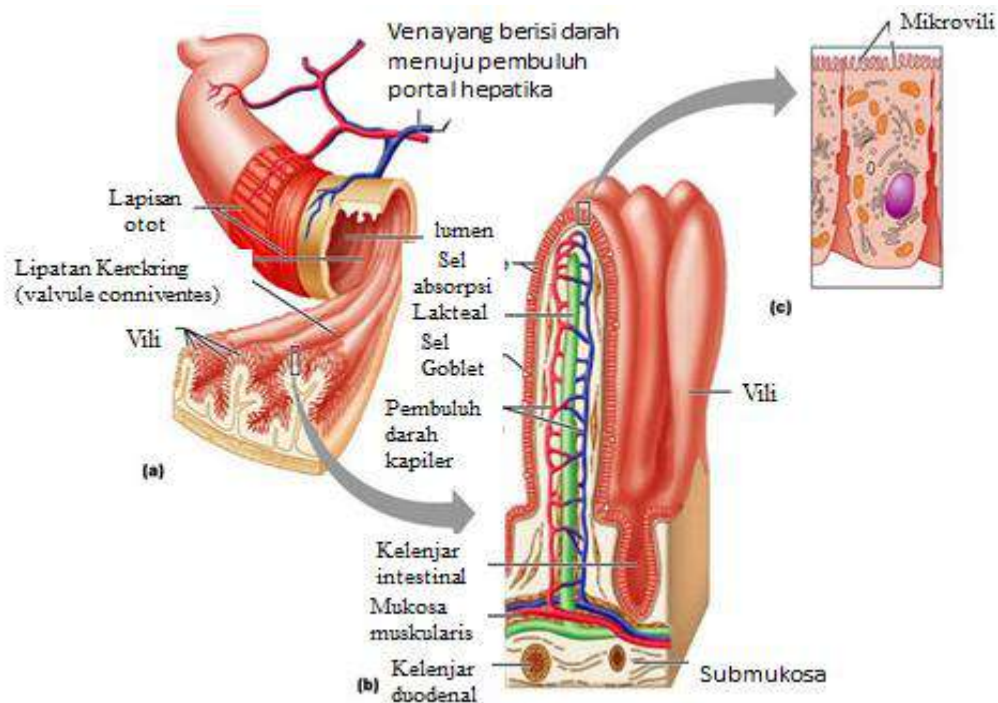
Gambar 2.5 Suply darah ke lambung ([http://en.wikipedia.org/wiki/file:Stomach\\_blood\\_supply.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/file:Stomach_blood_supply.svg))



Gambar 2.6 Vaskularisasi Lambung (Copyright©Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings)

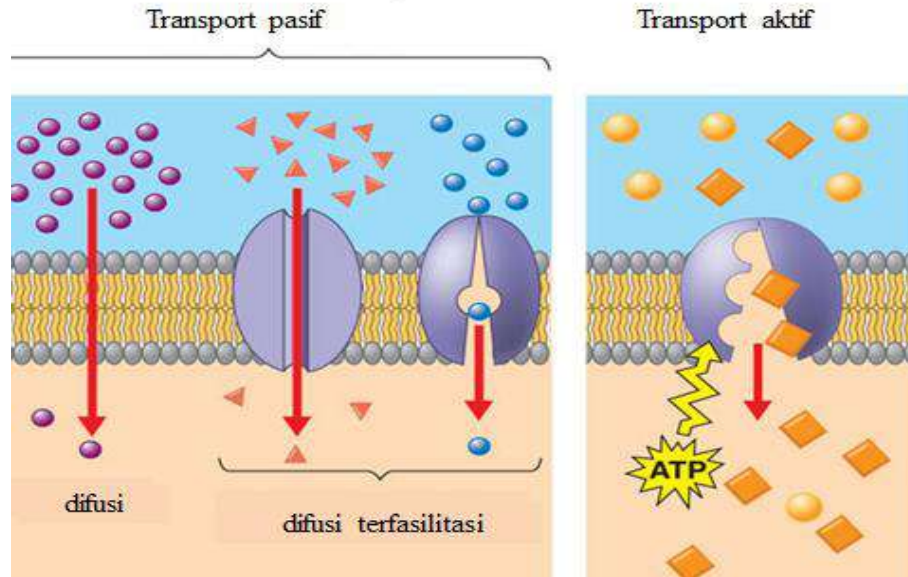
Penyerapan obat paling banyak terjadi di usus halus. Hal ini disebabkan karena usus halus memiliki makrovili dan mikrovili. Lipatan-lipatan mukosa usus yang berupa *valvulae conniventes* atau lipatan Kerckring yang banyak terdapat di duodenum dan jejunum serta adanya anyaman kapiler darah dan getah bening pada setiap lipatan memungkinkan terjadinya penyerapan yang kuat (Gambar 2.7). Gerakan usus dan vili usus di sepanjang saluran cerna akan mendorong terjadinya absorpsi menuju pembuluh darah. Keadaan pH dan tebal dinding usus yang berbeda di setiap bagian usus menyebabkan perbedaan absorpsi yang cukup besar terutama molekul asam yang absorpsinya dipengaruhi oleh pH lambung. Panjang duodenum hanya  $\pm 20$  cm bagian ini berperan penting pada absorpsi Fe, kalsium, gula, dan asam amino. Demikian pula aliran dua arah untuk air dan elektrolit, adanya getah empedu dan getah pankreas yang dapat melarutkan lemak akan mempermudah penyerapan.





Gambar 2.7 Skema Irisan Sirkuler Usus, Vaskularisasi Vili, dan Mikrovili  
 (Copyright©Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cumming)

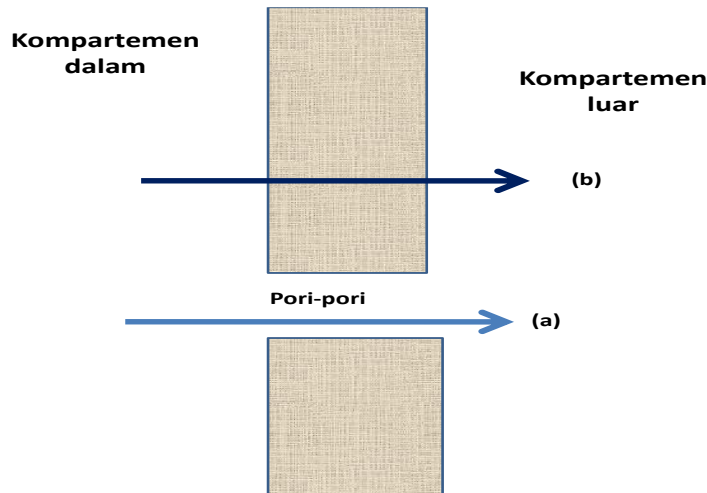
Proses transportasi merupakan suatu proses yang sangat penting dan sangat menentukan pada semua bentuk kehidupan. Oleh karena sel harus mengubah material dengan lingkungannya. Sel harus memiliki cara untuk membawa molekul makanan ke dalam sel dan membawanya untuk dikirim dalam bentuk senyawa produk dan toksik keluar. Senyawa elektrolit anorganik dan senyawa yang memiliki bobot molekul kecil dapat melewati membran sel untuk masuk dan keluar sel melalui pori-pori membran. Semua sel mempertahankan perbedaan konsentrasi macam-macam metabolit menyebrang membran plasma dan juga menyebrang membran interselular. Dari sudut pandang termodinamik dan kinetik, hanya ada tiga tipe proses transpor membran, yaitu difusi pasif, difusi terfasilitasi, dan transpor aktif (Gambar 2.8).



Gambar 2.8 Tipe Proses Transpor Zat Melintasi Membran

### Filtrasi

Mekanisme penembusan pasif melalui pori-pori suatu membran disebut juga dengan difusi konveksi atau *flux liquidien* yang dikenal dengan istilah filtrasi seperti terlihat pada Gambar 2.9. Penembusan air dari kompartemen dalam ke kompartemen luar terjadi karena adanya tekanan hidrostatis atau osmotik. Semua senyawa yang berukuran kecil (bobot molekul kecil) dan larut dalam air dapat melewati kanal (pori-pori) dalam membran. Membran seluler, epitel usus halus dan lain-lain memiliki kanal berukuran 4–7 $\mu$ m dan hanya dapat dilalui oleh molekul dengan bobot molekul kecil (<150) untuk senyawa bulat atau lebih kecil dari 400 jika molekulnya berupa rantai panjang. Sebaliknya, sel endotelium vaskular memiliki pori-pori dengan ukuran lebih besar dari 40 $\mu$ m, sehingga dapat melewatkan cairan yang mengandung molekul dengan bobot molekul lebih tinggi menuju ruang antarsel (filtrasi glomerulus). Obat-obat yang dapat diabsorpsi melalui pori-pori atau kanal antara lain obat atau senyawa yang memiliki bobot molekul antara 100–200 seperti urea, antipirin, ion kalium, ion natrium, glukosa, dan lain-lain.



Gambar 2.9 Perlintasan Membran Secara Filtrasi (A) dan Secara Difusi (b)

Transpor suatu obat yang berlangsung dari tempat pemberian masuk menuju ke dalam pembuluh darah berperan penting dalam efektivitas obat. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melihat proses transpor obat dengan menggunakan berbagai macam struktur obat, sifat fisikokimia obat dan bermacam-macam membran sel. Salah satu faktor utama yang memengaruhi perlintasan obat lewat membran adalah sifat fisika kimia yang berupa perbandingan kelarutan obat dalam lipid dan dalam air yang dikenal dengan istilah koefisien partisi. Obat-obat yang lebih larut dalam lemak lebih mudah melewati membran dibandingkan dengan yang kurang larut dalam lemak atau larut dalam air. Obat-obat elektrolit lemah, seperti asam lemah atau basa lemah besarnya ionisasi memengaruhi laju pengangkutan obat. Suatu obat asam lemah atau basa lemah biasanya larut dalam air, dan dalam bentuk terlarut akan mengalami ionisasi menjadi bentuk terionisasi dan tidak terion. Jumlah bentuk terionisasi dan tidak terionisasi tergantung pada pKa dan pH medium, serta dapat dihitung sesuai dengan persamaan Henderson dan Hasselbach.

Asam Lemah:

$$pH = pKa + \log \frac{\text{konsentrasi terion}}{\text{konsentrasi tdk terion}} \quad (3.1)$$

$$\text{Rasio} = \frac{[\text{garam}]}{[\text{asam}]} = \frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{(pH - pKa)} \quad (3.2)$$

Basa Lemah:

$$pH = pKa + \log \frac{\text{konsentrasi terionkan}}{\text{konsentrasi tidak terionkan}} \quad (3.3)$$

$$\text{Rasio} = \frac{[\text{basa}]}{[\text{garam}]} = \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3]} = 10^{(Ph - PKa)} \quad (3.4)$$

### Difusi Pasif sub2

Difusi pasif terjadi dengan adanya perbedaan konsentrasi dari kedua sisi membran. Obat-obatan sebagian besar mengikuti mekanisme difusi pasif untuk melewati membran. Molekul obat akan berdifusi dari daerah yang berkonsentrasi tinggi menuju daerah yang berkonsentrasi rendah sampai mencapai keseimbangan di kedua sisi membran sesuai dengan hukum difusi Fick.

$$V = P \cdot (C_2 - C_1) \quad (3.3)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_1 - C_2) \quad (3.4)$$

$$\frac{dQ}{dt} = P \Delta C \quad (3.5)$$

Keterangan :

P = tetapan permeabilitas,	dQ/dt = laju difusi
D = koefisien difusi	C1 dan C2 = konsentrasi di kedua
K = Koefisien partisi	
belah	
h = tebal membran	A = luas permukaan membran

Koefisien difusi (D) merupakan suatu tetapan untuk setiap obat yang merupakan sejumlah molekul obat yang terdifusi lewat suatu membran dengan luas tertentu untuk satuan bila perbedaan konsentrasi sama dengan satu. Satuan D adalah luas per satuan waktu (contoh  $\text{cm}^2/\text{detik}$ ). Koefisien permeabilitas (P) merupakan gabungan dari D, A, K, dan h. Persamaan 3.5 merupakan persamaan orde satu yang biasanya diikuti pada laju absorpsi ekstrasvaskular.

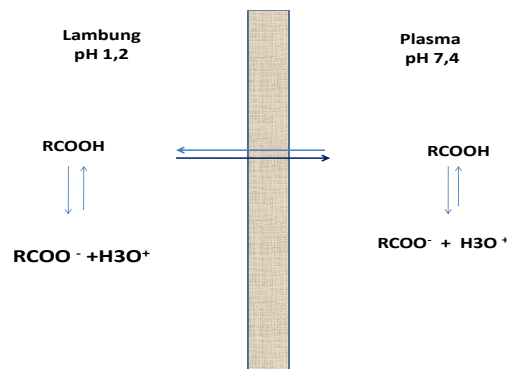
Konsentrasi obat yang terionisasi di kedua sisi membran kemungkinan berbeda jika pH medium berbeda (Gambar 2.1). Sebagai contoh, konsentrasi asam salisilat ( $\text{pKa } 3,0$ ) di dalam lambung ( $\text{pH } 1,2$ ) jika dibandingkan dengan kadar dalam plasma ( $\text{pH } 7,4$ ). Dalam plasma dan lambung asam salisilat berada dalam konsentrasi seperti ini:

Dalam plasma  $\text{pH} = 7,4$

$$\text{Rasio} = [\text{RCOO}^-]/[\text{RCOOH}] = 2,51 \cdot 10^4$$

Dalam cairan lambung  $\text{pH} = 1,2$

$$\text{Rasio} = [\text{RCOO}^-]/[\text{RCOOH}] = 10^{(1,2 - 3,0)} = 1,58 \times 10^{-2}$$



Gambar 2.10 Model distribusi obat elektrolit lemah yang diberikan secara oral

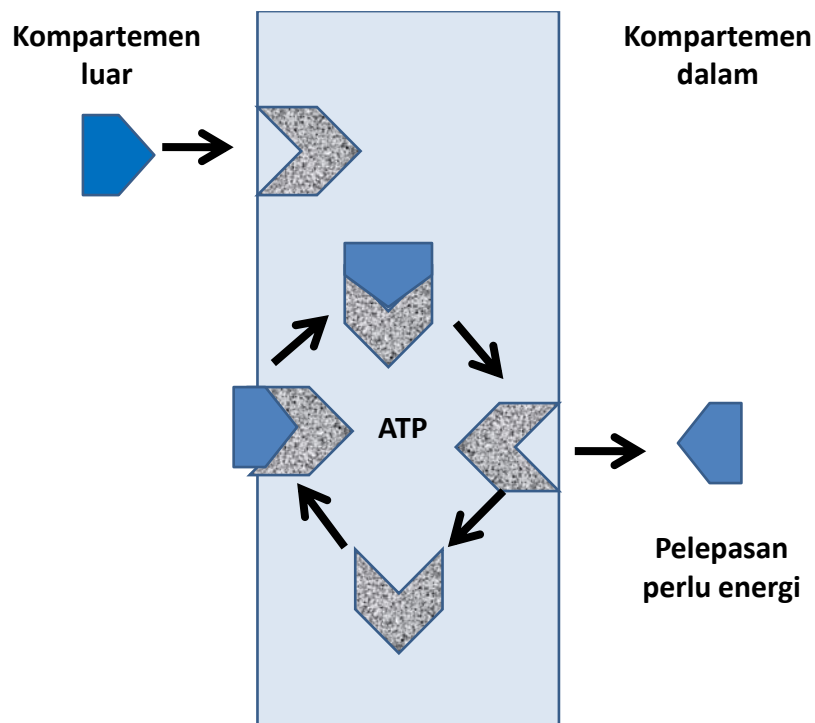
Tabel 2.1 merupakan contoh hasil perhitungan pengaruh pH medium pada konsentrasi asam lemah. Menurut hipotesis pH partisi obat asam dan basa lemah akan terionisasi dengan konsentrasi yang berbeda pada sisi membran yang berbeda, konsentrasi obat total pada tiap sisi membran berbeda dan kompartemen di mana konsentrasi obat terionisasi lebih banyak akan mengandung konsentrasi total lebih banyak.

Tabel 2.1 Konsentrasi relatif asam salisilat pada medium pH berbeda

Obat	Alam lambung (pH = 1,2)	Plasma (pH= 7,4)
RCOOH	10,000	1
RCOO-	0,0158	25100
TOTAL	10,158	25101

### Transpor aktif sub2

Transpor aktif suatu molekul merupakan proses transmembran yang terjadi dengan bantuan pembawa (karier) dan energi. Molekul karier sangat selektif dan jumlahnya terbatas, sehingga karier ini dapat menjadi jenuh, spesifik, dan kompetitif. Jika struktur obat menyerupai substrat alami yang ditranspor aktif, maka obat tersebut akan ditranspor aktif oleh karier tersebut. Obat-obat yang strukturnya mirip akan berkompetisi untuk memperebutkan karier di tempat terjadinya absorpsi. Secara hipotetik transpor yang berlangsung dengan bantuan karier.

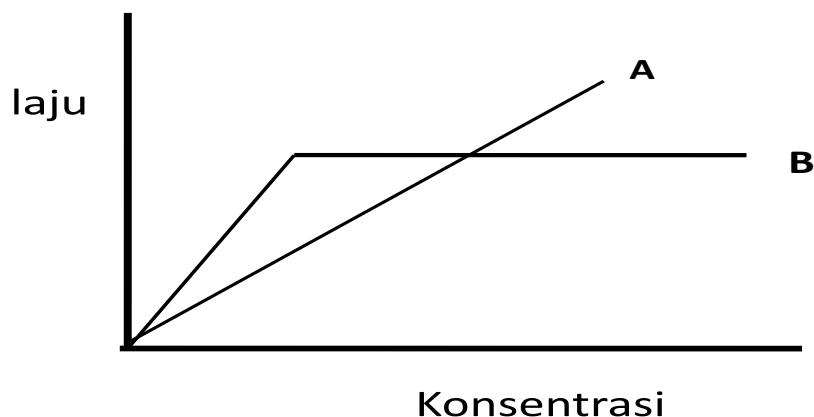


Gambar 2.11 Transpor dengan Difusi Aktif

Transpor aktif berlangsung dari bagian kompartemen satu ke kompartemen lain berlangsung dengan bantuan karier dan energi, dan tergantung pada konsentrasi sehingga hanya dapat terjadi dari yang berkonsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah dan tidak bisa dari konsentrasi rendah ke konsentrasi rendah (Gambar 2.11).

### Transpor Aktif Terfasilitasi sub2

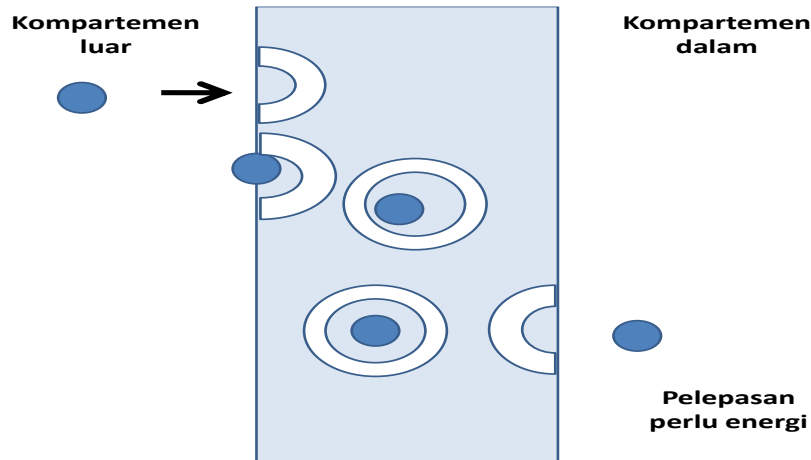
Pada transpor aktif terfasilitasi, perpindahan obat dari kompartemen luar ke kompartemen dalam memerlukan karier dan energi, tidak tergantung pada konsentrasi obat. Mekanisme transpor ini dapat berlangsung dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah dan dapat pula berlangsung dari konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi sampai konsentrasi di kompartemen luar habis. Energi yang diperlukan untuk pelepasan berasal dari hasil hidrolisis adenosin trifosfat (ATP) dengan bantuan enzim ATP-ase. Berbeda dengan difusi pasif yang berlangsung dari konsentrasi tinggi ke kompartemen yang berkonsentrasi rendah sampai terjadi keseimbangan, transpor aktif ini pada suatu saat jika sudah terjadi kejenuhan karier maka kecepatannya menjadi konstan, seperti pada Gambar 2.12.



Gambar 2.12 Perbandingan profil laju absorpsi terhadap konsentrasi pada difusi pasif (A) dan transpor aktif (B)

### **Pinositosis sub2**

Transpor obat dengan mekanisme pinositosis terjadi dengan adanya pembentukan vesikula (bintil) antara molekul obat dan molekul-molekul besar yang tidak larut. Mekanisme ini mirip dengan fagositosis bakteri oleh leukosit, seperti Gambar 2.13.

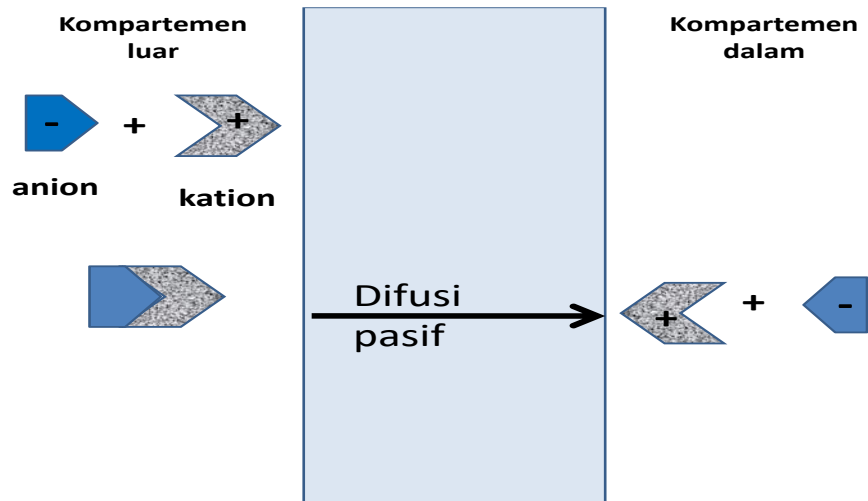


Gambar 2.13 Transpor dengan mekanisme pinositosis

### **Transpor oleh Pasangan Ion sub2**

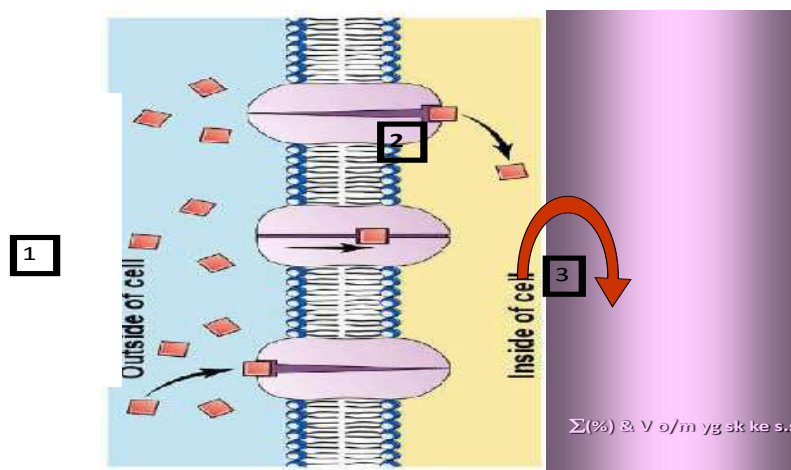
Senyawa yang mudah terionisasi pada pH fisiologis (amonium kuarterner) dapat ditranspor melalui pembentukan kompleks netral. Kompleks netral terjadi antara ion obat dengan senyawa endogen, seperti musin kemudian dilanjutkan dengan difusi pasif untuk melintasi membran (Gambar 2.14).





Gambar 2.14 Transpor dengan pembentukan kompleks antara senyawa obat dan senyawa endogen

Absorpsi obat merupakan suatu fenomena di mana memungkinkan zat aktif (obat) dari tempat pemberian melintasi membran menuju sistem peredaran darah (Gambar 2.15). Absorpsi obat terjadi secara langsung dengan mekanisme transpor membran. Ada beberapa hal yang harus diperhatikan untuk keberlangsungan transpor obat, yaitu pertama dilihat dari obat yang diberikan (struktur obat, sifat fisika kimia obat, formula sediaan, bentuk sediaan), struktur membran itu sendiri dan (kecepatan sirkulasi darah (sistem peredaran darah dan debit darah yang mengalir).



Gambar 2.15 Mekanisme absorpsi obat: (1) obat, (2) membrane, dan (3) sirkulasi darah.

Obat tidak hanya diberikan dalam bentuk zat aktif tunggal saja, tetapi biasanya diberikan dalam bentuk sediaan, seperti tablet, kapsul, sirup, larutan, emulsi, dan lain-lain. Apabila obat masuk ke sirkulasi darah, maka obat tersebut harus dilepaskan dari bentuk sediaan, dan harus dalam bentuk terlarut di tempat terjadinya absorpsi. Obat biasanya diberikan dalam bentuk sediaan, obat harus berada dalam bentuk yang sesuai agar dapat melintasi membran serta harus dalam bentuk terlarut (kelarutan atau keterlarutan) di tempat terjadinya absorpsi. Oleh karena itu, faktor bentuk sediaan, faktor formula, sifat fisiko-kimia obat sangat memengaruhi keberlangsungan absorpsi setiap obat.

Anatomi fisiologis membran di mana obat akan diabsorpsi sangat memengaruhi absorpsi obat. Sifat fisika kimia obat dan struktur biologis membran akan menentukan mekanisme proses absorpsi obat. Apakah obat tersebut diabsorpsi dengan filtrasi, difusi, transpor aktif, atau dengan mekanisme yang lainnya. Obat yang sudah dalam bentuk terlarut akan menempel (berpenetrasi) dengan dinding membran pembuluh darah, kemudian masuk ke dinding membran tersebut. Obat-obat yang memiliki koefisien partisi besar (kelarutannya lebih besar di lemak dibandingkan di air) akan berpenetrasi ke dalam lapisan nonpolar membran sel dan masuk ke dalam membran sel. Obat dari dalam membran sel harus masuk ke dalam sirkulasi darah agar dapat didistribusikan ke seluruh tubuh, oleh karena itu faktor sirkulasi darah juga memengaruhi transpor obat melewati membrane.

Sirkulasi darah juga dapat menentukan kecepatan dan jumlah obat yang masuk ke sirkulasi darah. Obat yang sudah berada di dalam membran yang bersifat nonpolar harus dapat ditarik dan masuk ke dalam sirkulasi darah yang bersifat polar. Berbeda dengan ketika obat masuk dari tempat terjadinya absorpsi yang berperan koefisien partisi, pada saat obat akan keluar dari membran dan masuk ke pembuluh darah yang berperan adalah kondisi sirkulasi darahnya. Peristiwa masuknya obat ke dalam sirkulasi darah ini dapat dibayangkan seperti aliran air di sungai, semakin deras air mengalir semakin banyak partikel atau sampah yang terbawa aliran sungai. Jadi semakin cepat aliran darah terjadi maka semakin banyak obat yang berada dalam membran masuk ke dalam sirkulasi darah.

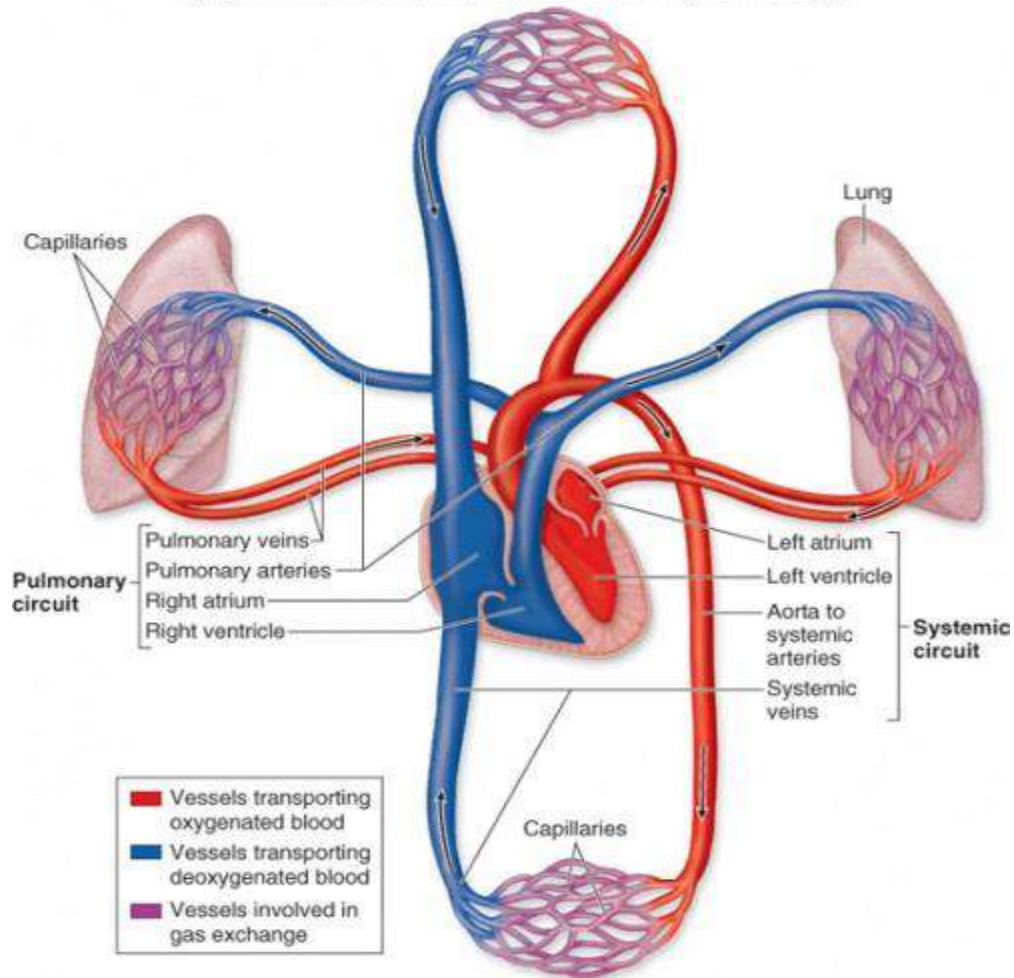
Demikianlah proses terjadinya absorpsi obat di dalam tubuh, dari penjelasan di atas dapat ditetapkan bentuk sediaan dan bagaimana cara pemberian yang sesuai. Efek obat

akan dicapai apabila obat tersebut telah masuk ke pembuluh darah kemudian obat akan memberikan efek yang diinginkan setelah mencapai reseptor. Obat yang berikatan dengan reseptorlah yang akan memberikan efek. Obat dapat mencapai reseptor melalui proses distribusi obat ke seluruh tubuh.

### **Distribusi dan Faktor yang Memengaruhi Distribusi**

Ada obat yang ditujukan untuk memberikan efek lokal dan ada juga yang ditujukan untuk mendapatkan efek sistemik. Cara pemberian obat untuk mendapatkan efek sistemik dapat diberikan secara intravaskular dan ekstrasvaskular. Obat yang diberikan secara intravaskular akan langsung didistribusikan oleh darah ke seluruh tubuh, sedangkan obat yang diberikan secara ekstrasvaskular akan melewati proses absorpsi dari tempat pemberian menuju pembuluh darah terlebih dahulu baru kemudian didistribusikan oleh darah ke seluruh tubuh.

Oleh karena obat didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah, maka perlu dipahami bagaimana sirkulasi (peredaran) darah yang ada di tempat dimana obat diabsorpsi dan kemana obat yang diabsorpsi tersebut akan didistribusikan. Secara garis besar ada dua sistem sirkulasi darah, yaitu sirkulasi sistemik (sirkulasi darah besar) dan sirkulasi pulmonal (pendek) seperti yang terlihat pada Gambar 5.16. Peredaran darah besar adalah peredaran darah yang mengalirkan darah yang kaya oksigen dari bilik (ventrikel) kiri jantung lalu diedarkan ke seluruh jaringan tubuh. Oksigen bertukar dengan karbondioksida di jaringan tubuh. Lalu darah yang kaya karbondioksida dibawa melalui vena menuju serambi kanan (atrium) jantung. Sirkulasi pulmonary adalah peredaran darah yang mengalirkan darah yang kaya oksigen dari bilik (ventrikel) kiri jantung lalu diedarkan ke seluruh jaringan tubuh. Oksigen bertukar dengan karbondioksida di jaringan tubuh. Darah yang kaya karbondioksida dibawa melalui vena menuju serambi kanan (atrium) jantung. Demikianlah sirkulasi darah dalam tubuh, oleh karena obat setelah diabsorpsi berada dalam bentuk terlarut didalam darah maka kemana darah mengalir obat tersebut akan dibawa dan didistribusikan keseluruh tubuh.



Gambar 2.16 Sirkulasi darah

Distribusi atau penyebaran obat dalam tubuh akan berlangsung setelah obat diabsorpsi dan berada di dalam pembuluh darah. Obat setelah meninggalkan pembuluh darah menurut Schanker akan terikat dengan reseptor, akseptor, atau enzim. Apabila obat terikat dengan reseptor maka akan muncul efek farmakologi, sedang jika obat terikat dengan akseptor atau depot tidak akan menimbulkan efek farmakologi. Ikatan antara obat dengan akseptor maupun reseptor bersifat reversibel, sedangkan jika obat berikatan dengan enzim sifatnya tidak reversibel dan akan menghasilkan metabolit aktif atau tidak aktif.

Zat obat yang terdistribusi di pembuluh darah perlu melintasi membran sel atau intraseluler untuk mencapai reseptor/akseptor maupun enzim. Endotel kapiler merupakan barrier pertama pada proses menuju jaringan, tetapi karena ukuran pori yang besar maka

sebagian besar zat aktif baik terionisasi atau tak terionisasi dapat melintasinya. Zat aktif akan tinggal dalam cairan interstisial sekitar sel. Proses melintasnya zat aktif melalui membran seluler atau interseluler terjadi seperti melintasi membran pada umumnya, yaitu melalui mekanisme filtrasi, transpor aktif, dan difusi pasif.

Berbagai faktor dapat memengaruhi penyebaran atau difusi zat aktif, antara lain:

1. Permeabilitas membran dan kesanggupan molekul untuk menembusnya.
2. Afinitas struktur biokimia
3. Vaskularisasi jaringan, karakter spesifik,
4. Pemberian dapat mempengaruhi difusi zat aktif.

Ikatan zat aktif dengan protein plasma akan memengaruhi distribusi zat aktif. Derajat ikatan obat dengan protein plasma ditentukan oleh afinitas obat terhadap protein, kadar obat, dan kadar protein itu sendiri.

Faktor yang berhubungan dengan distribusi antara lain:

1. perfusi darah melalui jaringan,
2. perbedaan konsentrasi,
3. pH,
4. ikatan obat dengan makromolekul,
5. koefisien partisi,
6. transpor aktif,
7. sawar,
8. ikatan obat dengan protein.

Sementara itu, faktor-faktor yang menentukan pola distribusi obat adalah pelepasan obat ke jaringan, kemampuan obat melewati membran, ikatan obat dengan protein plasma, serta ikatan obat dengan komponen jaringan lain.

Protein plasma merupakan reservoir obat. Obat yang bersifat asam akan terikat pada albumin plasma, sedang obat yang bersifat basa akan berikatan dengan asam  $\alpha_1$ -glikoprotein. Protein plasma dapat berupa albumin atau globulin. Albumin merupakan protein plasma yang paling banyak (40g/l), sedang globulin jumlahnya tidak terlalu banyak dan hanya berpengaruh pada senyawa tertentu yang mempunyai afinitas tertentu terhadap globulin. Albumin dapat terikat dengan senyawa obat yang berbentuk anion

seperti asam asetil salisilat, sulfonamida, anti vitamin K dan lain-lain, walaupun bentuk kation juga mempunyai afinitas yang tidak bisa diabaikan. Tulang dapat menjadi reservoir untuk logam berat seperti timbal (Pb) atau radium. Cairan transseluler seperti asam lambung dapat menjadi reservoir bagi obat basa lemah sebagai akibat perbedaan yang besar antara pH darah dan cairan lambung. Saluran cerna juga dapat berfungsi sebagai reservoir untuk obat oral yang diabsorpsi sangat lambat.

Ikatan obat dengan protein plasma tidak kuat, dapat berupa ikatan elektrostatis untuk molekul terionisasi, ikatan hidrogen atau ikatan Van der Waals untuk molekul tak terionisasi. Komplek zat aktif dengan protein tidak dapat melewati membran, hanya obat bebas yang dapat berdifusi. Obat bebas dapat berdifusi sampai terjadi keseimbangan dengan bentuk bebas dalam semua cairan selular atau ekstraselular (Gambar 2.17).



Gambar 2.17 Pengaruh Ikatan Protein Plasma terhadap Difusi Obat

Obat terakumulasi dalam sel jaringan setelah terjadi absorpsi dengan mekanisme transpor aktif, lebih sering karena ikatannya dengan komponen intrasel, seperti protein, fosfolipid, atau nukleoprotein. Jaringan lemak dapat berlaku sebagai reservoir untuk obat yang larut dalam lemak. Kecepatan distribusi obat ke jaringan dibatasi oleh: kecepatan perfusi atau kecepatan difusi dan sebanding dengan kecepatan absorpsi obatnya. Sebagai contoh kecepatan perfusi ke paru-paru 10 ml/menit ml paru dan ke otot 0,025 ml/menit ml otot.

Ikatan antara obat dan depot (jaringan) bersifat reversibel. Pelepasan bentuk obat dapat memperpanjang efek obat atau efek lanjutan yang tidak diinginkan. Jaringan berlemak merupakan tempat depot yang penting pada setiap individu. Senyawa obat atau

senyawa lain yang memiliki koefisien partisi yang tinggi atau sangat larut lemak paling mudah membentuk depot.

Selain dapat berdifusi, obat bebas juga dapat berikatan dengan reseptor, dan hanya obat bebaslah yang dapat berikatan dengan reseptor serta memberikan efek farmakologi. Hanya obat dalam bentuk bebas pula yang akan dimetabolisme menghasilkan metabolit yang kemudian akan diekskresi. Obat yang diekskresi dapat berupa metabolit, dapat juga berupa obat bebas. Oleh karena itu, efek farmakologi obat sangat tergantung pada jumlah obat bebas di dalam plasma, sehingga efektivitas suatu obat merupakan fungsi dari kadar obat dalam plasma.

Berdasarkan penyebarannya, distribusi obat dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu **fase I** dan **fase II**. Fase I berlangsung segera setelah proses absorpsi berlangsung yang terjadi pada organ yang perfusinya sangat baik, yaitu jantung, hati, ginjal, dan otak. Fase II mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik fase I, seperti otot, visera, kulit, dan jaringan lemak. Distribusi ini mencapai keseimbangan setelah waktu yang lebih lama, difusi ke ruang interstisial jaringan terjadi cepat karena kanal atau pori antarsel endotel kapiler mampu dilewati oleh semua molekul obat bebas kecuali otak. Obat-obat yang larut dalam lemak akan melintasi membran sel dan terdistribusi ke dalam sel, sedang yang larut dalam air distribusinya terbatas ke cairan ekstra sel.

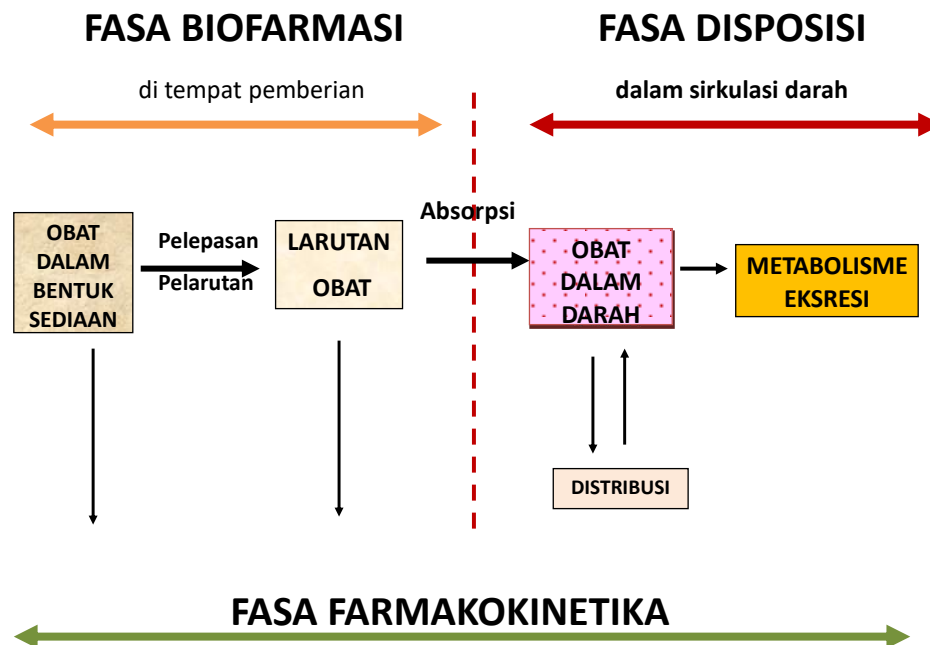
Distribusi obat dari sirkulasi ke sistem saraf pusat (SSP) sulit terjadi sebab obat harus melintasi sawar khusus, yaitu sawar darah-otak. Endotel kapiler otak tidak memiliki celah antarsel, vesikel pinositotik, tetapi memiliki *tight junction* (taut cekat), sel ganglia mengelilingi kapiler otak. Untuk mencapai cairan interstisial jaringan otak, obat hanya ditentukan oleh kelarutan bentuk non-ion dalam lemak karena harus melintasi endotel kapiler dan membran sel glia perikapiler. Obat-obat yang keseluruhannya atau sebagian dalam bentuk ion (amonium kuarternar atau penisilin) dalam keadaan normal dari darah tidak dapat masuk ke dalam otak. Distribusi obat oral dari seorang ibu ke sirkulasi janin mencapai keseimbangan dalam waktu 40 menit. Sawar uri yang memisahkan darah ibu dan darah janin terdiri dari epitel vili dan sel endotel kapiler janin.

Retribusi obat dari tempat kerjanya ke jaringan lain merupakan salah satu faktor yang dapat menurunkan atau menghentikan kerja obat. Kadar obat dalam plasma menurun

akibat adanya difusi ke jaringan lain dan antara lain ke tempat terjadinya metabolisme dan atau ekskresi.

### Metabolisme, dan Faktor yang Memengaruhinya sub1

Obat setelah diberikan akan mengalami fase farmakokinetik, meliputi fase biofarmasi dan fase disposisi. **Fase biofarmasi** meliputi proses liberasi, proses disolusi (pelarutan), dan proses absorpsi. Obat setelah masuk ke dalam sirkulasi darah akan mengalami fase disposisi atau fase penurunan kadar obat dalam darah. Fase disposisi yang dialami obat dalam darah meliputi proses distribusi, proses metabolisme atau biotransformasi dan proses ekskresi (Gambar 2.18).

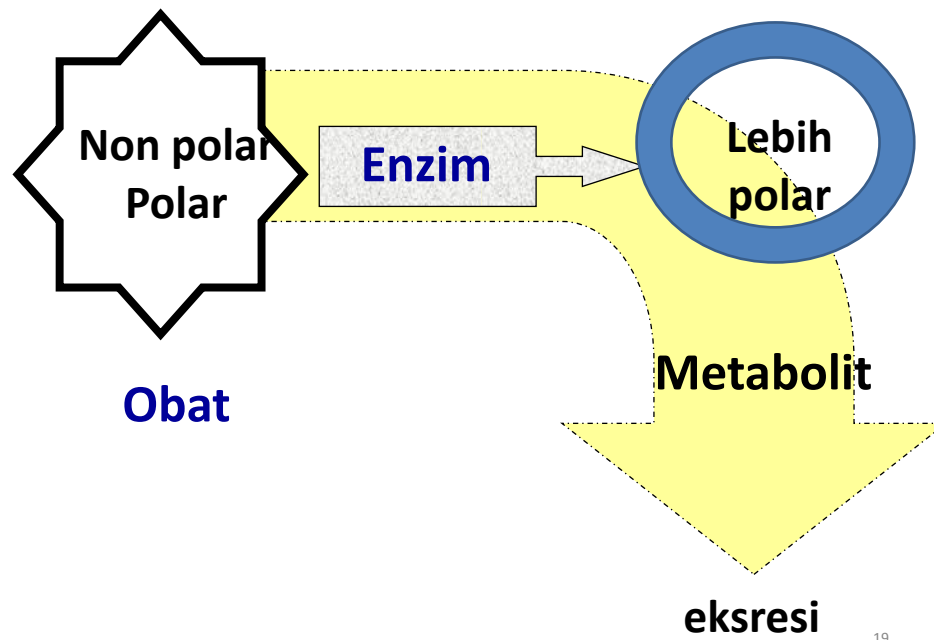


Gambar 2.18 Skema Nasib Obat dalam Tubuh

Metabolisme atau biotransformasi obat adalah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi di dalam tubuh dengan bantuan enzim (Gambar 2.19). Senyawa obat akan diubah menjadi senyawa yang lebih polar sehingga kurang larut dalam lemak dan lebih mudah larut dalam air yang akibatnya akan lebih mudah untuk diekskresi melalui ginjal. Obat-obat yang tadinya tidak larut atau sedikit larut dalam air kelarutannya dalam



air akan meningkat dan akibatnya senyawa tersebut lebih mudah untuk diekskresi ginjal. Obat yang mengalami proses metabolisme akan menghasilkan metabolit dan metabolit ini ada yang bersifat kurang aktif, lebih aktif, dan ada juga yang menjadi toksik atau lebih toksik. Ada obat yang dirancang sedemikian rupa sehingga obat tersebut baru aktif setelah diaktifkan atau dimetabolisme oleh enzim. Obat seperti ini namanya *prodrug* (calon obat). Metabolit aktif ini akan mengalami proses metabolisme lebih lanjut dan atau diekskresi sehingga kerjanya berakhir.



19

Gambar 2.19 Skema metabolisme obat

Reaksi biokimia dapat dikelompokkan menjadi dua fase, yaitu fase I dan II. Fase I atau dikenal dengan istilah fase fungsionalisasi meliputi reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Reaksi biokimia fase I akan mengubah senyawa obat menjadi lebih polar yang bersifat tidak aktif, kurang aktif, atau lebih aktif dari bentuk asalnya. Fase II atau dikenal dengan istilah fase sintesis atau fase konjugasi meliputi reaksi konjugasi antara obat atau metabolit dengan senyawa endogen. Senyawa endogen yang berperan pada fase ini contohnya asam glukoronat, sulfat, asetat, atau asam amino. Hasil reaksi konjugasi adalah senyawa yang lebih polar dari senyawa sebelumnya sehingga lebih mudah untuk diekskresi.

Ada obat yang hanya mengalami fase I saja (bisa satu atau beberapa macam reaksi), ada juga yang hanya mengalami fase II saja tetapi ada juga yang mengalami fase I dan fase II. Kebanyakan obat mengalami metabolisme melalui beberapa reaksi secara sekaligus atau secara berurutan menjadi metabolit yang polar untuk bisa diekskresi. Enzim yang berperan pada proses metabolisme berdasarkan letaknya dalam sel ada dua, yaitu enzim mikrosom dan enzim nonmikrosom. Kedua macam enzim ini ditemukan pada sel hati dan pada sel jaringan lain seperti ginjal, paru-paru, epitel saluran cerna dan plasma. Enzim mikrosom terdapat pada retikulum endoplasma halus yang pada isolasi *in vitro* menghasilkan mikrosom. Enzim nonmikrosom juga ditemukan di lumen saluran cerna yang dihasilkan oleh flora usus.

Sebagian besar metabolisme obat, asam lemak, hormon steroid, dan bilirubin dikatalis oleh enzim mikrosom hati. Oleh karena itu, senyawa tersebut harus larut di dalam lemak untuk dapat masuk ke dalam retikulum endoplasma dan berikatan dengan enzim mikrosom. Enzim mikrosom mengatalis reaksi konjugasi glukuronid, sebagian besar reaksi oksidasi obat serta reaksi reduksi dan hidrolisis. Enzim nonmikrosom mengatalis reaksi beberapa reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan reaksi konjugasi lainnya.

Sistem enzim mikrosom pada reaksi oksidasi disebut oksigenase fungsi campur (*mixed-function oxidase* = MFO) atau monooksigenase dengan komponen utama sitokrom P450. Reaksi yang dikatalis enzim ini adalah N- dan O-dealkilasi, hidroksilasi cincin aromatik dan rantai sampingnya deaminasi amin primer dan sekunder serta desulfurasi. Metabolit utama obat yang memiliki gugus fenol alkohol atau asam karboksilat adalah glukuronid. Reaksi glukuronidasi dikatalis oleh beberapa jenis enzim glukuronil-transferase. Metabolit yang dihasilkan biasanya tidak aktif dan cepat diekskresi melalui ginjal dan empedu secara sekresi aktif. Enzim  $\beta$ -glukuronidase yang dihasilkan oleh flora usus dapat menghidrolisis glukuronid yang dihasilkan oleh empedu dan obat yang dihasilkan dapat diserap kembali. Sirkulasi entero hepatic ini akan memperpanjang kerja obat.

Enzim mikrosom dapat dirangsang maupun dihambat aktivitasnya oleh zat kimia tertentu termasuk yang ada di lingkungannya. zat ini menginduksi sintesis enzim tanpa

perlu menjadi substratnya. Ada dua kelompok yang dapat menginduksi, yaitu kelompok yang menyerupai fenobarbital yang dapat meningkatkan metabolisme banyak obat dan kelompok hidrokarbon polisiklik yang dapat meningkatkan metabolisme hanya beberapa obat saja.

Penghambatan sitokrom P450 dapat disebabkan oleh simetidin dan etanol. Berbeda dengan penghambatan yang langsung terjadi, induksi enzim membutuhkan waktu yang lebih lama, mulai dari beberapa hari sampai beberapa minggu untuk terkumpulnya jumlah zat penginduksi cukup banyak. Hilangnya efek induksi juga cukup lama setelah pajanan induksi dihentikan. Ada beberapa obat yang bersifat autoinduktif merangsang metabolismenya sendiri sehingga menimbulkan toleransi yang memerlukan dosis yang lebih besar untuk mencapai efek obat yang sama. Peristiwa ini terjadi pada saat pemberian obat bersamaan dengan pemberian penginduksi enzim metabolismenya. Sebagai contoh pada pemberian warfarin bersamaan dengan fenobarbital memerlukan dosis warfarin yang lebih besar untuk mendapatkan efek antikoagulan yang diinginkan dari warfarin, jika pemberian fenobarbital dihentikan maka dosis warfarin harus diturunkan kembali untuk menghindari terjadinya perdarahan yang hebat.

Pada keadaan normal, metabolit yang sangat reaktif dan cepat menjadi stabil dihasilkan dari reaksi oksidasi obat-obat dengan bantuan enzim sitokrom P450. Jika enzim yang diinduksi atau kadar obatnya besar sekali, maka metabolit antara yang terbentuk juga akan banyak sekali karena inaktivasinya tidak cukup cepat sehingga komponen sel yang sempat berinteraksi dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

Enzim nonmikrosom mengatalis reaksi konjugasi dengan asam asetat, glisin, glutation, asam sulfat, asam fosfat, dan gugus metil. Senyawa ini juga mengatalis reaksi oksidasi, reduksi dan hidrolisis. Reaksi hidrolisis dikatalis oleh enzim esterase nonspesifik di hati, plasma, saluran cerna, dan tempat lain. Reaksi oksidasi terjadi di mitokondria dan plasma sel hati serta jaringan lain dan dikatalis oleh enzim alkohol dan aldehid dehidrogenase, xantinoksidase, tirosin hidroksilase, dan monoamin oksidase. Reaksi reduksi mikrosomal dan nonmikrosomal terjadi di hati dan jaringan lain untuk senyawa azo dan nitro (kloramfenikol), reaksi ini sering dikatalis oleh flora usus dalam lingkungan usus anaerob.

Aktivitas enzim mikrosom maupun nonmikrosom ditentukan oleh faktor genetik, kecepatan metabolisme setiap individu bervariasi dapat sampai 6 kali lipat atau lebih. Beberapa enzim memperlihatkan polimorfisme genetik (ada dua kelompok utama dalam populasi). Distribusi populasi berdasarkan perbedaan aktivitas enzim ini disebut distribusi bimodal, yaitu yang tinggi (cepat) dan rendah (lambat).

Metabolisme obat di hati terganggu bila terjadi kerusakan parenkim hati dengan adanya zat hepatotoksik atau pada sirosis hepatis. Penurunan aliran darah hepar oleh obat, gangguan kardiovaskular, atau latihan fisik berat akan mengurangi metabolisme obat tertentu di hati. Aktivitas enzim metabolisme mikrosom dan nonmikrosom rendah pada neonatus terutama bayi prematur. Fungsi ekskresi dan sawar darah otak yang belum sempurna, kelompok umur ini sangat peka terhadap efek toksik obat tertentu. Kurangnya aktivitas glukuronidase pada neonatus mendasari terjadinya hiperbilirubinemia dengan risiko kernikterus, keracunan kloramfenikol atau analgesik opioid tertentu.

Faktor yang memengaruhi metabolisme obat adalah faktor genetik, faktor fisiologis, faktor farmakodinamik serta faktor lingkungan. Faktor fisiologis mencakup umur, hormon, kehamilan, flora usus, penyakit, dan gizi; faktor farmakodinamik meliputi dosis, efek, waktu pemberian, distribusi; faktor genetik; serta faktor lingkungan seperti adanya kompetisi dengan obat lain atau adanya makanan, dan lain-lain.

Secara garis besar, ada empat faktor yang memengaruhi aktivitas obat, yaitu faktor fisiologis, faktor individu, faktor patologi, dan faktor lingkungan. Jumlah obat yang mencapai reseptor spesifik atau enzim untuk terjadinya metabolisme sangat dipengaruhi oleh dosis yang diberikan serta berbagai faktor yang memengaruhi fase farmakokinetik.

### **Ekskresi dan Faktor yang Memengaruhi Eksresi**

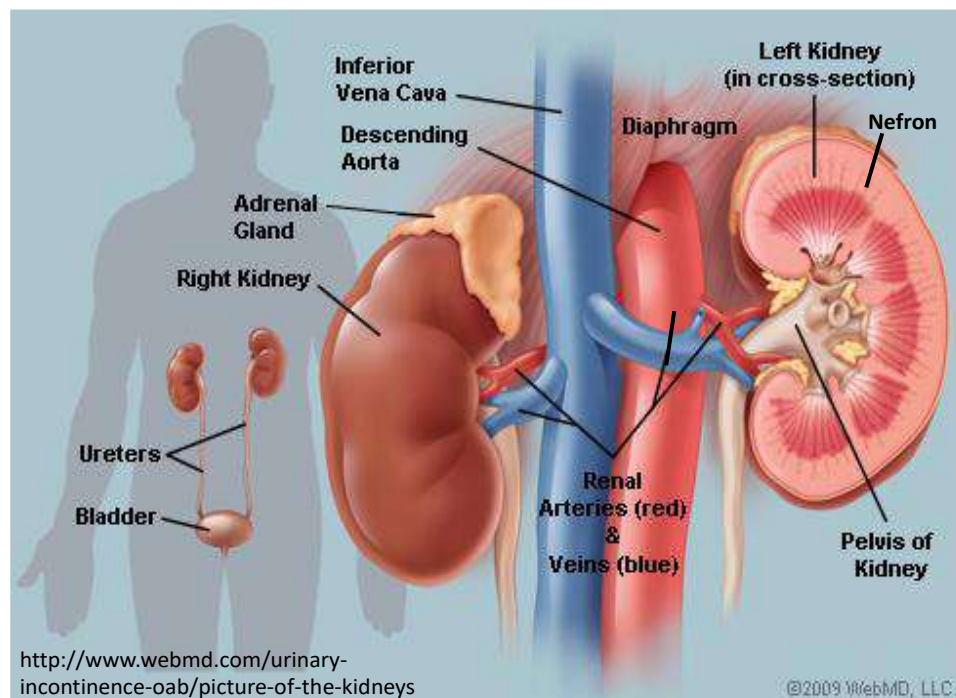
Eliminasi atau peniadaan obat merupakan proses peniadaan obat dari dalam tubuh. Proses eliminasi tergantung pada penyebaran senyawa yang dipengaruhi oleh cara pemberian dan fenomena penyerapan seperti bentuk bebas, adanya ikatan dengan protein plasma dan adanya fiksasi pada tempat penimbunan (jaringan lemak). Obat yang dieliminasi adalah obat dalam bentuk bebas (tidak terikat), semakin banyak jumlah obat yang terikat, baik dengan protein plasma atau dengan jaringan lemak maka semakin lambat peniadaan total obat tersebut. Pada umumnya, molekul-molekul obat yang bersifat polar akan lebih mudah

dieliminasi, senyawa yang larut lemak akan diubah terlebih dahulu menjadi senyawa yang kurang larut dalam lemak atau lebih polar (lebih larut dalam air) sehingga lebih mudah untuk dieliminasi. Metabolit yang kurang larut lemak ini akan lebih mudah dikeluarkan melalui ginjal.

Obat diekskresi (dikeluarkan) dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi dalam bentuk hasil metabolisme atau dalam bentuk asalnya. Obat atau metabolit yang polar (larut air) akan diekskresi lebih cepat dibandingkan nonpolar (larut lemak). Ekskresi dilakukan melalui ginjal, paru-paru, hati, usus melalui empedu (feses) keringat, air mata, liur, air mata, air susu, dan rambut.

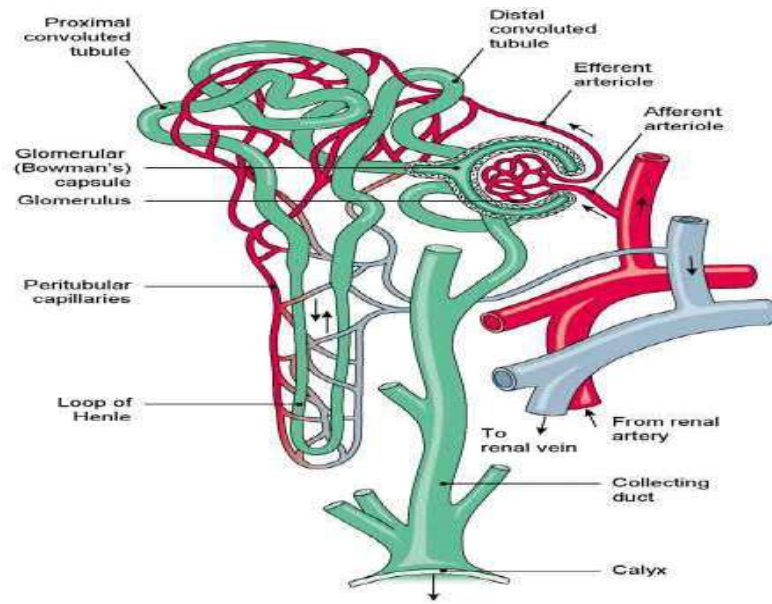
### Eliminasi melalui Urine

Ginjal merupakan organ utama untuk ekskresi obat dan ekskresi urine. Anatomi ginjal dapat dilihat pada Gambar 2.20, bagian glomerulus terletak pada daerah perifer dalam korteks. Glomerulus terbentuk dari kapsul Bowman dan tubuli nefron yang melekok, terdiri atas jaringan kapiler arterial.



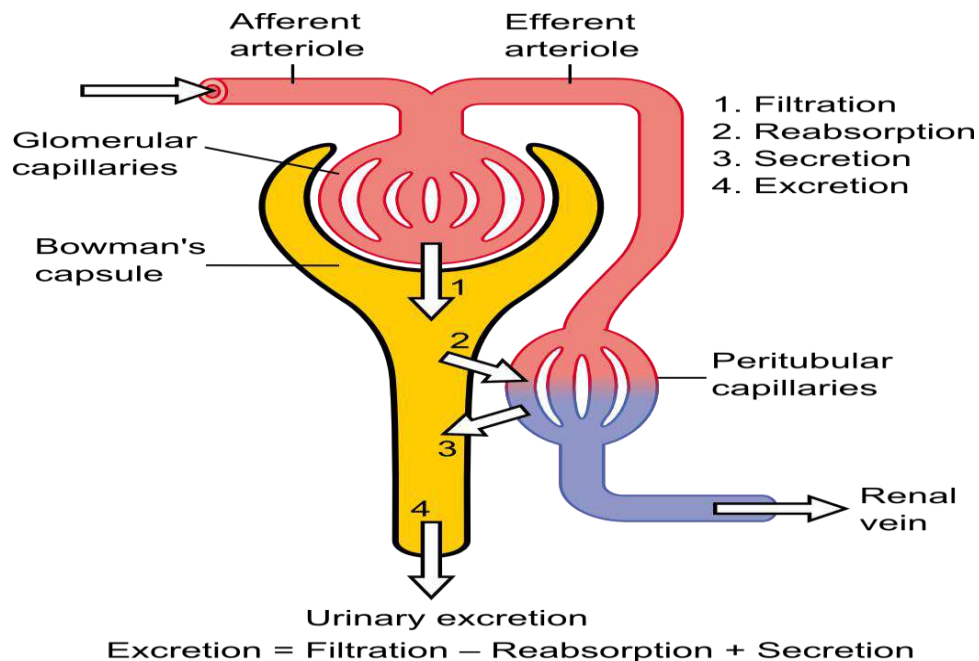
Gambar 2.20 Anatomi ginjal

Setiap ginjal mengandung sekitar satu juta nefron dan setiap nefron merupakan tubulus yang panjang dengan epitelmonoselular dan terdiri atas dua bagian dengan fungsi berbeda, yaitu bagian glomerulus dan bagian tubulus. Ekskresi melalui ginjal berlangsung dengan tiga cara, yaitu filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal, dan reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal (Gambar 2.21).



<http://anatomy-bodychart.us/anatomy-of-kidney/>

Gambar 2.21 Nefron



<https://en.wikipedia.org/wiki/Kidney>

Gambar 2.22 Skema nefron

Gambar 2.22 merupakan suatu skema dari nefron untuk memudahkan dalam memahami fungsi ginjal. Ginjal memiliki perfusi yang sangat besar, yaitu 20% dari debit jantung atau lebih kurang satu liter darah setiap menit di dalam arteri renalis. Pada setiap nefron ada dua anyaman kapiler glomerulus yang terdiri atas pembuluh darah arteri dan darah arteri kapiler yang dialirkan menuju jaringan tubular arteri renalis. Darah vena dialirkan melalui vena renalis, lalu kembali ke sirkulasi umum (vena kava inferior).

Filtrasi glomerulus merupakan fenomena pasif yang erat hubungannya dengan parameter kardiovaskular, terutama tentang debit dan tekanan arteri. Semua pengurangan aktivitas jantung akan mengurangi debit jantung dan debit ginjal, sedangkan semua pengurangan tekanan arteri akan menurunkan tekanan perfusi dalam arteri renalis dan menurunkan jumlah filtrat, hingga terjadi diuresis. Filtrasi glomerulus sangat efektif karena jumlah dan besarnya pori-pori endotelium glomerulus. Glomerulus dapat menyaring sampai  $\frac{1}{5}$  volume plasma yang melewati lumen kapsul, volume ultrafiltrat glomerulus mencapai 120–130 ml setiap menit. Ukuran pori-pori yang besar dapat meloloskan sejumlah partikel dalam plasma,

kecuali molekul besar dengan bobot molekul di atas 68 000. Proses ultrafiltrasi terjadi secara difusi karena ultrafiltrat protein plasma komposisinya sama dengan plasma. Demikian juga yang terjadi pada ultrafiltrasi pada hampir semua obat. Beberapa obat dengan bobot molekul besar seperti dekstran, polivinilpirolidon, dan lain-lain tidak dapat berdifusi melalui membran glomerulus, molekul tersebut tinggal di dalam lumen vaskular dan digunakan untuk ekspansi vaskular.

Laju ultrafiltrasi glomerulus (GFR) 180 liter per 24 jam dan jumlah ultrafiltratnya berbeda secara bermakna dibandingkan dengan urine (1,5 liter per 24 jam). Apabila molekul yang tersaring tubulus renalis tidak mengalami perubahan, maka jumlah obat yang keluar dari tubuh dalam satu menit dalam urine sama dengan konsentrasi obat dalam urine (U) dikalikan dengan volume urine (V) adalah sama dengan jumlah obat dalam plasma (P) yang melewati per menit dalam volume ultrafiltrat glomerulus (F).

$$\text{Jumlah obat yang keluar dari tubuh} = U \times V = P \times F$$

Jumlah plasma yang dibersihkan dari obat permenit sama dengan volume ultrafiltrat, dikenal dengan istilah kliren (Cl). Kliren adalah suatu ukuran eliminasi obat dari tubuh tanpa mempermasalahkan mekanisme prosesnya.

$$\text{Kliren} = \frac{\text{Laju Eksresi}}{\text{Konsentrasi Plasma}} = \frac{\mu/\text{menit}}{\text{ug/ml}} = \text{ml/menit}$$

$$Cl = \frac{dDu/dt}{Cp}$$

laju eliminasi obat =  $dDu/dt$  , tetapan laju eliminasi = K,  $Vd$  = volume distribusi.

$$(dDu/dt) = Cp K Vd$$

Jadi,

$$Cl = K Vd$$

Ekskresi ginjal merupakan rute terbesar eliminasi untuk beberapa obat. Obat-obat yang larut dalam air, mempunyai bobot molekul rendah ( $BM \leq 300$ ) lambat dimetabolisme hati dan akan dieliminasi melalui ekskresi ginjal. Filtrasi



glomerulus merupakan suatu proses tidak langsung yang terjadi untuk sebagian besar molekul kecil ( $BM < 500$ ), meliputi obat-obat yang tidak terdisosiasi (tak terionisasi) dan terdisosiasi (terionisasi). Obat yang terikat protein plasma BM-nya besar sehingga tidak dapat difiltrasi oleh glomerulus.

Laju filtrasi glomerulus (GFR) diukur menggunakan obat yang dieliminasi hanya dengan filtrasi (tidak direabsorpsi dan tidak disekresi), seperti inulin dan kreatinin. Jadi kliren inulin sama dengan laju filtrasi glomerulus sama dengan 125–130 ml/menit. Filtrasi glomerulus obat berbanding lurus dengan konsentrasi obat bebas dalam plasma, jadi jika konsentrasi obat bebas naik, maka laju filtrasi glomerulus obat juga akan naik.

Sekresi aktif lewat ginjal merupakan transpor aktif berupa suatu sistem yang dibantu oleh karier (pembawa) yang memerlukan energi karena obat diangkut melawan gradien konsentrasi. Laju sekresi tubular aktif tergantung pada aliran plasma ginjal. Obat umum yang digunakan untuk tes tubular aktif adalah p-aminohipurat (PAH) dan iodopiraset (Diodras). Kedua senyawa ini difiltrasi oleh glomerulus dan disekresi oleh tubular. Sekresi aktif obat ini sangat cepat dan praktis semua obat yang dibawa ke ginjal dieliminasi dalam satu jalur. Oleh karena itu, kliren untuk obat-obat ini mencerminkan aliran plasma ginjal efektif (ERPF). Aliran plasma ginjal efektif bervariasi dari 425 sampai 650 ml/menit. Ikatan protein-obat reversibel, jadi obat terikat dan obat bebas disekresi aktif selama melewati ginjal pertama kali. Beberapa penisilin secara ekstrem terikat protein, tetapi waktu paruh eliminasinya pendek sehubungan eliminasi yang cepat oleh sekresi aktif.

Reabsorpsi tubular terjadi setelah obat difiltrasi melalui glomerulus dan dapat aktif atau pasif. Jika suatu obat direabsorpsi sempurna seperti glukosa, maka kliren obat mendekati nol. Untuk obat-obat yang direabsorpsi sebagian klirennya menjadi lebih kecil dari pada GFR 125–130 ml/menit. Obat-obat yang tak terionisasi dengan mudah direabsorpsi di tubulus ginjal dan kembali ke dalam tubuh. Reabsorpsi asam atau basa lemah dipengaruhi oleh pH urine dan pKa obatnya. PH urine normal dapat berubah-ubah dari 4,5 sampai 8 tergantung pada diet, patologi, dan masukan obat, sedang pKa obat tetap. Diet sayuran atau diet

karbohidrat akan mengakibatkan pH urine menjadi lebih tinggi, sedang diet kaya protein mengakibatkan pH urine yang rendah.

**Tabel 2.1** Pengaruh pH Urine dan pKa pada Ionisasi Obat

pH Urin	Persentase obat terionisasi	
	pKa = 3	pKa =5
7,4	100,00	99,60
5,0	99,00	50,00
4,0	91,00	9,10
3,0	50,00	0,99

Prosentasi obat asam lemah yang terionisasi sehubungan dengan pengaturan pH dapat dihitung menggunakan persamaan Henderson-Haselbach:

$$pH = pKa + \log \frac{[terion]}{[tak terion]}$$

Perbandingan distribusi asam lemah antara urine dan plasma dapat dihitung menggunakan rumus ini:

$$U = 1 + 10^{(pH \text{ urine} - pKa)}$$

$$P = 1 + 10^{(pH \text{ urine} - pKa)}$$

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{(PH \text{ urine} - PKa)}}{1 + 10^{(PH \text{ plasma} - PKa)}}$$

Perbandingan distribusi basa lemah antara urine dan plasma dapat menggunakan rumus di bawah ini.

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{(pKa - PH \text{ urine})}}{1 + 10^{(pKa - PH \text{ plasma})}}$$

Klirens ginjal dapat diukur tanpa memperhatikan mekanisme fisiologis dalam prosesnya. Klirens ginjal dapat dianggap sebagai rasio jumlah filtrasi glomerulus, laju sekresi aktif dan laju reabsorpsi dibagi dengan konsentrasi obat dalam plasma.

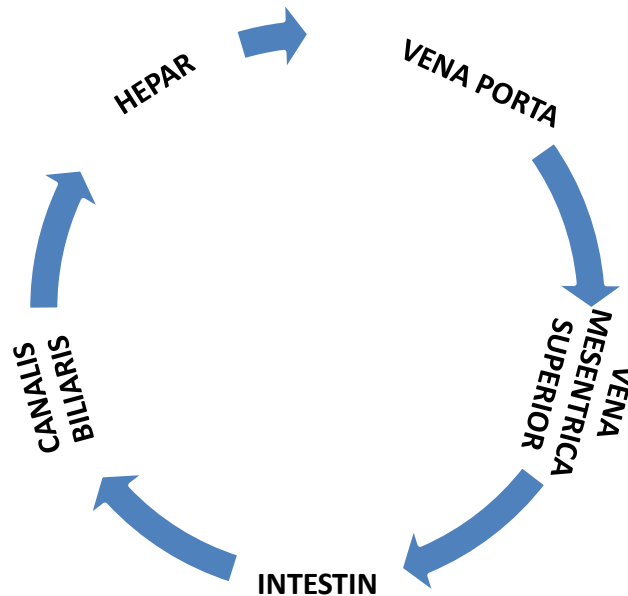
$$Cl_r = \frac{\text{Laju Filtrasi} + \text{Laju Sekresi} + \text{Laju Reabsorpsi}}{C_p}$$

Tabel 2.2 Perbandingan Klirens Obat dengan Klirens Inulin

Rasio Klirens obat dab	Mekanisme ekskresi yang mungkin terjadi pada ginjal
Cl obat/Cl inulin < 1	Obat direabsorpsi sebagian
Cl obat/Cl inulin = 1	Obat hanya difiltrasi
Cl obat/Cl inulin > 1	Obat disekresi aktif

### Eliminasi Lewat Empedu

Zat aktif atau metabolitnya dengan adanya cairan empedu di dalam duodenum dapat dikeluarkan melalui pembentukan garam atau zat aktif diserap kembali di usus jika sifat fisika-kimianya dapat melewati sawar usus dan masuk ke dalam sirkulasi (siklus enterohepatik). Fenomena ini menyebabkan obat lebih lama di dalam tubuh dan pengeluaran secara definitif baru terjadi melalui ginjal (Gambar 2.22).



Gambar 2.23 Siklus Enterohepatik

Aliran darah dari hati menuju kanalikuli biliaris serta zat aktif dan atau metabolitnya yang terbentuk di dalam hati mengikuti hukum perlintasan membran. Difusi pasif molekul tergantung pada ukurannya, sifat fisikokimia, dan gradien konsentrasi. Mekanisme transpor aktif berperan penting pada eliminasi obat terutama metabolit yang lebih polar dari senyawa asalnya.

### **Eliminasi Lewat Paru-Paru**

Sistem pernapasan berperan untuk pengeluaran senyawa yang berbentuk gas atau zat yang mudah menguap pada suhu tubuh. Perbedaan tekanan atau gradien tekanan parsial *kapiler-alveolar* yang positif dapat mendorong terjadinya difusi pasif sehingga terjadi pengeluaran gas. Intensitas pertukaran melalui membran berhubungan erat dengan fenomena ventilasi yang menjamin pembaruan udara alveoli dan aliran darah di paru. Secara umum pada proses difusi akan terjadi keseimbangan antara tekanan parsial udara di dalam alveoli dan darah kapiler paru.

### **Eliminasi lewat feses**

Zat aktif atau metabolit yang dieliminasi melalui empedu tidak mengalami siklus entero-hepatik. Dalam feses terdapat pula senyawa yang disekresi oleh getah saluran cerna, seperti sekresi ludah atau saliva, molekul-molekul yang dikeluarkan saluran cerna tidak diserap kembali oleh mukosa usus. Obat-obat tertentu dapat digunakan untuk efek terapi lokal pada sistem pencernaan, seperti sulfaguanidin, bismuth, dan sebagainya.

### **Eliminasi lainnya**

Bentuk lain dari eliminasi meliputi eliminasi melalui air susu ibu (ASI), air ludah (saliva), keringat, air mata, dan rambut dapat dalam bentuk metabolit atau dalam bentuk senyawa induknya.

## **Rangkuman**

1. Membran biologis atau biomembran menurut model mosaik cair tersusun oleh protein yang terapung di atas dua lapisan lemak cair. Lipid dalam membran plasma berupa fosfolipid seperti *phosphatidyl ethanolamine* dan kolesterol. Fosfolipid bersifat amfipilik dengan rantai hidrokarbon bersifat hidrofob. Kedua permukaan membran plasma berhubungan dengan larutan air, fosfolipid mengakomodasi ini dengan pembentukan bilayer fosfolipid dengan rantai ekor hidrofobik di permukaan lain. Bagian besar lipid dan bagian protein dapat berpindah secara acak dalam bidang membrannya, tetapi jarang terjadi suatu molekul bertukar tempat secara melintang melintasi membran. Berdasar struktur penyusunnya, membran sel bersifat semi permeabel atau selektif permeabel yang berfungsi mengatur masuk dan keluarnya zat dari sel.
2. Absorpsi obat adalah peristiwa masuknya molekul obat ke dalam pembuluh darah melewati membran pembuluh darah. Absorpsi dapat berlangsung dengan cara filtrasi, difusi pasif, difusi terfasilitasi, transpor aktif, transpor aktif terfasilitasi, pinositosis, dan pembentukan kompleks netral (transpor pasangan ion).

3. Absorpsi dipengaruhi oleh tiga faktor besar, yaitu faktor obat, membrane, dan sirkulasi darah. Faktor obat meliputi sifat fisika-kimia obat dan bahan tambahan, bentuk sediaan, formula, dan metode pembuatan sediaan obat. Faktor membran biologis yang dilewati obat, mencakup mekanisme transpor obat mana yang sesuai dengan karakteristik membran, lingkungan di mana obat tersebut akan diabsorpsi dan obatnya sendiri. Kondisi kecepatan sirkulasi darah ditempat absorpsi sangat memengaruhi jumlah dan kecepatan obat yang masuk ke sirkulasi darah.
4. Distribusi obat merupakan transfer senyawa obat secara reversible dari tempat satu ke tempat lain di dalam tubuh. Distribusi obat fase I meliputi jantung, hati, ginjal, dan otak, sedangkan fase II meliputi otot, visera, kulit, dan jaringan lemak.
5. Distribusi obat tergantung dari jumlah obat bebas dalam darah, kualitas, dan kuantitas tempat yang didistribusi serta afinitas obat dan tempat distribusi obat (protein plasma, lemak, dan depot). Faktor yang berhubungan dengan distribusi mencakup perfusi darah melalui jaringan, perbedaan konsentrasi obat di satu tempat dan di tempat lain dalam tubuh, pH di mana obat tersebut berada, ikatan obat dengan makromolekul, koefisien partisi obat, mekanisme transpor aktif, sawar dan ikatan obat, serta ikatan obat dengan protein.
6. Metabolisme atau biotransformasi obat adalah proses perubahan struktur kimia obat menjadi senyawa yang lebih polar yang terjadi di dalam tubuh dengan bantuan enzim agar bisa dieksresi. Metabolisme dalam tubuh ada dua, yaitu metabolisme fase I atau fase fungsionalisasi dan fase II atau fase sintesis atau fase konjugasi. Metabolisme fase I meliputi reaksi oksidasi, reduksi dan hidrolisis, sedang reaksi fase II mencakup reaksi sintesis atau konjugasi obat atau metabolit dengan substrat endogen.
7. Faktor yang memengaruhi metabolisme obat adalah faktor genetik, faktor fisiologis, faktor farmakodinamik serta faktor lingkungan.
8. Faktor-faktor yang memengaruhi aktivitas obat meliputi faktor fisiologis, faktor individu, faktor patologi dan faktor lingkungan. Faktor fisiologis mencakup perbedaan spesies, faktor individu (umur, jenis kelamin, morfotipe, kelainan genetik, kehamilan keadaan gizi, dan ritme biologi). Faktor patologis mencakup faktor yang penyulit dan penurunan efek obat serta faktor peningkatan efek obat. Faktor

- lingkungan mencakup makanan dan diet, toksikomania (kecanduan), cemaran udara dan air, faktor meteorologi serta stres dan kelelahan.
9. Obat diekskresi dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi (ginjal, hati, usus melalui empedu (faeces), keringat, liur, air mata, air susu, dan rambut dalam bentuk hasil metabolisme atau dalam bentuk asalnya.

## Daftar Rujukan

1. Teti Indrawati, Perjalanan Obat Peroral dalam Tubuh, Penerbit Salemba Medika, 2018
2. Fabrizio Clarelli, Jingyi Liang, Antal Martinecz1, Ines Heiland, Pia Abel zur Wiesch, Multi-scale modeling of drug binding kinetics to predict drug efficacy, Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:381–394 ; <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03376-y>
3. J.M. Aiache, J. Ph. Devissaguet, A-M. Guyot Herman. *Biofarmasi, Farmasetika 2*, diterjemahkan oleh Wiji Soeratri, Nanizar Zaman-Joenoes. 1993. Penerbit Airlangga: Airlangga University Pres.
4. *My Journal of Human Physiology, Nutrition, Supplementation & Exercise Science*. Write, Learn & Apply. Monday, August 9, 2010) [http://2.bp.blogspot.com/\\_T3Eg\\_GaW1rc/TGBbV64Uz2I/AAAAAAAAA/As9k7rIs600/53074-004-9F65D813.jpg](http://2.bp.blogspot.com/_T3Eg_GaW1rc/TGBbV64Uz2I/AAAAAAAAA/As9k7rIs600/53074-004-9F65D813.jpg).
5. Anne M. R. Agur; Moore, Keith L. 2007. *Essential Clinical Anatomy (Point (Lippincott Williams & Wilkins))*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 078176274X. OCLC 172964542.; p. 150
6. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, 1995. Farmakologi dan Terapi edisi 4. Gaya Baru Jakarta. ISBN 979-496-074-1.
7. Handbook of Pathophysiology, 3rd Edition. Copyright ©2008 Lippincott Williams & Wilkins, <http://www.virtualmedicalcentre.com/anatomy.asp?sid=7#C2> 31/12/2010
8. Stomach, Wikipedia([View original Wikipedia Article](#)) Last modified on 10 October 2010 at 22:07





# **BAB III PELEPASAN DAN PELARUTAN OBAT DARI SEDILAN OBAT REKTAL**



### **BAB III**

## **PELEPASAN DAN PELARUTAN OBAT DARI SEDIAAN OBAT REKTAL**

#### **Tujuan Pembelajaran**

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu memahami:

Mekanisme pelepasan zat aktif dari sediaan Rektal

Pelepasan dan pelarutan obat dari sediaan padat perrektal

Pelepasan dan pelarutan zatrb aktif dari sediaan rektal cair

Pelepasan dan pelarutan zatrb aktif dari sediaan rektal semipadat

Obat-obat yang dapat diberikan perrektal dapat digunakan untuk tujuan pengobatan local dan sistemik. Pengobatan lokal merupakan pengobatan di mana obat akan bekerja dan memberikan efek di tempat pemberian (tertentu), sedang pada pengobatan sistemik obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik (darah). Apabila obat sudah sampai di tempat kerja maka efek farmakologi atau efek toksik obat akan muncul apabila obat tersebut telah berikatan dengan reseptor (tempat kerja obat). Obat akan memberikan efek yang diinginkan atau efek toksik apabila sudah sampai di tempat kerjanya dan berikatan dengan reseptor. Baik obat yang memberikan efek local maupun efek sistemik dapat diberikan dengan berbagai cara pemberian, seperti oral, rektal, injeksi intra muscular, intra kutan, transderma dan lain-lain.

Obat atau zat aktif yang dapat diberikan perrektal antara lain anti konvulsan, induksi anestesi, analgesik, antiemetic, senyawa anti bakteri, xantin, obat anti radang usus, dan obat aktif kardiovaskular. Reaksi anatar zat aktif dengan reseptor hanya dapat terjadi jika zat aktif tersebut dalam keadaan bebas atau sudah dilepaskan dari bentuk sediaan. Adapun bentuk sediaan yang diberikan melalui rektal dapat berupa bentuk sediaan cair, dan setengah padat, padat, seperti enema, aerosol, salep, cream, dan supositoria. Ada beberapa contoh sediaan supositoria yang telah dipasarkan dengan kekuatan dan indikasinya yang diperlihatkan pada Tabel 1.

Sediaan suspensi, emulsi atau enema pada sediaan rektal sedikit digunakan, karena tidak menyenangkan dan kepatuhan pasien rendah. Pada banyak kasus, formulasi ini dimaksudkan untuk pemberian media pengontras dan imaging agents untuk roentgenografi saluran gastrointestinal bawah. Contoh: rowasa rectal suspension enema (mesalamine), asacol rectal suspension enema (mesalazine). Rektal aerosol atau busa rektal aerosol disertai dengan aplikator untuk memudahkan penggunaannya. Contoh rektal aerosol : Proctofoam HC, Cortifoam.

Tabel 1 Rangkuman sediaan yang sudah dipasarkan USA, UK, New Zealand and Australia.

Category of dosage form	Type of dosage form	Brand name	Active pharmaceutical ingredient(s)	Strength(s)	Indication
Solid	Suppository	MIGERGOT <sup>®</sup>	Caffeine, ergotamine tartrate	100 mg caffeine USP, 2 mg ergotamine tartrate USP	Migraine
		CANASA <sup>®</sup>	Mesalamine	1 g	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
		COMPRO <sup>®</sup>	Prochlorperazine	25 mg	Nausea and vomiting
		ACEPHEN <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	325, 650 mg	Fever and pain relief
		FEVERALL <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	80, 120, 325 mg	Fever and pain reliever for infants
Liquid	Enema	ALVEDON <sup>®</sup>	Paracetamol	60, 125, 250 mg	Fever and pain relief
		DULCOLAX <sup>®</sup>	Bisacodyl	10 mg	Constipation relief
		COLOCORT <sup>®</sup>	Hydrocortisone	100 mg/60 ml	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
	Microenema	CORTENEMA <sup>®</sup>	Sodium citrate/sodium lauryl sulfoacetate/glycerol	450 mg sodium citrate, 45 mg sodium lauryl sulfoacetate, 3.125 mg sorbitol/ 5 ml,	Constipation relief
		MICROLAX <sup>®</sup>			
		MICOLETTE <sup>®</sup>			
Semi-solid	Foam	UCERIS <sup>®</sup>	Budesonide	2 mg	Ulcerative colitis
	Suspension	KIONEX <sup>®</sup>	Sodium polystyrene sulfonate	15 mg/60ml	Constipation relief
	Gel	DIASTA <sup>®</sup> ACUDIAL <sup>™</sup>	Diazepam	5 mg/ml	Antiepileptic
Medicinal devices	Ointment	RECTOGESIC <sup>®</sup>	Glycerol trinitrate	0.2%w/w	Anal fissure, hemorrhoids
	Rectal tampon	SURGISPON <sup>®</sup> ANAL	Absorbable gelatin sponge	First-grade pure gelatin	Wound healing and surgical procedures
		PERISTEEN <sup>®</sup> ANAL PLUG	Absorbent sponge	Soft and absorbent foam	Prevention of fecal incontinence up to 12 h

Bentuk sediaan padat untuk rektal adalah suppositoria yang berbentuk peluru dan dirancang untuk dimasukkan ke dalam anus/rektum (suppositoria rektal), vagina (suppositoria vagina) atau uretra (suppositoria uretra). Suppositoria umumnya terbuat dari minyak sayuran solid yang mengandung obat. Sediaan ini terdiri dari basis lemak atau basis larut air yang beratnya bervariasi. Komposisi suppositoria disesuaikan dengan sifat fisikokimia obat dan profil pelepasan obat yang diinginkan. Obat-obat lipofilik biasanya diinkorporasikan ke dalam basis larut air

sedangkan obat-obat hidrofilik diformulasikan ke dalam basis supositoria berlemak. Obat-obat yang diberikan dalam bentuk supositoria bisa berefek mekanik, local dan sistemik.

Supositoria yang memberikan efek mekanik muncul sudah sejak lama seperti dengan memasukkan sabun. Supositoria mulai berefek jika terjadi kontak yang menimbulkan refleksi defikasi, namun pada keadaan kostipasi refleks tersebut lemah. Pada supositoria gliserin terjadi fenomena osmose yang disebabkan afinitas gliserin terhadap air yang menimbulkan Gerakan peristaltik.

Supositoria yang berefek local biasanya untuk pengobatan wasir yang memiliki efek astringent atau memperkecil pori-pori. Zat aktif yang digunakan adalah ratanhia, hamamelidis atau buah sarangan, adrenalin atau anti septik seperti Jodoform Obat cacing juga sering digunakan dalam bentuk supositoria seperti supositoria betanaftol.

**Tabel 2 Contoh sediaan rektal dengan efek local(Susan Hua 2019)**

Drug	Brand name	Indication	Dosage form
Bisacodyl	<i>Dulcolax</i>	Constipation	Suppository
	<i>Bisalax</i>		Enema
Glycerol	<i>Glycerol</i>	Constipation	Suppository
Saline laxatives	<i>Micolette</i>	Constipation	Enema
	<i>Microfax</i>	Bowel preparation	
Mesalazine	<i>Pentasa</i>	Inflammatory bowel disease	Suppository
	<i>Salofalk</i>		Enema
			Rectal foam
Budesonide	<i>Budenofak</i>	Anti-inflammatory	Rectal foam
Prednisolone	<i>Colifoam</i>	Anti-inflammatory	Rectal foam
Hydrocortisone	<i>Predsol</i>	Anti-inflammatory	Suppository
	<i>Colocort</i>		Enema
Polystyrene sulfonate resins	<i>Resonium A</i>	Hyperkalemia	Enema
Glyceryl trinitrate	<i>Rectogesic</i>	Anal fissure, hemorrhoids	Ointment

Zat aktif yang diberikan dalam bentuk supositoria untuk efek sistemik contohnya penenang seperti ekstrak opium, beladona, ekstrak jusquiname, ekstrak laudanum, morfin, atau kokain HCL). Obat-obat tersebut bekerja baik terhadap perifer maupun sentral. Supositoria yang memberikan efek sistemik biasanya mengandung zat aktif nutritif adan

obat. Supositoria nutritive digunakan pada pasien yang saluran cernanya tidak dapat menyerap makanan. Rektum memang tidak dapat mencerna makanan dapat menyerap makanan yang dapat langsung diserap seperti pepton.

Pasa supositoria yang mengandung obat dan berefek sistemik, zat aktif harus diserap masuk ke pembuluh darah yang kemudian akan memberikan efek spesifik pada organ tubuh tertentu sesuai dengan efek terapinya. Oleh karena itu perlu dipahami tentang pelepasan zat aktif dari sediaan dan penyerapannya oleh mukosa.

Tabel 3 Contoh sediaan rektal untuk efek sistemik (Susan Hua 2019)

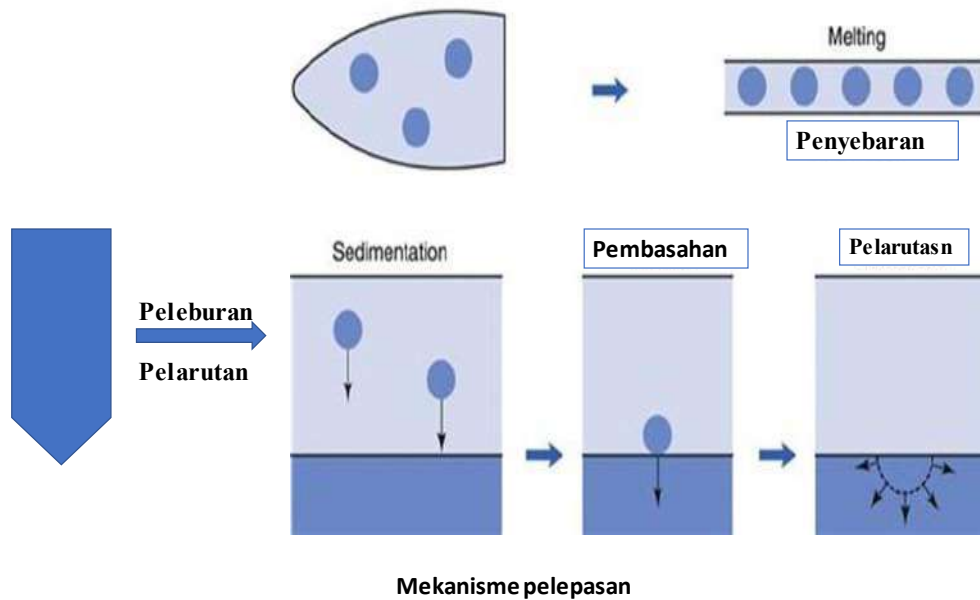
Drug	Brand name	Indication	Dosage form
Acetaminophen	<i>Panadol</i>	Pain, fever	Suppository
	<i>Acephen</i>		
	<i>Feverall</i>		
Oxycodone	<i>Proctodone</i>	Pain	Suppository
Ondansetron	<i>Zofran</i>	Nausea and vomiting	Suppository
Caffeine + ergotamine	<i>Migergot</i>	Migraine	Suppository
Prochlorperazine	<i>Compro</i>	Nausea and vomiting	Suppository
Promethazine	<i>Phenergan</i>	Antihistamine	Suppository
Ibuprofen	<i>Nurofen</i>	Pain, fever	Suppository
Diclofenac	<i>Voltaren</i>	Pain, fever	Suppository
Indomethacin	<i>Indocin</i>	Pain	Suppository
Diazepam	<i>Diazepam rectal solution</i>	Seizures, sedation	Enema
	<i>Diastat AcuDial</i>		Gel

## 1. Mekanisme pelepasan zat aktif dari sediaan Rektal

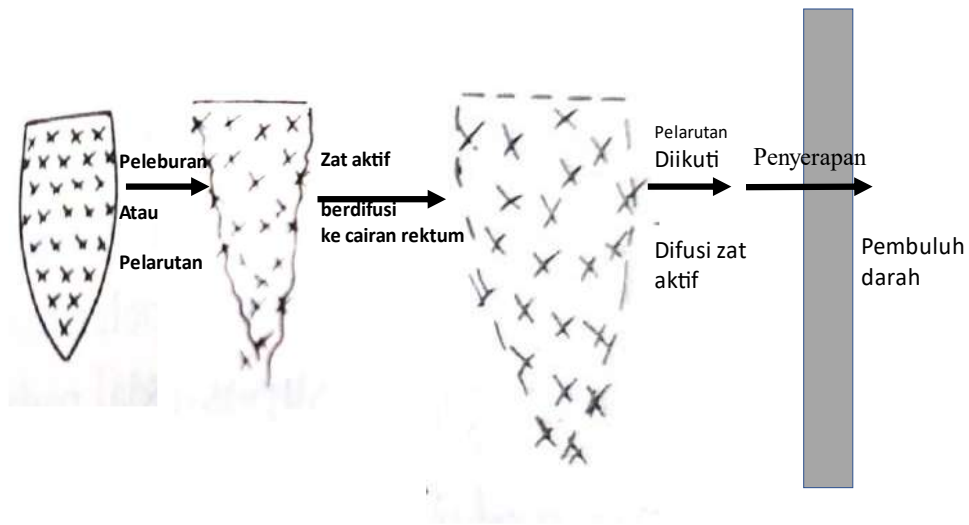
Berbagai macam sediaan rektal dapat diberikan, baik dalam bentuk cair, setengah padat maupun padat. Bahan dasar supositoria yang dapat digunakan secara garis besar ada tiga macam, yaitu pertama basis berlemak yang meleleh pada suhu tubuh, misalnya: Oleum Cacao. Basis yang kedua adalah basis larut air atau bercampur dengan air seperti Gliserin Gelatin, Polietilenglikol Basis yang ketiga adalah basis campuran. seperti :

polioksil 40 stearat (campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas).

Zat aktif yang ada didalam sediaan rektal tersebut untuk dapat memberikan efek tentu saja harus dilepaskan dari sediaananya. Secara garis besar pelepasan dan dan predisposisi zat aktif dari sediaan supositoria ataun kapsul rektal dapat dilihat pada Gambar 3.1 dan Gambar 3.2 dibawah ini



**Gambar 3.1. Mekanisme pelepasan obat dari sediaan yang disperse dalam sediaan supositoria(<https://clinicalgate.com/rectal-and-vaginal-drug-delivery/>)**



**Gambar 3.2. Pelepasan dan penyerapan zat aktif dari sediaan suppositoria**

Suppositoria, yang mengandung zat aktif yang tersebar (terdispersi) di dalam lemak yang berupa padatan pada suhu kamar tetapi meleleh pada suhu sekitar 35°C, sedikit di bawah suhu badan. Jadi setelah disisipkan ke dalam rectum sediaan padat ini akan meleleh dan melepaskan zat aktifnya yang selanjutnya terserap ke aliran darah. Selanjutnya zat aktif akan distribusikan secara sistemik, setelah diserap oleh mukosa dalam rektum. Aksi kerja awal dapat diperoleh secara cepat, karena obat diabsorpsi melalui mukosa rektal langsung masuk ke dalam sirkulasi darah, serta terhindar dari pengrusakan obat oleh enzim atau asam lambung di saluran cernaan metabolisme di hati. Obat yang diabsorpsi melalui rektal dibawa oleh darah tidak melalui hati dahulu hingga tidak mengalami detoksikasi atau biotransformasi yang mengakibatkan obat terhindar dari tidak aktif.

Mukosa rektum dalam keadaan tertentu bersifat permeabel sempurna. Penyerapan rectum kadang - kadang lebih baik dari penyerapan bukal. Bahkan beberapa obat tertentu tidak diserap oleh mukosa rektum. Banyak obat yang tidak diresorpsi secara teratur dan lengkap dari rektum, sebaiknya diberikan dosis yang melebihi dosis oral dan digunakan pada rektum kosong, akan tetapi setelah obat diresorpsi efek sistemisnya lebih cepat dan lebih kuat dibandingkan per oral, terhubung vena-vena bawah dan tengah dari rektum tidak tersambung pada sistem porta dan obat tidak melalui hati pada peredaran darah pertama,

sehingga tidak mengalami perombakan FPE (first pass effect). Pengecualian adalah obat yang diserap dibagian atas rektum dan oleh vena rektalis superior disalurkan kevena portae dan kemudian ke hati, misalnya thiazinamium. dengan demikian penyebaran obat di dalam rektum yang tergantung dari basis supositoria yang digunakan, dapat menentukan rutenya kesirkulasi darah. Supositoria dan salep juga sering kali digunakan untuk efek lokal pada gangguan poros-urus, misalnya wasir.

## **2. Pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaan rektal padat**

Sediaan rektal konvensional dapat yang sampai saat ini masih banyak beredar dipasaran adalah sediaan rektal yang berupa kapsul rektal, tablet atau bubuk untuk rekonstitusi. Perkembangan dunia formulasi rektal telah dikembangkan untuk menghantarkan obat baik secara lokal maupun sistematis dan telah diteliti untuk melepaskan obat dengan segera atau dalam jangka waktu yang lama ( [Purohit et al., 2018](#) ). Sifat fisikokimia obat (misalnya, berat molekul, kelarutan, pKa, stabilitas) dan kecepatan penyerapan yang diperlukan merupakan faktor penting untuk menentukan formulasi yang akan digunakan ( [Jannin et al., 2014](#) ). Untuk sediaan padat, diperlukan disintegrasi, likuifaksi, dan disolusi sebelum absorpsi obat ke dalam mukosa dapat terjadi. Oleh karena itu, penyerapan umumnya lebih lambat dari bentuk sediaan padat dibandingkan dengan bentuk sediaan cair ( [Jannin et al., 2014](#) ; [Purohit et al., 2018](#) ). Kapsul rektal telah digunakan untuk meningkatkan penyerapan tertentu obat-obatan seperti lidokain dan propranolol yang dimetabolisme secara ekstensif oleh metabolisme lintas pertama. Namun baik kapsul rektal, atau tablet atau bubuk untuk rekonstitusi yang dipasarkan terbatas (Aulton dan Taylor 2013)

## **3. Pelepasan dan Pelarutan dari sediaan rektal cair**

Setiap larutan, emulsi atau suspensi untuk pemberian rektal adalah: disebut sebagai enema, atau mikro-enema jika volume administrasi kecil seperti 5-10 ml. Formulasi ini mengandung minyak, glicerol atau makrogol dengan berat molekul rendah sebagai pembawa (van Hoogdalem dkk. 1991). Volume administrasi dapat bervariasi dari 2,5 ml hingga beberapa ratus mililiter dan aplikator dapat digunakan untuk membantu administrasi seperti Macy CatheterVR , baru-baru ini



Perangkat medis yang disetujui FDA untuk pemberian cairan melalui dubur (Lam dkk. 2016). Enema digunakan untuk stimulasi dubur untuk memulai buang air besar sebelum prosedur operasi (Pittet et al. 2015) dan untuk pengobatan lokal penyakit radang usus atau ulseratif kolitis (Spencer dan McTavish 1995; Matuszyk et al. 2016) atau sebagai media untuk memberikan agen kontras sebelum pemeriksaan radiografi. Meskipun enema mikro lebih menguntungkan daripada enema besar enema volume, biaya pengemasan dan transportasi membuat mereka formulasi yang kurang menguntungkan daripada enema volume besar (Aulton dan Taylor 2013).

#### **4. Pelepasan dan pelarutan dari sediaan rektal semi-padat**

Gel, salep, dan krim adalah dosis semi-padat rektal yang umum bentuk di mana API tersebar di kedua hidrofilik (misalnya PEG 1500 dan 4000) atau basa lipofilik (misalnya mentega kakao, WitepsolVR ) SuppocireVR) bersama dengan eksipien seperti gliserin atau TweenVR 80 untuk meningkatkan penyerapan. Campuran semi-padat dikemas dalam tabung col lapsible dengan aplikator. Pemilihan basis untuk apa saja sediaan semi-padat mempengaruhi pelepasan obat karena kelarutan API di pangkalan (Schmitt dan Guentert 1990b; Dash et al.2013). Aplikator komersial saat ini disediakan secara terpisah atau diisi sebelumnya dengan formulasi seperti DiastatVR AcudialTM (Tabel 2). Sediaan semi-padat yang terdiri dari anti-inflamasi obat-obatan atau anestesi baik sendiri atau dalam kombinasi secara luas digunakan untuk pengobatan lokal. Diazepam telah berhasil diformulasikan dalam gel rektal, DiastatVR , dan terbukti efektif disalurkan ke sirkulasi sistemik. Formulasi ini berguna dalam pengobatan kejang berulang akut karena meningkatkan waktu bebas kejang 12 jam (Cereghino et al. 2002) dan mengurangi frekuensi (Cereghino et al. 1998) dan durasi kejang (Fitzgerald dkk. 2003).

Pengembangan formulasi yang cukup besar telah dilakukan untuk mencapai pelepasan obat berkelanjutan dari formulasi rektal semipadat, seperti bentuk sediaan hidrogel atau xerogel selama 1970-an -1990-an (Nakano et al 1979; Westerling dan Andersson 1984;. Morimoto dkk. 1989; Morimoto dkk. 1990; Umejima dkk. 1993; Watanabe dkk. 1993). Meskipun hidrogel menyediakan obat yang berkelanjutan pelepasan, dosis yang dikirim ke tempat pemberian mungkin berbeda karena hilangnya formulasi pada permukaan aplikator (Westerling dan Andersson 1984).

Gel dan busa adalah bentuk sediaan semi-padat yang paling umum digunakan untuk penghantaran obat rektal. Formulasi ini umumnya memerlukan penggunaan aplikator yang harus diisi dengan formulasi obat sebelum pemberian dosis ( [Allen et al., 2011](#) ). Gel rektal

adalah formulasi semi-padat yang mengandung pelarut yang terperangkap dalam jaringan polimer untuk menciptakan konsistensi kental. Viskositas gel dapat dimodifikasi dengan penambahan co-solvent (misalnya, gliserin dan propilen glikol) dan elektrolit ( [Allen et al., 2011](#) ; [Nunes et al., 2014](#)). Mereka mudah dan murah untuk diproduksi, namun dapat mengalami masalah stabilitas, kebocoran, dan kekacauan saat administrasi. Fitur penyebaran formulasi gel rektal sangat tergantung pada sifat seperti mukoadhesi dan viskositas ( [Allen et al., 2011](#) ; [Nunes et al., 2014](#) ). Sifat-sifat ini juga dapat mempengaruhi tempat penghantaran obat dan fraksi yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati.

Salah satu kemajuan utama dalam bentuk sediaan rektal konvensional adalah pengembangan supositoria cair, yang lebih menyerupai bentuk sediaan semi-padat daripada bentuk sediaan padat. Ini termasuk pengembangan supositoria cair yang mengandung polimer termosensitif ( [Miyazaki et al., 1998](#) ; [Fakhar Ud dan Khan, 2019](#) ), polimer mukoadhesif ( [Koffi et al., 2008](#) ; [Ye et al., 2016](#) ; [Xu et al., 2017](#) ; [Shi et al., 2019](#) ), atau kombinasi polimer termosensitif dan mukoadhesif ( [Choi et al., 1998](#) ; [Yun et al., 1999](#) ; [Ryu et al., 1999](#) ; [Koffi et al., 2008](#) ; [Barakat, 2009](#) ; [Lo et al., 2013](#) ; [Liu dkk., 2018](#) ; [Akl dkk., 2019](#) ). Poloxamers adalah polimer termosensitif yang paling umum digunakan dalam formulasi farmasi. Mereka adalah molekul amfifilik tidak beracun yang menunjukkan gelasi termal terbalik. Hal ini memungkinkan mereka untuk tetap dalam keadaan cair pada suhu kamar dan berubah menjadi konsistensi gel pada suhu tubuh, sehingga memungkinkan kemudahan administrasi ke dalam tubuh, mengurangi kebocoran, membatasi penyebaran di rongga dubur, dan meningkatkan kontak dengan permukaan mukosa dubur ( [Yong dkk., 2001](#) ; [Barakat, 2009](#) ; [Akl dkk., 2019](#)). Molekul poloxamer membentuk unit misel kecil pada suhu kamar dan jaringan ikatan silang misel besar pada suhu tubuh ( [Akl et al., 2019](#) ). Namun, gel poloxamer sendiri dapat memiliki mukoadhesi yang tidak memadai, kekuatan mekanik yang lemah, dan permeabilitas yang tinggi terhadap air ( [Yong et al., 2001](#) ; [Barakat, 2009](#) ; [Akl et al., 2019](#) ).

Polimer mukoadhesif (misalnya, karbopol, natrium alginat, polikarbofil, hidroksipropil metilselulosa, hidroksietil selulosa, dan metilselulosa) telah digunakan dalam kombinasi dengan polimer termosensitif untuk meningkatkan kekuatan gel dan

mukoadhesi. Misalnya, gugus karboksil dalam polimer mukoadhesif dapat mengikat kuat dengan gel poloxamer ikatan silang, sehingga memposisikan molekulnya di antara gel untuk meningkatkan kekuatan keseluruhan ( [Barakat, 2009](#) ; [Akl et al., 2019](#) ; [Fakhar Ud dan Khan, 2019](#) ). Selain itu, mukoadhesi ditingkatkan dengan ikatan hidrogen polimer dengan rantai oligosakarida dari lapisan mukosa rektal melalui gugus hidroksil dan karboksil ( [Lehr et al., 1990](#) ; [Qi et al., 2006](#) ; [Barakat, 2009](#) ; [Akl dkk., 2019](#) ). Peningkatan retensi mukosa dari hidrogel ini meningkatkan pelepasan dan penyerapan obat. Perlu dicatat bahwa polimer selulosa eter (misalnya, hidroksipropil metilselulosa, hidroksietil selulosa, dan metilselulosa) juga memiliki karakteristik pelepasan terkontrol. Hidrogel ini dapat membengkak dari waktu ke waktu, yang juga memungkinkan obat yang dienkapsulasi dilepaskan secara terus menerus ( [Vueba et al., 2006](#) ; [Barakat, 2009](#) ; [Shi et al., 2019](#) ).

Busa umumnya dianggap sebagai bentuk sediaan koloid, dengan fase kontinu cair hidrofilik yang mengandung zat pembusa dan fase dispersi gas yang didistribusikan ke seluruh ( [Allen et al., 2011](#) ). Setelah pemberian rektal, mereka beralih dari keadaan busa ke keadaan cair atau semi-padat pada permukaan mukosa. Struktur busa dipengaruhi oleh parameter seperti konsentrasi dan sifat bahan pembusa, pH dan suhu sistem, dan viskositas fase cair ( [Arzhavitina dan Steckel, 2010](#) ). Agen pembusa adalah zat amfifilik yang penting untuk pembentukan dan stabilisasi busa. Molekul tersebut mengandung komponen hidrofilik yang larut dalam fase air dan komponen hidrofobik yang membentuk misel untuk meminimalkan kontak dengan fase air ( [Arzhavitina dan Steckel, 2010](#) ). Busa rektal sebagian besar adalah busa aerosol yang diformulasikan untuk mengobati peradangan anorektal (misalnya, wasir dan fisura anus) dan proktokolitis distal (misalnya, kolitis ulserativa distal) ( [Campieri et al., 1992](#) ; [Lee et al., 1996](#) ; [Arzhavitina dan Steckel, 2010](#) ; [Loew dan Siegel, 2012](#) ; [Sandborn et al., 2015](#) ). Keuntungan dari busa untuk pengiriman obat rektal termasuk administrasi nyaman dengan ketidaknyamanan minimal dan kebocoran. Terlepas dari keuntungan ini, tidak banyak formulasi busa rektal yang tersedia secara komersial. Hal ini sebagian disebabkan oleh masalah dengan stabilisasi busa, ketepatan dosis yang diberikan, dan penyerapan obat yang tidak teratur ( [Arzhavitina dan Steckel, 2010](#) ). Perkembangan di bidang ini termasuk penambahan polimer

mukoadhesif untuk meningkatkan retensi formulasi dengan mukosa rektal untuk penyerapan obat ( [Arzhavitina dan Steckel, 2010](#) ; [Petkova et al., 2012](#) ; [Politova et al., 2012](#) ).

## 5. Rangkuman

1. Obat dari bentuk sediaan rektal akan diabsorpsi ke dalam pembuluh darah dan berikatan dengan reseptor untuk memberikan efek jika sudah dilepaskan dari bentuk sediaan berada dalam bentuk terlarut. Oleh karena itu pelepasan dan pelarutan obat dari bentuk sediaan sangat menentukan keberadaan obat dalam darah dan efektifitas obat.
2. Obat dalam bentuk terlarut seperti larutan akan langsung dilepaskan dari sediaan begitu bercampur dengan cairan rektal sehingga lebih cepat dari bentuk suspensi dan emulsi. Pada sediaan suspensi obat harus melewati fasa pelarutan partikel padat dan pada sediaan emulsi obat melewati fasa pemisahan (partisioning) menuju cairan rektal.
3. Obat dalam sediaan serbuk ketika masuk ke rektal akan terdispersi di dalam cairan rektal dan mengalami proses pelarutan, sedang jika obat dalam bentuk granul akan mengalami menghancuran menjadi partikel yang lebih halus dan proses pelarutan (dapat terjadi dari granul dan partikel halus)
4. Obat dalam sediaan padat akan mengalami proses penghancuran dan pelarutan baru terjadi proses absorpsi. Penghancuran sediaan terjadi dari bentuk tablet atau serbuk rekonstitusi menjadi partikel yang lebih halus (desintegrasi dan deagregasi). Proses pelarutan dapat terjadi dari bentuk tablet, granul maupun partikel halus yang direkonstitusi.
5. Tablet rektal atau serbuk rekonstitusi akan mengalami proses penghancuran dan pelarutan obat, demikian juga sebelum mengalami penghancuran dan pelarutan obat di dalam rektal.

6. Kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaannya 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 rektal serta kecepatan tahap sebelumnya.

## Daftar Rujukan

1. Pushkar Baviskara , Anjali Bedsea , Sayyed Sadiqueb , Vikas Kundera , Shivkumar Jaiswala, Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppositories, nt. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 21(1), Jul – Aug 2013; n° 13, 70-76
2. Teti Indrawati, 2018, Perjalanan Obat Peroral dalam Tubuh, Penerbit Salemba Medika.
3. Susan Hua, Okt2019, Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations, Frontiers in Pharmacology | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org),
4. Fabrizio Clarelli, Jingyi Liang, Antal Martinecz1, Ines Heiland, Pia Abel zur Wiesch, Multi-scale modeling of drug binding kinetics to predict drug efficacy, Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:381–394 ; <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03376-y>
5. Purohit, T. J., Hanning, S. M., and Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. Pharm. Dev. Technol. 23 (10), 942–952.. doi: 10.1080/10837450.2018.1484766
6. Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., and Tuleu, C. (2014). Rectal route in the 21st Century to treat children. Adv. Drug Deliv. Rev. 73, 34–49. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.012
7. Journal of Pharmacokinetic and Biopharmaceutic Vol. 1, No 1, 1973
8. das Neves, J., Araujo, F., Andrade, F., Michiels, J., Arien, K. K., Vanham, G., et al. (2013). In vitro and ex vivo evaluation of polymeric nanoparticles for vaginal

- and rectal delivery of the anti-HIV drug dapivirine. *Mol. Pharm.* 10 (7), 2793–2807. doi: 10.1021/mp4002365
9. Nunes, R., Araujo, F., Barreiros, L., Bartolo, I., Segundo, M. A., Taveira, N., et al. (2018). Noncovalent PEG coating of nanoparticle drug carriers improves the local pharmacokinetics of rectal anti-HIV microbicides. *ACS Appl. Mater. Interface* 10 (41), 34942–34953. doi: 10.1021/acsami.8b12214
  10. Fakhur Ud, D., and Khan, G. M. (2019). Development and characterisation of levosulpiride-loaded suppositories with improved bioavailability in vivo. *Pharm. Dev. Technol.* 24 (1), 63–69. doi: 10.1080/10837450.2017.1419256
  11. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Edition. 2005
  12. Leon Shargel, Andrew B.C.YU. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua, 1988. Universitas Erlangga.
  13. Liu, Y., Wang, X., Liu, Y., and Di, X. (2018). Thermosensitive in situ gel based on solid dispersion for rectal delivery of ibuprofen. *AAPS PharmSciTech.* 19 (1), 338–347. doi: 10.1208/s12249-017-0839-5
  14. Aiache, J.P. et.al., (eds.) *Biofarmasi*, edisi ke 2, terjemahan Wiji Soeratri dan Nanizar Zaman – Joenoes, Airlangga University Press. Surabaya, 1993
  15. Abdou, H.M., *disolision bioavailability & Bioequivalen*, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 1989.
  16. Welling P.G., et.al.(eds), *Pharmaceutical Bioequivalence*, Mwr cel Dekker, New York. 1991

BAB IV

SISTEM PENGHANTARAN

OBAT REKTAL DENGAN PELEPASAN

DIMODIFIKASI



## **BAB IV**

### **SISTEM PENGHANTARAN OBAT REKTAL DENGAN PELEPASAN DIMODIFIKASI**

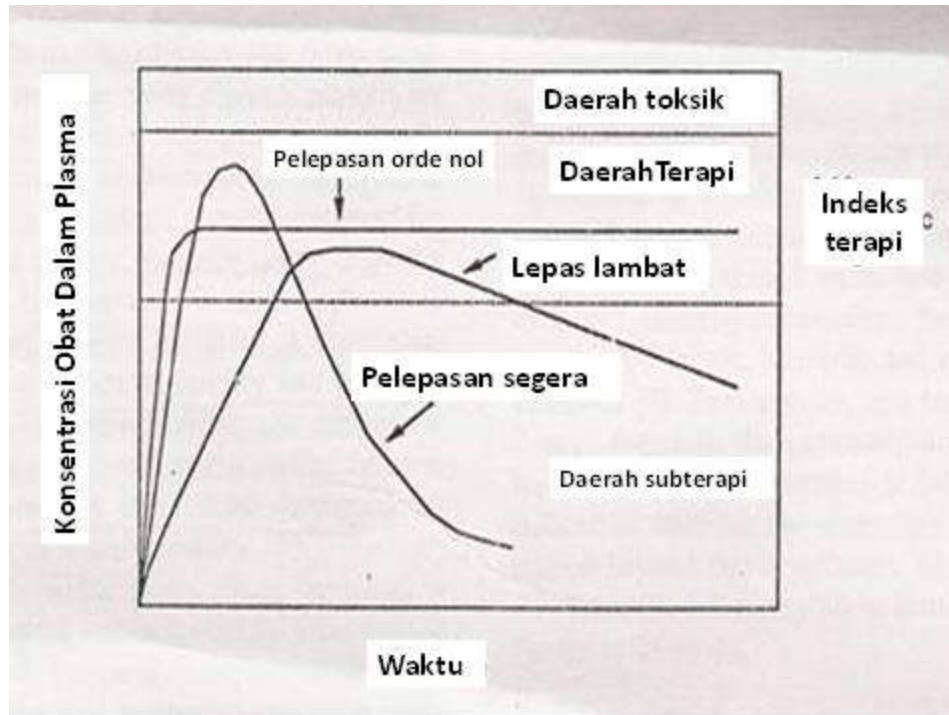
Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu memahami:

1. Perkembangan sediaan RDDS
2. Sediaan rektal Lepas Lambat
3. Hollow-type suppository (HT) atau Suppositoria tipe berongga;
4. Thermo-responsive liquid suppository;
5. Muco-adhesive gel.
6. Micro and nanoparticles, Vesicular drug delivery systems
7. Studi invitro,ex vivo dan in vivo untuk memprediksi penyerapan dari RDDS

Efektivitas obat untuk tujuan pengobatan lokal maupun sistemik dapat ditingkatkan dengan cara mengatur atau mengontrol pelepasan obat dari tempat pelepasan obat. Berbagai upaya telah dilakukan untuk mendapatkan efektivitas obat yang aman dan optimum. Pada umumnya, sediaan obat dirancang agar obat dapat dilepaskan dan diabsorpsi secepatnya atau segera. Namun, ada pula produk obat yang dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama yang akibatnya akan memperpanjang efek obat.

Sediaan obat yang ideal yang sampai saat ini masih terus dikembangkan di dunia farmasi. Sediaan ini 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. Semula lebih dari 30 tahun terakhir telah dikembangkan berbagai sistem penghantaran obat baru untuk mendapatkan suatu bentuk sediaan ideal. Bentuk sediaan yang ideal sampai saat ini belum ditemukan, akan tetapi yang mendekati ideal sudah banyak termasuk bentuk sediaan yang diberikan perrektal.

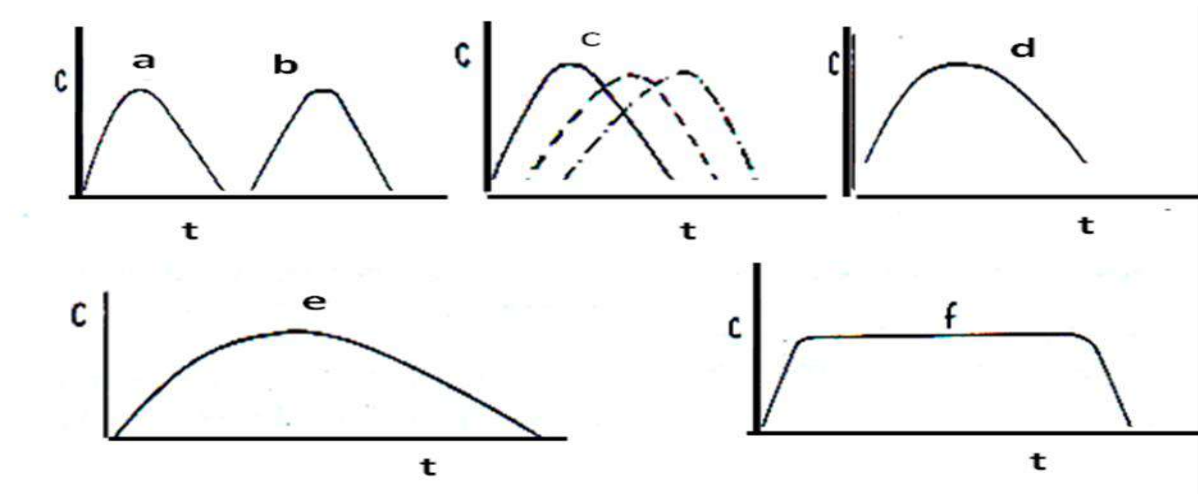




Gambar 4.1 Profil kadar obat dalam plasma setelah pemberian sediaan oral dengan pelepasan obat orde nol, terkontrol, orde satu dan pelepasan obat seger dari sediaan tablet konvensional (Teti Indrawati 2018).

Terminologi pelepasan yang dikenal dalam sistem lepas lambat cukup banyak, seperti *controlled release*, *sustained release*, *delayed release*, *continous release*, *prolonged release*, *depot*, *gradual release*, *long term release*, *programe 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 melewati lambung, misalnya sediaan salut enterik. Sementara, *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 (Schnüch, dkk., 2000). *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 (Kröwezyński, 1987). Gambar 4.2 memperlihatkan beberapa profil kadar obat dalam darah yang diberikan oleh berbagai bentuk model bentuk pelepasan obat.



Gambar 4.2. 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 (Teti Indrawatin 2018, Kröwezyński, 1987)

Sistem Penghantaran Obat Rektal (SPOR) atau Rectal Drug Delivery System (RDDS) memiliki sejumlah keunggulan. Berbagai pendekatan formulasi untuk pengiriman API (obat aktif terapeutik = zat aktif) langsung atau terkontrol telah diselidiki untuk formulasi bentuk sediaan rektal. Pada beberapa tahun terakhir telah terjadi pengembangan RDDS yang dimodifikasi untuk mencapai penghantaran obat yang terkontrol sistemik atau lokal dengan meminimalkan efek toksik dari beberapa obat kuat. Berbagai macam eksipien dapat digunakan, dan diinginkan sifat pelepasan obat, daya sebar, dan retensi rektal dapat dicapai dengan memodulasi konsentrasi, dengan demikian, mengoptimalkan hasil terapi. Tantangannya adalah transportasi obat melalui mukosa rektal; karena volume cairan rektal yang lebih kecil dan permukaan epitel yang relatif berbeda dibandingkan dengan obat mukosa usus penyerapan dapat bervariasi tergantung pada sifat fisikokimia API. RDDS memiliki potensi untuk rawat jalan pediatrik pengobatan

beberapa penyakit pada tahap awal sebelum berkembang untuk kondisi parah seperti pneumonia atau malaria. Juga, modifikasi formula untuk penyerapan yang lebih baik adalah area untuk fokus masa depan. Kompleksitas, stabilitas, peluang peningkatan, kompatibilitas pengguna akhir dan relevansi klinis data pra-klinis juga memainkan peran penting berperan dalam pengembangan bentuk sediaan rektal. Dengan demikian, rute rektal merupakan alternatif potensial untuk rute oral dan parenteral dan itu perlu dieksplorasi untuk melepaskan potensi tersembunyinya di bidang pengiriman obat.

Supositoria adalah bentuk sediaan unit tunggal padat yang mengandung senyawa aktif baik dilarutkan atau disuspensikan dalam basis supositoria, yang pada saat meleleh atau larut pada suhu fisiologis kondisi melepaskan API untuk tindakan lokal atau sistemik (Nikhil dkk. 2005; Baviskar dkk. 2013). Supositoria dapat dibuat dengan menggunakan basis supositoria yang berbeda tergantung pada sifat fisikokimia obat dan kompatibilitasnya dengan dasar.

Perbedaan sifat fisikokimia obat dan basis supositoria dapat digunakan secara efektif untuk memodifikasi pelepasan dan penyerapan obat. Tergantung pada situs kelompok administrasi dan pengobatan, supositoria diformulasikan dalam berbagai ukuran. Untuk menghindari jatuh, Supositoria harus dimasukkan melewati sfingter otot, yang setara dengan sekitar setengah inci ke dalam rektum untuk bayi dan 1 inci untuk anak-anak dan orang dewasa (Pengobatan Aman 2013). Juga, seperti yang dijelaskan di atas, lokasi supositoria di rektum menentukan nasib obat yang akan menjalani metabolisme lintas pertama setelah penyerapan atau tidak (Abd-El-Maeboud et al. 1991; Jones 2008; Bradshaw dkk. 2009).

**Sediaan rektal padat** Sediaan rektal padat meliputi sediaan kapsul rektal, tablet atau bubuk untuk rekonstitusi. Kapsul rektal telah digunakan untuk meningkatkan penyerapan tertentu obat-obatan seperti lidokain dan propranolol yang dimetabolisme secara ekstensif oleh metabolisme lintas pertama (Graves et al. 1985). Namun, ada adalah kapsul dubur yang dipasarkan terbatas, atau tablet atau bubuk untuk rekonstitusi (Aulton dan Taylor 2013),

**Sediaan rektal cair.** Setiap larutan, emulsi atau suspensi untuk pemberian rektal adalah: disebut sebagai enema, atau mikro-enema jika volume administrasi kecil seperti 5-

10 ml. Formulasi ini mengandung minyak, glicerol atau makrogol dengan berat molekul rendah sebagai pembawa (van Hoogdalem dkk. 1991). Volume administrasi dapat bervariasi dari 2,5 ml hingga beberapa ratus mililiter dan aplikator dapat digunakan untuk membantu administrasi seperti Macy CatheterVR , baru-baru ini. Perangkat medis yang disetujui FDA untuk pemberian cairan melalui dubur (Lam dkk. 2016). Enema digunakan untuk stimulasi dubur untuk memulai buang air besar sebelum prosedur operasi (Pittet et al. 2015) dan untuk pengobatan lokal penyakit radang usus atau ulseratif kolitis (Spencer dan McTavish 1995; Matuszyk et al. 2016) atau sebagai media untuk memberikan agen kontras sebelum pemeriksaan radiografi. Meskipun enema mikro lebih menguntungkan daripada enema besar enema volume, biaya pengemasan dan transportasi membuat mereka formulasi yang kurang menguntungkan daripada enema volume besar (Aulton dan Taylor 2013).

**Bentuk sediaan rektal semi-padat.** Gel, salep, dan krim adalah dosis semi-padat rektal yang umum bentuk di mana API tersebar di kedua hidrofilik (misalnya PEG 1500 dan 4000) atau basa lipofilik (misalnya mentega kakao, WitepsolVR ) SuppocireVR) bersama dengan eksipien seperti gliserin atau TweenVR 80 untuk meningkatkan penyerapan. Campuran semi-padat dikemas dalam tabung col lapsible dengan aplikator. Pemilihan basis untuk apa saja sediaan semi-padat mempengaruhi pelepasan obat karena kelarutan API di pangkalan (Schmitt dan Guentert 1990b; Dash et al.2013). Aplikator komersial saat ini disediakan secara terpisah atau diisi sebelumnya dengan formulasi seperti DiastatVR AcudialTM (**Tabel 4.1**).

Tabel 4.1 Beberapa sediaan rektal yang telah beredar dan kekuatannya

Category of dosage form	Type of dosage form	Brand name	Active pharmaceutical ingredient(s)	Strength(s)	Indication	
Solid	Suppository	MIGERGOT <sup>®</sup>	Caffeine, ergotamine tartarate	100 mg caffeine USP, 2 mg ergotamine tartrate USP	Migraine	
		CANASA <sup>®</sup>	Mesalamine	1 g	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease	
		COMPRO <sup>®</sup>	Prochlorperazine	25 mg	Nausea and vomiting	
		ACEPHEN <sup>®</sup> FEVERALL <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol) Acetaminophen (paracetamol)	325, 650 mg 80, 120, 325 mg	Fever and pain relief Fever and pain reliever for infants	
Liquid	Enema	ALVEDON <sup>®</sup> DULCOLAX <sup>®</sup> COLOCORT <sup>®</sup>	Paracetamol Bisacodyl Hydrocortisone	60, 125, 250 mg 10 mg 100 mg/60 ml	Fever and pain relief Constipation relief Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease	
		Microenema	CORTENEMA <sup>®</sup> MICROLAX <sup>®</sup>	Sodium citrate/sodium lauryl sulfoacetate/glycerol	450 mg sodium citrate, 45 mg sodium lauryl sulfoacetate, 3.125 mg sorbitol/ 5 ml,	Constipation relief
			MICOLETTE <sup>®</sup>		90 mg sodium citrate dihydrate, 9 mg sodium lauryl sulfoacetate, 887.5 mg/ml sorbitol solution (70%, non-crystallising)	
		Semi-solid	Foam	UCERIS <sup>®</sup>	Budesonide	2 mg
Suspension	KIONEX <sup>®</sup>		Sodium polystyrene sulfonate	15 mg/60ml	Constipation relief	
Gel	DIASTAT <sup>®</sup> ACUDIAL <sup>™</sup>		Diazepam	5 mg/ml	Antiepileptic	
Medicinal devices	Ointment	RECTOGESIC <sup>®</sup>	Glyceryl trinitrate	0.2%w/w	Anal fissure, hemorrhoids	
	Rectal tampon	SURGISPON <sup>®</sup> ANAL  PERISTEEN <sup>®</sup> ANAL PLUG	Absorbable gelatin sponge  Absorbent sponge	First-grade pure gelatin  Soft and absorbent foam	Wound healing and surgical procedures Prevention of fecal incontinence up to 12h	

Sediaan semi-padat yang terdiri dari anti-inflamasi obat-obatan atau anestesi baik sendiri atau dalam kombinasi secara luas digunakan untuk pengobatan lokal. Diazepam telah berhasil diformulasikan dalam gel dubur, DiastatVR, dan terbukti efektif disalurkan ke sirkulasi sistemik. Formulasi ini berguna dalam pengobatan kejang berulang akut karena meningkatkan waktu bebas kejang 12 jam (Cereghino et al. 2002) dan mengurangi frekuensi (Cereghino et al. 1998) dan durasi kejang (Fitzgerald dkk. 2003).

Pengembangan formulasi yang cukup besar telah dilakukan untuk mencapai pelepasan obat berkelanjutan dari formulasi rektal semipadat, seperti bentuk sediaan hidrogel atau xerogel selama 1970-an-1990-an (Nakano et al 1979; Westerling dan Andersson 1984;. Morimoto dkk. 1989; Morimoto dkk. 1990; Umejima dkk. 1993; Watanabe dkk. 1993). Meskipun hidrogel menyediakan obat yang berkelanjutan pelepasan,

dosis yang dikirim ke tempat pemberian mungkin berbeda karena hilangnya formulasi pada permukaan aplikator (Westerling dan Andersson 1984).

## **1. Perkembangan RDDS**

Sistem biphasic dalam bentuk dosis tunggal dengan penggunaan obat anti kanker (Seo et al. 2013; Din et al. 2017). Supositoria tipe Hollow dapat dipertimbangkan untuk lebih lanjut pengembangan formulasi. Supositoria cair memberikan pelepasan obat yang lama karena adanya termosensitif dan polimer muco-adhesive, yang membentuk gel muco-adhesive setelah administrasi menghasilkan peningkatan waktu tinggal rata-rata (MRT) dan bioavailabilitas (Barakat 2009; Jadhav et al. 2009; Lin dkk. 2012; Lo dkk. 2013). Sifat mucoadhesive dan thermogelling supositoria cair memungkinkan untuk pengiriman lokal dan sistemik obat yang berbeda. Selain itu, sistem partikel mikro dan nano tersuspensi dalam pembawa termo-responsif menyediakan pengiriman obat yang ditargetkan dan dikendalikan (Shiohira dkk. 2009; Seo dkk. 2013; Kim DW dkk. 2014; Keriuhan dkk. 2015).

Meskipun RDDS mungkin lebih cocok daripada bentuk sediaan oral dalam kondisi tertentu, ketersediaan hayati dan stabilitas masih menjadi masalah bentuk sediaan ini perlu ditangani, sehingga kemajuan teknologi dan bahan formulasi telah mendorong inovasi dari RDDS. Selain RDDS yang dibahas di atas, berbagai pendekatan formulasi lain seperti dispersi padat (Zidan et al. 2015), hidrolisis pati (Belniak et al. 2017) dan aditif formulasi lainnya dapat digunakan untuk memodifikasi pelepasan dan penyerapan obat

Khususnya, interaksi obat-eksipien dan eksipien-eksipien tidak boleh diabaikan. Interaksi ini dapat secara signifikan mempengaruhi sifat akhir dari formulasi seperti: titik leleh, sifat pembentuk gel dan daya rekat muko (Yong, Sa, dkk. 2003), yang merupakan properti utama untuk RDDS. Pengembangan supositoria cair termo-responsif dan mucoadhesive telah dilakukan oleh Choi, Jung, et al. (1998) dengan mempelajari efek dari interaksi galian-eksipien dan eksipien-eksipien. Dari penelitiannya telah ditemukan bahwa acetaminophen (parasetamol) meningkatkan suhu pembentuk gel dan menurunkan

kekuatan pembentuk gel dan sifat mukoadhesif. Sebaliknya, penambahan karbopol dan polikarbofil menurunkan suhu asi gel.

Tabel 4.2.. Beberapa sediaan yang tersedia di pasaran USA,UK, NewZelan dan Australia

Category of dosage form	Type of dosage form	Brand name	Active pharmaceutical ingredient(s)	Strength(s)	Indication
Solid	Suppository	MIGERGOT <sup>®</sup>	Caffeine, ergotamine tartarate	100 mg caffeine USP, 2 mg ergotamine tartrate USP	Migraine
		CANASA <sup>®</sup>	Mesalamine	1 g	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
		COMPRO <sup>®</sup>	Prochlorperazine	25 mg	Nausea and vomiting
		ACEPHEN <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	325, 650 mg	Fever and pain relief
		FEVERALL <sup>®</sup>	Acetaminophen (paracetamol)	80, 120, 325 mg	Fever and pain reliever for infants
Liquid	Enema	ALVEDON <sup>®</sup>	Paracetamol	60, 125, 250 mg	Fever and pain relief
		DULCOLAX <sup>®</sup>	Bisacodyl	10 mg	Constipation relief
		COLOCORT <sup>®</sup>	Hydrocortisone	100 mg/60 ml	Ulcerative colitis and inflammatory bowel disease
		CORTENEMA <sup>®</sup>	Sodium citrate/sodium lauryl sulfoacetate/glycerol	450 mg sodium citrate, 45 mg sodium lauryl sulfoacetate, 3.125 mg sorbitol/ 5 ml,	Constipation relief
		MICROLAX <sup>®</sup>		90 mg sodium citrate dihydrate, 9 mg sodium lauryl sulfoacetate, 887.5 mg/ml sorbitol solution (70%, non-crystallising)	
Semi-solid	Foam	UCERIS <sup>®</sup>	Budesonide	2 mg	Ulcerative colitis
	Suspension	KIONEX <sup>®</sup>	Sodium polystyrene sulfonate	15 mg/60ml	Constipation relief
	Gel	DIASTAT <sup>®</sup> ACUDIAL <sup>™</sup>	Diazepam	5 mg/ml	Antiepileptic
Medicinal devices	Ointment	RECTOGESIC <sup>®</sup>	Glyceryl trinitrate	0.2%w/w	Anal fissure, hemorrhoids
	Rectal tampon	SURGISPON <sup>®</sup> ANAL	Absorbable gelatin sponge	First-grade pure gelatin	Wound healing and surgical procedures
		PERISTEEN <sup>®</sup> ANAL PLUG	Absorbent sponge	Soft and absorbent foam	Prevention of fecal incontinence up to 12h

## 2. Sediaan rektal lepas lambat

RDDS tradisional baru-baru ini ditingkatkan dengan memodifikasi properti formulasi daya sebar untuk itu berbagai bentuk sediaan dapat banyak dikembangkan baik bentuk sediaan cair , semi padat maupun sediaan padatnya (van Hoogdalem et al. 1991). Selain itu, pelepasan obat yang ditahan untuk memberikan efek berkepanjangan dan obat pelepasan terkontrol yang dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas dan menawarkan profil farmakokinetik yang lebih baik ataupun efek pengobatan local juga semakin banyak diteliti dan dikembangkan. Rangkuman sediaan RDDS baru dengan berbagai eksipien dapat dilihat pada table 3.

Tabel 4. 3 Rangkuman bentuk sediaan rektal dan mekanisme pelepasan obat dari tipe sediaan yang berbeda

Kelompok sediaan	Sub tipe bentuk sediaan	Zat aktif yang digunakan	Karakteristik pelepasan	Kemungkinan mekanisme pelepasan
Liquid	Mucoadhesive–thermosensitive	Antiemetic, anticancer, analgesic, antihypertensive, antipyretic, peptide, antimalarial	Extended release	Dissolution and diffusion
	Mucoadhesive nano micelles in thermosensitive polymer	Anticancer	Extended release	Diffusion
	SLN embedded into thermosensitive polymer	Anticancer, antiepileptic	Extended release	Dissolution and diffusion
	Nanotransferosomes	Muscle relaxant	Initial burst release followed by gradual drug release	Diffusion
Semi-solid	Niosomal gel	Bioflavonoid as antihemorrhoid	Initial burst release followed by gradual drug release	Diffusion
Solid	HT	Analgesic, antiemetic, NSAIDS	Immediate release	Suspension followed by dissolution
	Sustained release hollow-type (SR-HT)	Antiasthmatic, analgesic, antiparathyroid	Immediate release followed by sustained release	Dissolution followed by diffusion

### 3. Hollow-type suppository

Supositoria tipe berongga (HT) (Gambar 3) muncul di 1980-an dan berbagai API telah dipelajari untuk modulasi melepaskan karakteristik dari formulasi ini. supositoria HT berisi rongga berongga yang dapat menampung baik padat, cair atau gel (Matsumoto et al. 1993; Shiohira et al. 2009). Jenis yang istimewa dari cetakan yang dilengkapi dengan adaptor seperti batang digunakan untuk membuat rongga rendah dalam supositoria (Watanabe et al. 1986). sebagai dua fase, supositoria HT dapat mencegah interaksi antara molekul obat dan basis supositoria dengan menghilangkan pemanasan. Dengan demikian dapat mengakomodasi API termolabil di rongganya. rongga (Ameer et al. 2013). Keuntungan lain dari supositoria HT adalah obat dapat dimasukkan ke dalam cangkang dan juga di dalam rongga berongga, yang dapat memberikan pelepasan obat yang cepat dari inti diikuti oleh pelepasan berkelanjutan dari cangkang (Shiohira et al. 2009; Amir dkk. 2013).



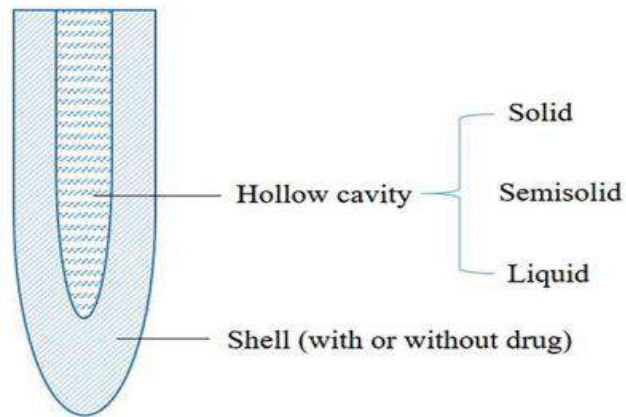


Figure 3. Schematic diagram representing longitudinal cross-section of HT suppository

Supositoria HT telah dikembangkan dan dievaluasi untuk efek dari berbagai aditif formulasi untuk meningkatkan penyerapan obat seperti  $\alpha$ -siklodekstrin (Uekama et al. 1995; Kondo et al. 1996;

Kowari dkk. 2002) dan natrium dekanat (Watanabe et al. 1998). Sebuah penelitian dilakukan dengan menggunakan sistem HT untuk pengiriman indometasin. Sistem self-emulsifying terdiri dari asam lemak tak jenuh dan surfaktan nonionik yang melarutkan indometasin, mengisi inti dan peningkatan sekitar 41% ditemukan dalam penyerapan rektal indometasin dibandingkan dengan Sistem self-emulsifying terdiri dari asam lemak tak jenuh dan surfaktan nonionik yang melarutkan indometasin, mengisi inti dan peningkatan sekitar 41% ditemukan dalam penyerapan rektal indometasin dibandingkan dengan supositoria HT yang diisi bubuk (Kim dan Ku 2000). Selanjutnya, supositoria HT telah dilaporkan menguntungkan dibandingkan suppo konvensional untuk pengobatan beberapa penyakit kronis seperti asma (Shiohira dkk. 2009).

Sejak 2009, supositoria tipe berongga (SR-HT) pelepasan berkelanjutan telah menawarkan pelepasan API yang lebih terkontrol dari basis supositoria yang dibantu oleh polimer perekat-muko (Jannin et al. 2014). Berbagai gom alami termasuk turunan gom xanthan dan alginate mengubah viskositas cairan rektal, sementara mukoadhesi

meningkatkan waktu tinggal rata-rata (MRT) dan mencegah penyebaran formulasi menuju area kolorektal (Kondo et al. 1996; Shiohira dkk. 2009; Amir dkk. 2013). Satu studi menunjukkan bahwa pemilihan pembawa atau kendaraan sama pentingnya dengan: teknik formulasi (Nakajima et al. 1987). Sebagai contoh, basa hidrofilik sering sedikit mengiritasi dan menghasilkan sekresi lebih banyak lendir di rektum dibandingkan dengan lipofilik basis supositoria. Selain itu, basa berkontribusi pada variasi dalam rantai pelepasan obat

#### **4. Thermo-responsive liquid suppository**

Fleksibilitas pemberian dan niat untuk mengurangi iritasi ke mukosa rektal menyebabkan pengembangan yang disebut 'cair' supositoria '(LS) (Yong, Choi, et al. 2003; Yong, Sah, et al. 2003; Yong dkk. 2004; Lin dkk. 2012; Ban dan Kim 2013; Ozg € unney € dkk. 2014). Supositoria cair adalah gel rektal termo-responsif dan juga disebut sebagai supositoria cair termoresponsif karena bahan dasar yang digunakan dalam formulasi adalah thermosen sitive polymer yang menjadi gel pada suhu fisiologis (37C). Supositoria cair berbeda dari dosis rektal cair lainnya bentuk melalui komposisi; enema atau mikroenema adalah sus pensiun atau emulsi yang diterapkan untuk menginduksi buang air besar untuk mengeluarkan isi rektal, sedangkan supositoria cair membentuk gel pada suhu fisiologis untuk melepaskan obat secara perlahan baik untuk efek lokal atau sistematis.

Keuntungan utama supositoria cair dibandingkan konvensional atau supositoria padat adalah bahwa mereka mudah diberikan karena mereka tetap cair pada suhu yang lebih rendah dan meminimalkan perasaan abenda asing dibandingkan dengan supositoria padat (Lin et al. 2012). Polimer termosensitif seperti poloxamers atau pluronics membentuk a gel pada suhu fisiologis, sehingga mencegah kebocoran dan penyebaran berlebihan di rektum (Lin et al. 2012; Ban dan Kim 2013; Ozg € uney dkk. €2014). Selain itu, kombinasi polimer muco-adhesive dan termosensitif memberikan pelepasan yang lebih berkelanjutan obat dibandingkan dengan polimer termosensitif saja (Choi, Oh, dkk. 1998; Jadhav dkk. 2009; Lin dkk. 2012; Seo dkk. 2013).

Sebuah penelitian serupa telah dilakukan untuk pengembangan gel in situ rektal berbasis kolagen yang mengandung mesalamine untuk pengobatan kolitis ulserativa. Formulasi cair mengalami transisi fase dari sol ke gel di bawah pH dan suhu perubahan,

sehingga memberikan pelepasan obat yang berkelanjutan. Khasiat ditunjukkan dengan menggunakan model tikus (Ramadass et al. 2013). Viskositas, waktu pembentukan gel dan ambang suhu adalah faktor penting dalam formulasi supositoria cair dan harus dikontrol jika tidak, supositoria dapat bocor keluar dari rectum atau sulit untuk dikelola (Seo et al. 2013; Kim DW et al. 2014). Masalah ini dapat diatasi dengan menggunakan polimer mukoperekat di formulasi.

## **5. Gel Mukoadhesive (Muco-adhesive gel)**

Polimer mukoadhesive dapat membantu memperpanjang pelepasan obat dengan cara: meningkatkan waktu tinggal formulasi di rektum. Berbagai polimer mukoadhesive telah dipelajari untuk meningkatkan efek retensi pada formulasi dan farmakokinetik parameter. Hasilnya menunjukkan bahwa natrium alginat memberikan pelepasan berkelanjutan dengan bioavailabilitas yang lebih tinggi dan iritasi yang lebih sedikit terhadap mukosa dubur dibandingkan dengan hidroksipropil selulosa (HPC), poli vinil pyrrolidone (PVP), karbopol dan polikarbofil (Ryu dkk. 1999).

Gaudin dkk. (2008) menyelidiki berbasis Carbopol gel berperekat yang mengandung artesunat, obat antimalaria, berpotensi digunakan untuk pasien anak. Terlepas dari sifat kelengketan muco dan pelepasan berkelanjutan yang dapat ditingkatkan bioavailabilitas, formulasi dua kompartemen ini dengan obat dan polimer dipisahkan dari pembawa cair sampai sebelum digunakan, juga dilaporkan meningkatkan stabilitas artesunat dibandingkan dengan formulasi saat ini. Kitosan termodifikasi yang mengandung hydrogel sarat dengan sulfasalazine juga menunjukkan berkelanjutan dan terlokalisasi pelepasan obat yang menghasilkan produksi toksik yang lebih sedikit metabolit sulfasalazine (Xu et al. 2017).

Para ahli formulasi menyarankan bahwa efek obat dan excipien pada kekuatan keseluruhan gel, mukoadhesivitas dan viskositas harus dipertimbangkan. Telah di laporkan bahwa baik API, excipien atau keduanya dapat mempengaruhi karakteristik formulasi (Choi, Oh, et al. 1998; Yong et al. 2004; Barakat 2009; Ramadhan dkk. 2009)

## 6. Mikro dan nanopartikel

Beberapa artikel telah diterbitkan terkait dengan partikel mikro atau nano untuk pengiriman rektal untuk mencapai spesifik lokasi dan pengiriman obat terkontrol ke daerah kolorektal menggunakan RDDS (Nagareya et al. 1998; Basavaraj dkk. 2013; Maisel dkk. 2015). Partikel ini sistem dimasukkan baik ke dalam basis supositoria atau polimer ling gel sebagai kendaraan, yang digunakan sebagai kendaraan dan pengatur pelepasan masing-masing zat aktif. Baru-baru ini, manik-manik kaca berlapis perak dikirim secara rektal untuk pengobatan inflamasi local penyakit usus. Sistem pembawa berlapis logam dimasukkan menjadi basis supositoria dan hasilnya menunjukkan bahwa hamper 50% obat dilepaskan dalam waktu setengah jam setelahnya administrasi (Siczek et al. 2018). Namun, beberapa masalah terkait dengan penggabungan sistem partikulat adalah dilaporkan, seperti pengendapan manik-manik kaca di bagian bawah dan penyumbatan sistem partikulat (Siczek et al. 2018).

Sebelumnya metoklopramid dan diazepam telah efektif disampaikan menggunakan nanopartikel lipid padat (SLN) dan konvensional basis supositoria (Abdelbary dan Fahmy 2009; Mohamed et al. 2013). Formulasi SLN ini menunjukkan pelepasan berkelanjutan dari obat karena lapisan lipid, yang menghambat pelepasan obat dengan membentuk matriks hidrofobik. Pendekatan baru yang mengintegrasikan nanoteknologi dan cairan supositoria diadopsi untuk pengiriman anti-kanker yang ditargetkan obat-obatan, di mana pengiriman misel nano yang dimuat docetaxel dalam a LS muco-adhesive menunjukkan aktivitas anti-tumor yang menjanjikan dengan efek samping yang lebih sedikit daripada formulasi intravena dan oral. Selain itu, surfaktan yang digunakan untuk pembuatan misel, Tween-80, itu sendiri merupakan penambah permeasi dan juga membentuk campuran eutektik dengan docetaxel menghasilkan peningkatan kelarutan dan penyerapan obat (Seo et al. 2013).

Pendekatan lain menggunakan nanoteknologi dalam kombinasi dengan polimer termo-responsif dalam pengiriman dubur, diciptakan 'penghantaran obat termosensitif terbalik ganda' (Din et al. 2015; Din dkk. 2017). Sistem ini melibatkan dispersi padatan yang dimuat API nanopartikel lipid dalam gel in situ termo-responsif. Sistem ini

memberikan pelepasan berkelanjutan karena penyerapan API dibatasi oleh disolusi dan difusi. Sistem seperti itu telah dipelajari terutama untuk pengiriman obat spesifik situs seperti untuk pengobatan local Kanker kolorektal.

## **7. Sistem penghantaran obat vesicular**

Saat ini, liposom dan niosom banyak digunakan untuk target dan pengiriman obat transdermal (Costa dan Santos 2017; Jain et al. 2017). Namun, sangat sedikit pekerjaan yang telah dilakukan untuk mengeksplorasi penerapan liposom atau niosom untuk pengiriman obat dubur. Tidak seperti liposom, niosom tidak mengandung fosfolipid dalam komposisinya dan dapat diformulasikan dengan hidrasi campuran surfaktan saja. Namun lebih murah dan secara kimiawi lebih stabil daripada liposom. Sekelompok ilmuwan mengembangkan dan mengoptimalkan formulasi gel pro-niosomal untuk pengobatan lokal dari hemoroid. Telah disimpulkan bahwa konsentrasi surfaktan mempengaruhi efisiensi jebakan dan pelepasan obat. Untuk eksperimen tersebut, gel pro-niosomal yang dioptimalkan memberikan pelepasan segera untuk fraksi API yang dapat bermanfaat bagi yang dilokalkan pengobatan penyakit seperti wasir (Kamel et al. 2013).

Baru-baru ini, sistem penghantaran obat vesikular lain yang mengandung 946 T. J. PUROHIT ET AL. atau nanotransferosom telah dipelajari. Nanotransferosom adalah liposom ultra-fleksibel yang mengandung aktivator tepi. Aktivator tepi memberikan fleksibilitas dan deformabilitas yang signifikan pada transferosome (Moawad dkk. 2017). Formulasi transferosom yang optimal adalah: kemudian dimasukkan ke dalam gel termoreversibel berbasis pluronic termasuk hidroksi propil metil selulosa (HPMC). Studi etik farmakokin pada kelinci menunjukkan peningkatan bioavailabilitas dua kali lipat bersama dengan waktu paruh yang lebih lama dibandingkan dengan larutan obat oral (Moawad dkk. 2017).

## **8. Studi in vitro, ex vivo dan in vivo untuk prediksi penyerapan**

Beberapa penelitian menyarankan bahwa garis sel caco2 dapat digunakan untuk memprediksi penyerapan obat melalui dubur (Audus et al. 1990; Sarmiento dkk. 2012; Cabrera-Perez dkk. 2016). Namun, Caco2 adalah garis sel usus dan membentuk persimpangan ketat yang mencegah difusi para seluler dan mungkin menawarkan transportasi yang dimediasi pembawa. Seperti ini dilaporkan tidak ada di rektum, mungkin tidak memberikan yang cocok representasi lingkungan dubur (Audus et al. 1990; Hidalgo dan Li 1996; Chai dkk. 2016; Meng dkk. 2016). Sementara sel metode kultur telah mengurangi jumlah penelitian pada hewan diperlukan, model hewan tetap lebih mewakili manusia dalam penyerapan obat rektal vivo. Berbagai model pra-klinis in vivo telah digunakan untuk menyelidiki penyerapan obat rektal dan farmakokinetik. Untuk penelitian, tikus, kelinci, anjing dan kadang-kadang babi telah digunakan untuk evaluasi supositoria cair dan supositoria tipe berongga (Shiohira et al. 2009; Lin et al. 2012; Din et al. 2017).

Sebelumnya, studi ex vivo telah dilakukan menggunakan rektum kucing dan tikus yang diisolasi untuk memahami permeabilitas obat (Kamel et al. 2013; Moawad dkk. 2017). Diantara hewan-hewan ini, kelinci lebih disukai untuk studi farmakokinetik yang melibatkan banyak pengambilan sampel poin karena kelinci memiliki volume darah yang lebih besar dibandingkan dengan tikus dan tikus. Sementara anjing beagle juga telah digunakan sebagai model yang efektif untuk menguji supositoria (Schmitt dan Guentert 1990a; Hosny dkk. 1995; Hosny dkk. 2001b), biaya ini model mungkin menjadi penghalang. Baik anjing maupun kelinci memiliki fisiologi rektal yang mirip dengan manusia (Agarwal et al. 2002; de la Portilla et al. 2011; Ozgüney dkk. 2014)

Tabel 4. Rangkuman eksipien dan fungsinya

Type of excipient	Name of excipient	Function
Natural polymer	Collagen	Biocompatible, helps to replenish GI mucosa
	Xanthan gum	Biocompatible, extends release
	Sodium alginate	Biodegradable and mucoadhesive, extends release
Semi-synthetic Polymer	Gellan gum	Biodegradable, thermo-sensitive, extends release
	Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC)	Mucoadhesive, helps to retard the release
Synthetic Polymer	Methyl cellulose (MC)	Retards drug release
	Hydroxypropyl cellulose (HPC)	Retards drug release
	Polyacrylate and sodium polyacrylate	Extends drug release
	Poly vinyl pyrrolidone	Extends drug release
	Polycarbophil Carbopol <sup>®</sup>	Extends release, and increases bio adhesiveness Mucoadhesive, extends release
	Poloxamers	Thermo-sensitive, extends release
Surfactant	Tween 80	Reduces surface tension, enhances permeation and bioavailability
	Sodium taurocholate	Increases permeation and bioavailability
	Sodium laurate	Enhances absorption
	Sodium caprate	Enhances absorption
	Sodium salicylate	Enhances absorption
	Polyoxyethylene-9-lauryl ether Compritol <sup>®</sup>	Enhances absorption, increases bioavailability Extends drug release
Lipid	Imwitor <sup>®</sup>	Extends drug release
	Tricapine and triethanolamine	Extends drug release
Others	Sodium chloride	Controls gel strength and mucoadhesivness, modifies absorption
	Taurine	Enhances absorption, cytoprotective
	$\alpha$ -Cyclodextrin	Enhances viscosity and permeability

Selain penyerapan, parameter pengujian penting lainnya untuk RDDS adalah iritasi jaringan. Iritasi karena dosis dubur bentuk dapat dianalisis dengan pemeriksaan histologis dari rektum berbagai hewan, termasuk kelinci dan tikus (Ramadan dkk. 2009; Shiohira dkk. 2009; Lin dkk. 2012; Ban

dan Kim 2013; Moawad dkk. 2017). Juga, untuk mengungkapkan lokasi supositoria pada pemberian pewarna danau biru telah dimasukkan dalam formulasi, yang bisa menjadi khusus minat untuk supositoria cair (Choi, Oh, et al. 1998; Yong et al. 2004). Penelitian

ini juga akan memberikan informasi tentang penyebaran dan waktu tinggal bentuk sediaan di rectum (Ryu dkk. 1999).

## **Rangkuman**

1. Perkembangan sediaan RDDS cukup pesat mulai dari sediaan rektal lepas lambat, lepas terkendali seperti Hollow-type suppository (HT) atau supositoria tipe berongga; thermo-responsive liquid suppository, muco-adhesive gel, micro and nanoparticles, dan vesicular drug delivery systems
2. Sediaan rektal dengan pelepasan obat terkendali merupakan sediaan obat yang pelepasannya diatur sesuai yang diinginkan, sebagai contoh sediaan dengan pelepasan yang ditahan, diperlambat (lepas lambat), lepas berkesinambungan, lepas terkendali dan pelepasan obat dari sistem penghantaran obat baru
3. Hollow-type suppository (HT) atau Supositoria tipe berongga merupakan sediaan dimana obat dimasukkan ke dalam cangkang dan juga di dalam rongga berongga, yang dapat memberikan pelepasan obat yang cepat dari inti diikuti oleh pelepasan berkelanjutan dari cangkang
4. Thermo-responsive liquid suppository adalah gel rektal termo-responsif dan juga disebut sebagai supositoria cair termoresponsif karena bahan dasar yang digunakan dalam formulasi adalah thermosen sitive polymer yang menjadi gel pada suhu fisiologis (37C).
5. Muco-adhesive gel adalah sediaan yang mengandung polimer mukoadhesive yang dapat melekat dimukus membantu memperpanjang pelepasan obat dengan cara: meningkatkan waktu tinggal formulasi di rektum.
6. Micro and nanoparticles, Vesicular drug delivery systems merupakan sediaan yang menggunakan partikel mikro dan nano yang dimasukkan ke dalam basis supositoria atau polimer ling gel yang digunakan sebagai pembawa dan pengatur pelepasan zat aktif.



7. Sistem penghantaran obat vesicular merupakan sediaan yang mengandung nanotransferosom yaitu liposom ultra-fleksibel yang mengandung aktivator tepi. Aktivator tepi memberikan fleksibilitas dan deformabilitas yang signifikan pada transferosome. Transferosom dimasukkan ke dalam gel termoreversibel berbasis pluronic termasuk hidroksipropil metilselulosa (HPMC).
8. Studi invitro, ex vivo dan in vivo untuk memprediksi penyerapan dari RDDS yang telah dilakukan mencakup penelitian pra-klinis invivo dan Farmakokinetik pada hewan percobaan

## Daftar Rujukan

1. Trusha J. Purohit, Sara M. Hanning and Zimei Wu, 2018, Advances in rectal drug delivery systems, PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY 2018, VOL. 23, NO. 10, 942–952  
<https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>.
2. Teti Indrawati, Perjalanan Obat Peroral dalam Tubuh, Penerbit Salemba Medika, 2018.
3. \*Pushkar Baviskara, Anjali Bedsea, Sayyed Sadiqueb, Vikas Kundea, Shivkumar Jaiswala, Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppositories, nt. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 21(1), Jul – Aug 2013; n° 13, 70-76
4. Susan Hua, Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations, Frontiers in Pharmacology | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org), Okt.2019.
5. Fabrizio Clarelli, Jingyi Liang, Antal Martinecz1, Ines Heiland, Pia Abel zur Wiesch, Multi-scale modeling of drug binding kinetics to predict drug efficacy, Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:381–394 ;  
<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03376-y>.
6. Purohit, T. J., Hanning, S. M., and Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. Pharm. Dev. Technol. 23 (10), 942–952.. doi: 10.1080/10837450.2018.1484766.

7. Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., and Tuleu, C. (2014). Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 73, 34–49. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.012.
8. *Journal of Pharmacokinetic and Biopharmaceutic* Vol. 1, No 1, 1973.
9. 5. das Neves, J., Araujo, F., Andrade, F., Michiels, J., Arien, K. K., Vanham, G., et al. (2013). In vitro and ex vivo evaluation of polymeric nanoparticles for vaginal and rectal delivery of the anti-HIV drug dapivirine. *Mol. Pharm.* 10 (7), 2793–2807. doi: 10.1021/mp4002365
10. 6. Nunes, R., Araujo, F., Barreiros, L., Bartolo, I., Segundo, M. A., Taveira, N., et al. (2018). Noncovalent PEG coating of nanoparticle drug carriers improves the local pharmacokinetics of rectal anti-HIV microbicides. *ACS Appl. Mater. Interface* 10 (41), 34942–34953. doi: 10.1021/acsami.8b12214
11. 7 Fakhar Ud, D., and Khan, G. M. (2019). Development and characterisation of levosulpiride-loaded suppositories with improved bioavailability in vivo. *Pharm. Dev. Technol.* 24 (1), 63–69. doi: 10.1080/10837450.2017.1419256
12. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8th Edition. 2005
13. Leon Shargel, Andrew B.C.YU. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua, 1988. Universitas Erlangga.
14. Liu, Y., Wang, X., Liu, Y., and Di, X. (2018). Thermosensitive in situ gel based on solid dispersion for rectal delivery of ibuprofen. *AAPS PharmSciTech.* 19 (1), 338–347. doi: 10.1208/s12249-017-0839-5
15. Aiache, J.P. et.al., (eds.) *Biofarmasi*, edisi ke 2, terjemahan Wiji Soeratri dan Nanizar Zaman – Joenoos, Airlangga University Press. Surabaya, 1993
16. Abdou, H.M., *disolision bioavailability & Bioequivalen*, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 1989.
17. Welling P.G., et.al.(eds), *Pharmaceutical Bioequivalence*, Mwrceel Dekker, New York. 1991

## BAB V

# BERBAGAI FAKTOR YANG MEMENGARUHI ABSORPSI OBAT PERREKTAL



**BAB V**  
**BERBAGAI FAKTOR YANG MEMENGARUHI**  
**ABSORPSI OBAT PERREKTAL**

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu memahami kinetic predisposisi yang mencakup:

1. Faktor karakteristik obat terhadap absorpsi obat perrektal
2. Faktor disolusi dan difusi obat ke dalam cairan biologis terhadap absorpsi zat obat perrektal.
3. Faktor Anatomis, Fisiologis dan Motilitas rektal terhadap penyerapan obat perrektal
4. Faktor mekanisme absorpsi terhadap absorpsi obat perrektal.
5. Faktor patologis terhadap absorpsi obat perrektal
6. Faktor lingkungan terhadap penyerapan obat perrektal

Setiap sediaan obat yang diberikan memiliki kelebihan dan kekurangannya dibandingkan dari sediaan yang lain dalam memberikan efek dan lamanya efek berlangsung yang diinginkan. Pada bab sebelumnya telah dibahas kelebihan dan kekurangan efektifitas obat yang diberikan perrektal. Persoalan yang muncul dari pemberian secara rektal adalah ketersediaan hayati obat atau bioavailabilitas obat yang diberikan dari setiap sediaan. Oleh karena itu perlu dipahami dengan cermat berbagai faktor yang memengaruhi bioavailabilitas obat.

Bioavailabilitas obat merupakan keberadaan obat setiap saat di dalam darah yang mencakup jumlah dan kecepatan obat berada dalam sirkulasi darah. Obat yang diberikan perrektal akan berada dalam sirkulasi darah setelah melewati berbagai proses biofarmaseutik. Obat akan memberikan efek yang diinginkan apabila konsentrasi obat dalam darah berada diantara konsentrasi minimum efektif dan konsentrasi maksimum efektif (berada di daerah indeks terapi). Untuk mendapatkan konsentrasi tersebut ada berbagai faktor yang memengaruhi keberadaan obat di sirkulasi darah yang harus dipahami yang berkaitan erat dengan pembahasan atau uraian pada bab sebelumnya.

Pada bab sebelumnya telah diuraikan mengenai apa yang dialami setiap sediaan obat yang diberikan secara rektal, seperti perjalanan dan nasib obat dalam tubuh, dasar fisiologis perjalanan obat dalam tubuh, pelepasan dan pelarutan obat dari sediaan oral, dan fasa biofarmasi sediaan oral. Setelah memahami nasib obat perrektal dalam tubuh maka untuk mendapatkan konsentrasi obat yang diinginkan (optimal) maka perlu dipahami tentang semua faktor yang memengaruhi proses terjadinya absorpsi obat. Faktor-faktor yang memengaruhi absorpsi Obat secara garis besar dapat dilihat dari sudut pandang obatnya, membran biologisnya, serta sirkulasi darah sistemiknya.

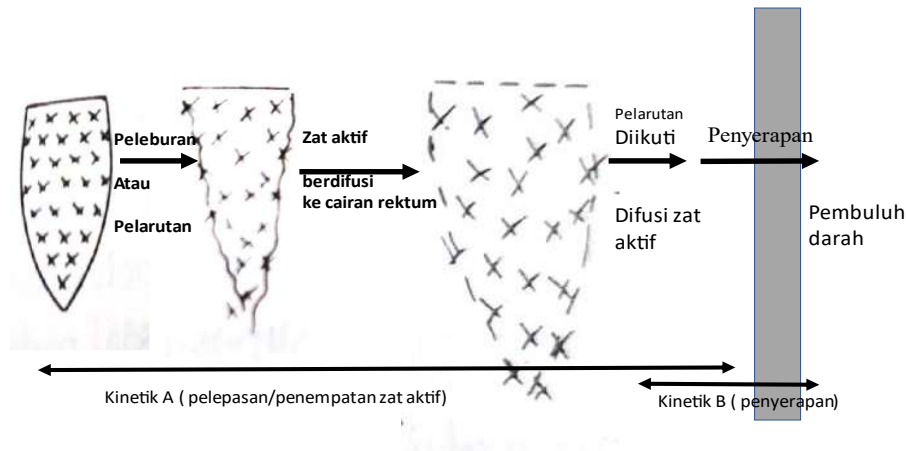
Pada bab ini akan diuraikan tentang faktor-faktor yang memengaruhi absorpsi obat di rektum. Secara garis besar ada enam faktor yang dapat mempengaruhi predisposisi obat yang diberikan perrektal, yaitu faktor karakteristik obatnya sendiri, faktor disolusi dan difusi obat ke dalam cairan rectum terhadap absorpsi obat, faktor anatomis, fisiologis terhadap absorpsi obat di rectum, faktor mekanisme absorpsi terhadap absorpsi obat, faktor fisiologis dan faktor lingkungan .

### **1. Faktor Karakteristik Obat dalam Memengaruhi Absorpsi Perrektal**

Absorpsi obat yang diberikan secara oral antara lain dipengaruhi oleh faktor obatnya sendiri. Sifat fisikokimia, farmakodinamik dan toksik bahan obat merupakan data yang digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam rancang bangun bentuk sediaan. Karakteristik fisikokimia zat aktif sangat berguna baik dalam menentukan bentuk sediaan, menentukan bahan tambahan yang digunakan formula, cara pembuatan, cara pemberian dan kemasan yang akan digunakannya seperti apa. Apabila dilihat dari latar belakang rancang bangun sediaan obat maka absorpsi obat yang terjadi setelah obat berada dalam bentuk terlarut di tempat terjadinya absorpsi akan memengaruhi absorpsi. Obat sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dari zat aktif itu sendiri meliputi: bentuk dan ukuran partikel, kelarutan pH, stabilitas, rumus molekul, rumus bangun, dan lain-lain.

Kinetika predisposisi sediaan suppositoria mencakup dua tahap, yaitu penghancuran atau peleburan sediaan dan pelarutan dan perpindahan zat aktif ke dalam cairan rectum. Pada obat dengan tujuan sistemik setelah obat terlarut dan berdifusi ke cairan rektum akan dilanjutkan dengan proses difusi melintasi membrane untuk mencapai sirkulasi darah,

sedang untuk tujuan pengobatan local maka akan langsung bereaksi di daerah rectum (Gambar 5.1).



Gambar 5.1 Proses predisposisi sediaan supositoria

## 2. Faktor disolusi dan difusi obat ke dalam cairan rectum terhadap absorpsi obat perrektal

Tahap peleburan atau pelarutan merupakan fungsi dari basis yang digunakan, sehingga untuk obat yang diberikan dalam bentuk larutan seperti pemberian lavement munculnya efek dalam rektumfarmakologi akan lebih cepat. Apabila supositoria yang basisnya melebur, maka suhu lebur basis merupakan faktor penentu. Supositoria diharapkan melebur pada suhu  $32,6^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}$  dan suhu lebur optimumnya  $36,5^{\circ}\text{C}$ , hal ini sesuai dengan suhu rektum sekitar  $37^{\circ}\text{C}$ . Semakin tinggi suhu lebur basis, maka efek farmakologi yang ditimbulkan semakin lambat. Pelepasan zat aktif akan terjadi sempurna jika zat pembawa mencapai suhu lebur dan selanjutnya laju pemindahannya dianggap setara dengan larutnya zat tersebut dalam air. Secara keseluruhan proses peleburan dan pencairan masa dikenal dengan istilah jarak peleburan yang waktunya tidak boleh melebihi 10 menit.

Apabila basis yang digunakan larut air seperti gelatin-gliserin atau polietilenglikol, maka laju penghancuran sediaan akan sebanding dengan kelarutan dan laju pelarutan zat pembawa dalam cairan rectum. Semua hal yang dapat meningkatkan volume cairan dapat menimbulkan kegagalan sehingga segera muncul refleksi defikasi. Oleh karena itu sangat

tergantung pada zat pembawa yang digunakan, karena masa yang kental akan melapisi permukaan mukosa dan dari lapisan inilah zat aktif akan berpindah ke cairan rectum. Sifat lapisan ini sangat tergantung pada sifat fisika zat pembawa, seperti konsistensi sediaan, kekentalan setelah terjadi peleburan dan kemampuan pecah.

Masa yang memiliki konsistensi keras lebih sukar pecah dibandingkan yang lebih lunak seperti kapsul rectum atau gelatin lunak, sehingga pelepasan zat aktif lebih cepat. Laju pelepasan zat aktif dari supositoria lebih lambat jika kekentalan setelah peleburan lebih tinggi. Demikian juga zat pembawa yang kental akan menyulitkan pemecahan dan pembentukan lapisan permukaan yang kontak dengan mukosa akan memperlambat pelepasan. Upaya yang dilakukan untuk meningkatkan kemampuan pemecahan dan daya adhesi zat pembawa berlemak dapat ditambahkan surfaktan dengan HLB antara 4-9.

Pada tahap transfer zat aktif dari zat pembawa yang melebur atau terlarut ke cairan rectum pada mukosa rectum merupakan tahap penentu dalam rangkaian proses yang terkait. Jadi bukan hanya sebagai fungsi dari sifat lapisan yang terpapar namun juga keadaannya dalam supositoria dan beberapa sifat fisiko-kimia lainnya, seperti sifat zat aktif dalam supositoria, kelarutan zat aktif, koefisien partisi zat aktif dalam fasa lemak dan cairan rectum serta ukuran partikel zat aktif.

- Zat aktif dalam supositoria dapat dibuat tersuspensi (tersuspensi atau teremulsi) atau terlarut. Zat yang larut dalam basis banyak juga yang dilepaskan lebih lambat dan lebih teratur dengan cara disuspensikan dalam basis. Oleh karena itu diperlukan pemakaian zat aktif yang larut air dan hidrofil. Penggunaan basis hidrofil untuk senyawa yang bersifat lipofil tidak selalu diperlukan, karena laju pelarutan zat pembawa dan kekentalan akhir dalam cairan rectum merupakan faktor yang paling penting. Jika dibandingkan darisemua pembawa yang biasa digunakan tentu saja pelepasan yang paling lambat terjadi pada penggunaan basis berlemak. Penurunan laju perpindahan zat aktif dapat juga terjadi jika supositoria mengandung zat aktif larut air yang disuspensikan dalam basis berlemak dengan indeks hidrosil yang tinggi. Ketika kontak dengan cairan rectum, adanya zat mono atau digliserida dalam pembawa akan mempermudah proses emulsifikasi rectum di dalam leburan pembawa lemak (Gambar 5.2). Cairan tersebut akan melarutkan zat aktif dalam

tetes (dalam bentuk larutan jenuh) yang teremulsi dalam leburan pembawa dan membatasi perpindahan zat aktif. Disini Indeks hidrosil tidak berperan jika nilainya lebih kecil dari 50.

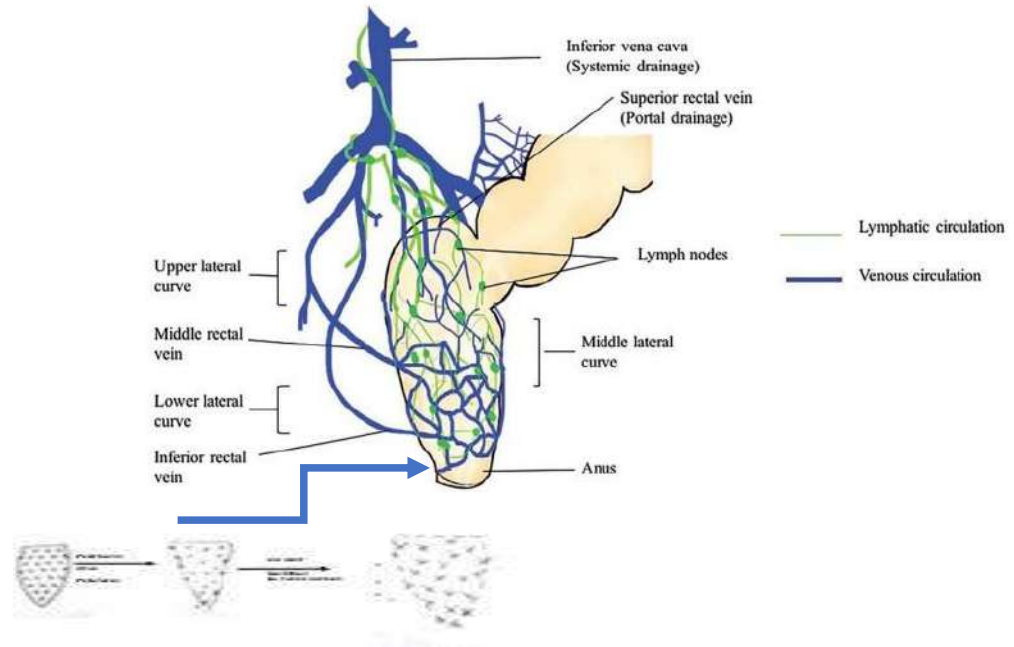
- Kelarutan zat aktif . Jika zat aktif sangat larut dalam lemak dan dalam dosis kecil, maka kecil kemungkinannya untuk menembus cairan rectum yang sedikit. Sebaliknya zat aktif yang larut lemak dan konsentrasinya mendekati jenuh akan menembus cairan rectum dengan mudah, tetapi tergantung pada koefisien partisi zat aktif dalam fasa lemak dan cairan rectum.
- Koefisien partisi. Zat aktif yang larut lemak awalnya larut dalam basis suppositoria sebelum melewati permukaan film- cair dengan mekanisme difusi sederhana. Zat aktif yang larut air harus dapat mencapai permukaan cairan dengan berbagai mekanisme transport, seperti pengendapan. Setelah mencapai permukaan zat aktif tersebut akan dibasahi oleh fasa air dan lepas dari basis dengan proses pelarutan, semakin larut zat aktif maka semakin cepat mencapai permukaan.

Koefisien partisi basis berlemak dan cairan rectum lebih besar dibandingkan koefisien partisi zat aktif dalam fasa lemak dan air, sehingga terjadi keseimbangan antara dua kelarutan terlebih dahulu. Sebagai contoh Aminofilin yang sangat larut dalam air sangat sedikit ditemukan dalam fasa lemak, sedangkan parasetamol yang sukar larut dalam air tapi sangat mudah larut dalam lemak akan tertahan oleh pembawa berlemak yang melebur dalam rectum. Jadi permukaan lipid-air tertutup oleh partikel zat aktif dan juga pada pemberian konsentrasi tinggi (1g), hal ini telah dibuktikan secara invitro hal ini menyebabkan perpanjangan proses penyerapan dan bukan peningkatan penyerapan.

- Ukuran partikel zat aktif. Penggunaan partikel zat aktif dengan ukuran yang sangat kecil tidak dianjurkan karena menyebabkan peningkatan kekentalan masa lebur yang selanjutnya akan menghambat proses selanjutnya. Zat aktif dengan jumlah partikel kristal yang dilepaskan dan diserap dengan ukuran 10-100 u lebih besar dibandingkan kristal yang berukuran 300-420 u. Hal ini disebabkan karena kristal kecil dapat terpapar lebih baik, larut lebih cepat dalam cairan rectum dan segera meninggalkan fase lemak. Adapun partikel besar akan mengendap lebih cepat dan segera kontak dengan mukosa. Apabila zat aktif telah tertelat selanjutnya akan



menembus membrane biologic dan mencapai sirkulasi darah atau tinggal dan memberikan efek setempat.



Gambar 5.2. Mekanisme pelepasan zat aktif dari sediaan supositoria

- Konsentrasi zat aktif dalam cairan rectum akan mempengaruhi penyerapan zat aktif, dimana dosis zat aktif yang kecil penyerapannya lebih sempurna dibandingkan dosis besar. Konsentrasi zat aktif dalam rektum merupakan fungsi dari kelarutan dan laju pelarutan zat aktif dalam cairan tersebut. Dimana kelarutan itu sendiri tergantung dari sifat zat aktif apakah dalam bentuk garam, asam atau basanya; bentuknya kristal atau amorf dll. Kerapatan dapat dirubah dengan merubah tetapan dielektrik cairan atau basis. Pembentukan kompleks antara zat aktif dengan pembawa dapat menghambat terjadinya penyerapan .
- Jumlah zat aktif dari supositoria yang diserap dapat dihitung menurut cara Ritschel dengan menggunakan persamaan yang dikembangkan oleh Higuchi, yaitu
  - Jika zat aktif larut dalam zat pembawa  
Jumlah zat aktif yang diserap persatuan luas permukaan (Q) dihitung menurut persamaan

$$Q = h \cdot C_0 \left[ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{-\left[ \frac{(2n+1)\pi}{2h} \right]^2 \cdot D \cdot t} \right]$$

h = tebal lapisan leburan supositoria yang menutupi mukosa

C<sub>0</sub> = Konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam pembawa (gcm<sup>-2</sup>)

D = Koefisien difusi zat aktif pembawa (cm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>)

T = Waktu setelah pemakaian supositoria

Jumlah (%) yang mencapai organ R dihitung dengan persamaan berikut :

$$R = \frac{100Q}{h \cdot C_0}$$

Persamaan tersebut telah disederhanakan oleh Higuchi dan berlaku hingga 30%-50% zat aktif yang dilepaskan

$$Q = 2C_0 \cdot \frac{\sqrt{D \cdot t}}{\pi} \quad \text{dan} \quad R = 200 \cdot \frac{\sqrt{D \cdot t}}{\pi \cdot h^2}$$

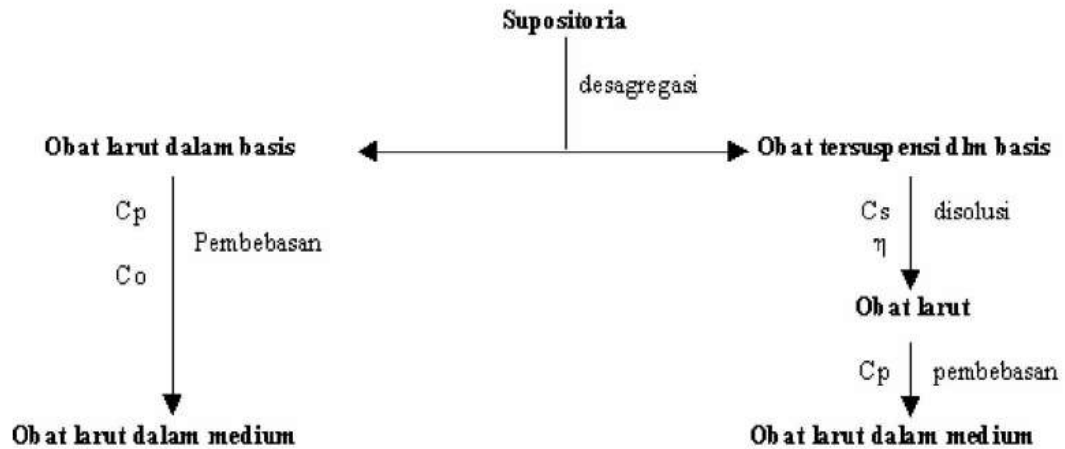
Apabila zat aktif tersuspensi dalam pembawa, maka persamaan tersebut harus mempertimbangkan koefisien partisi zat aktif sebagai berikut :

- a. Partikel zat aktif dalam keadaan halus, ukurannya lebih kecil dari tebal lapisan leburan basis supositoria
- b. Konsentrasi zat aktif yang tersuspensi setiap satuan volume lebih besar dari yang terlarut dalam volume yang sama
- c. Laju pelarutan partikel tersuspensi lebih tinggi dari laju difusi
- d. Tidak ada interaksi antara larutan pembawa yang melebur dengan mukosa
- e. Zat aktif yang dilepaskan pada permukaan leburan pembawa mukosa diserap dengan cepat oleh mukosa
- f. Jarak rata-rata antara partikel yang tersuspensi kecil

Sehingga harga Q dapat dihitung menurut persamaan berikut

$$Q = n \sqrt{(2 \cdot C_0 \cdot C_s \cdot D \cdot t)}$$

Kinetika pelepasan obat dari basis berlemak dapat dijelaskan dalam skemagambar 5.3. dibawah ini



Gambar 5.3.. Pelepasan obat dari basis berlemak (Marhaban Majalah Farmasi Indonesia, 15(4), 2004)

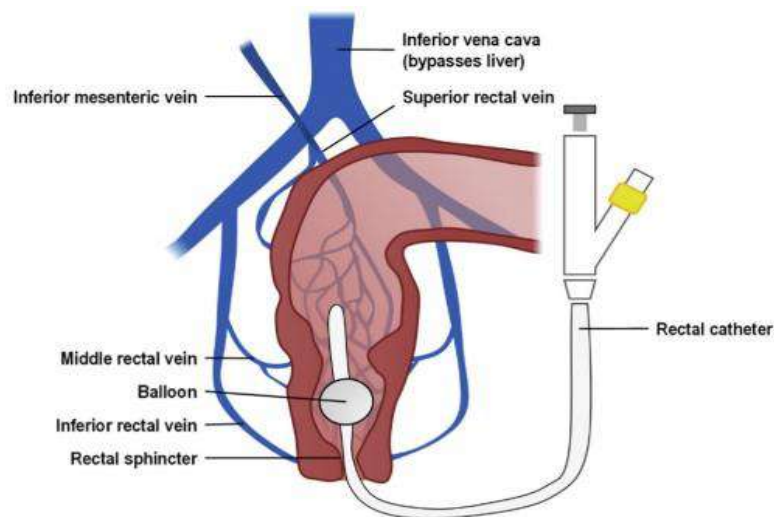
Keterangan :  $C_o$ = konsentrasi awal,  $C_p$ = koefisien partisi (basis-medium) ,  
 $C_s$ = koefisien pelarutan  $\eta$  = viskositas masa pelarutan

### 3. Faktor Anatomis, Fisiologis dan Motilitas rektal terhadap penyerapan obat perrektal

Penyerapan obat atau absorpsi obat dari supositoria banyak dipengaruhi oleh factor fisiologis rektal, basis supositoria, pH tempat absorpsi, pKa obat , derajat ionisasi dan kelarutan dalam lemak. Pada bagian sebelumnya telah dikemukakan bahwa rektum manusia dewasa yang normal memiliki panjang sekitar 12-15 cm dan menyimpang dalam tiga kurva lateral: atas, tengah dan bawah. Berupa organ silindris yang tidak mengandung vili atau mikrovili pada permukaan luminal dan terutama terkait dengan penyerapan air dan penyerapan kembali dari saluran pencernaan. isi usus (GI). Luas permukaan rektal rata-rata dilaporkan sekitar 200–400 cm<sup>2</sup> dan pH 7,2–7,4, bervariasi

dari pasien ke pasien sementara volume cairan rektal rata-rata adalah 1-3 ml (Sarjana 2014). Rektum terstruktur dengan sel epitel kolumnar bersama dengan sel goblet yang bertanggung jawab untuk lendir sekresi. Mukus membentuk lapisan kira-kira 100 mm yang bertindak sebagai pelindung epitel dubur dan juga merupakan penghalang untuk penyerapan obat (Jannin et al. 2014).

Penyerapan merupakan masuknya zat aktif dari tempat pemberian ke sirkulasi darah. Penyerapan zat aktif di rektum dipengaruhi oleh sejumlah factor yang mempengaruhi proses penyerapan pada cara pemberian ekstravaskular yang lainnya. Adapun faktor yang mempengaruhi kinetik penyerapan adalah kedudukan supositoria setelah pemberian, waktu tinggal supositoria di rectum, pH cairan rectum dan konsentrasi zat aktif dalam cairan rectum.



Gambar 5.4 Anatomi Rektum

Pemberian supositoria dapat dilihat seperti Gambar 5.4, sehingga kedudukan supositoria dapat dipertimbangkan untuk tujuan pengobatannya. Apabila zat aktif dilepaskan di ampulla recti bagian atas, maka zat tersebut oleh darah akan dibawa ke hati dan akan mengalami firstpass effect eliminasi lintas pertama di hati. Supositoria dengan pembawa oleum cacao cenderung untuk menempati rectum bagian superior, sedang pembawa dari emulsi air minyak sebaliknya.

Pada bagian sebelumnya telah dijelaskan anatomis rektum membentuk bagian distal dari usus besar. Membran rectum terdiri dari sel epitel yang sifat lipidanya mirip dengan mukosa lambung. Pada kondisi tersebut penyerapan terjadi dengan mekanisme transport pasif yang tergantung pada koefisien partisi zat aktif dalam minyak/air, pka zat aktif dan pH cairan yang merendam membrane.

Beberapa penelitian tentang supositoria sulfonamid menunjukkan bahwa laju penyerapan akan meningkat sampai nilai tertentu, kemudian turun seiring dengan meningkatnya pH dan mencapai maksimum jika pH sama dengan titik isoelektrik sulfonamid. Jadi penyerapan di rectum tergantung pada derajat ionisasi zat aktif, zat aktif yang tidak terionisasi pada pH rectum (7,2-7,4) akan diserap lebih cepat. PH rectum mudah berubah karena kemampuan mendaparnya rendah, dengan penambahan dapar yang sesuai dengan pH pembawa yang digunakan pada pembuatan supositoria, sehingga dapat meningkatkan penyerapan. Selain hal tersebut waktu tinggal supositoria sangat mempengaruhi penyerapan obat, terutama jika pasien menolak diberikan.

#### **4. Faktor mekanisme penyerapan terhadap penyerapan obat perrektal**

Ada dua jalur transpor untuk absorpsi obat dari epitel rektal: jalur transeluler dan paraseluler. Mekanisme absorpsi jalur transeluler bergantung pada lipofilisitas, dimana jalur paraseluler merupakan difusi obat melintasi ruang antar sel epitel. Larutan berair dan alkohol diabsorpsi dengan cepat, sedangkan suspensi dan supositoria diabsorpsi secara perlahan dan terus menerus. Larutan basa menyerap lebih cepat daripada larutan asam .

Molekul obat sebagian besar diangkut secara pasif melaluidifusi paraseluler (antar sel) atau difusi transeluler (melalui sel), tergantung pada karakteristik fisikokimianya. Transportasi paraseluler lebih disukai untuk molekul yang lebih hidrofilik, molekul terionisasi, dan senyawa dengan berat molekul tinggi ( Muranishi, 1984 ; Hayashi et al., 1997 ; Nunes et al., 2014 ); namun, hal itu dapat dibatasi oleh ruang persimpangan sempit yang sempit ( Madara, 1998 ; Reinus dan Simon, 2014 ). Oleh karena itu, jalur

transeluler merupakan mekanisme utama absorpsi obat di rektum (Muranishi, 1984 ; Hayashi et al., 1997 ; Nunes et al., 2014).). Difusi transeluler dipengaruhi oleh banyak faktor, tetapi biasanya sebanding dengan kelarutan obat dalam lemak. Molekul obat dalam bentuk tidak terionisasi jauh lebih lipofilik daripada bentuk terionisasi (Allen et al., 2011 ; Jannin et al., 2014 ; Nunes et al., 2014 ; Purohit et al., 2018 ). Pada pH rektum yang relatif netral, obat-obat basa dengan konstanta disosiasi asam ( $pK_a$ ) mendekati atau di atas kisaran fisiologis cenderung lebih mudah diserap, karena obat-obatan tersebut sebagian besar akan dalam bentuk tidak terionisasi.

Memiliki keseimbangan optimal antara hidrofilisitas dan lipofilisitas penting untuk pengiriman obat rektal yang efektif. Idealnya, obat harus memiliki sifat hidrofilik yang cukup untuk larut dalam cairan rektal dan cukup lipofilik untuk melintasi epitel. Karena banyak obat, termasuk lebih dari 40% entitas kimia baru, memiliki masalah kelarutan yang signifikan dalam air, berbagai teknik telah diselidiki untuk meningkatkan kelarutannya. Ini termasuk pengurangan ukuran partikel, pembentukan garam, penggunaan surfaktan, dan enkapsulasi ke dalam formulasi nanopartikel (Savjani et al., 2012 ). Secara khusus, distribusi ukuran partikel bahan aktif dan eksipien merupakan karakteristik fisik penting dari formulasi yang memiliki dampak kuat pada laju disolusi dan absorpsi obat. (Savjani dkk., 2012 ; Sandri dkk., 2014 ). Partikel yang lebih kecil cenderung memiliki laju disolusi yang lebih tinggi karena rasio luas permukaan terhadap volume yang lebih besar dan, oleh karena itu, peluang yang lebih baik untuk penyerapan yang lebih cepat. Luas permukaan yang lebih besar memungkinkan interaksi yang lebih besar dengan pelarut, sehingga meningkatkan kelarutannya. Perlu dicatat bahwa ukuran partikel memiliki sedikit efek pada obat yang mudah larut dalam air. Namun, partikel dalam kisaran ukuran 50-100 nm dianggap ideal, karena meminimalkan aglomerasi dan sedimentasi (Sandri et al., 2014 ).

## 5. Faktor patologis terhadap penyerapan obat perrektal

Pato-fisiologis rektum akan dipengaruhi penyerapan obat di rectum, seperti pada kondisi pasien demam penyerapan aspirin akan lebih baik jika diberikan pada pembawa berlemak. Sebaliknya pada subjek dengan gangguan transmisi saluran cerna ( diare) dan wasir tidak dapat diberikan pengobatan sistemik melalui rektal. Penggunaan salep rectum pada penderita wasir akan lebih baik.

Kondisi patologis dapat mempengaruhi efektivitas obat yang diberikan secara rektal. Ini termasuk penyakit kolorektal seperti penyakit radang usus (IBD), sindrom iritasi usus besar (IBS), wasir, fisura anus, inkontinensia usus, dan infeksi gastrointestinal akut. Variasi jumlah obat yang diabsorpsi dapat terjadi dengan perubahan integritas jaringan, inflamasi mukosa, dan motilitas usus. Kondisi yang mempengaruhi integritas dan kualitas penghalang dari mukosa rektum (misalnya, trauma lokal, fisura anus, dan ruptur hemoroid) dapat menyebabkan peningkatan penyerapan obat yang sulit diprediksi serta menyakitkan untuk diberikan ( Reinus dan Simon, 2014). Demikian juga, peradangan mukosa dapat meningkatkan permeabilitas epitel dan, oleh karena itu, meningkatkan jumlah obat yang diserap di seluruh mukosa kolorektal. Sebagai contoh, inflamasi mukosa pada IBD menyebabkan perubahan patofisiologi, termasuk gangguan barrier usus karena adanya perubahan permukaan mukosa, ulkus, dan distorsi kripta, serta infiltrasi sel imun (misalnya, makrofag, limfosit, neutrofil, dan sel dendritik). ) yang memicu peradangan ( Li dan Thompson, 2003 ; Antoni et al., 2014 ). Peradangan pada lapisan rektum (proctitis) juga dapat terjadi pada infeksi (misalnya, infeksi menular seksual dan infeksi saluran cerna) dan trauma anal ( Hoque et al., 2012 ; Hatton et al., 2018). ( Susan Hua, 2019)

Penyakit yang mengubah motilitas saluran pencernaan juga dapat mempengaruhi efektivitas obat yang diberikan secara rektal dengan mempengaruhi retensi, interaksi mukosa, dan waktu yang tersedia untuk disintegrasi, disolusi, dan/atau absorpsi obat. Misalnya, diare dapat terjadi pada banyak infeksi gastrointestinal akut ( Grover et al.,

2008 ; Albenberg dan Wu, 2014 ), pada inkontinensia usus (misalnya, dari kerusakan otot atau saraf), dan pada kondisi kronis seperti IBD ( Hua et al. ., 2015 ). Sebaliknya, konstipasi sering terjadi pada IBS dan patologi sistemik yang mempengaruhi sistem endokrin (misalnya, hipotiroidisme dan diabetes) atau sistem saraf pusat (misalnya, multiple sclerosis dan penyakit Parkinson) ( Konturek et al., 2011 ;Hatton dkk., 2019 ). Demikian pula, obat-obatan yang mengubah motilitas gastrointestinal juga dapat mempengaruhi penghantaran obat melalui rektal ( Watts et al., 1992 ; Brunton et al., 2018 ). Ini termasuk obat-obatan yang dapat menyebabkan konstipasi (misalnya, opioid, agen antikolinergik, agen antidiare, antasida yang mengandung aluminium atau kalsium, suplemen zat besi/kalsium, diuretik, verapamil, dan clonidine) dan obat-obatan yang dapat menyebabkan diare (misalnya, pencahar, antibiotik, colchicine , agen sitotoksik, digoksin, magnesium, NSAID, orlistat, acarbose, dan metformin). Oleh karena itu, memahami efek penyakit penyerta dan obat yang diberikan bersama pada fisiologi gastrointestinal adalah penting ketika mempertimbangkan formulasi obat rektal ( Susan Hua, 2019)

## **6. Faktor lingkungan terhadap penyerapan obat perrektal**

Cara pemberian supositoria juga harus diperhatikan, terutama kandungan kolon dimana rectum yang bersih dari feses sehingga penyerapan zat aktif diharapkan akan lebih besar. Motilitas dinding rektal juga akan mempengaruhi penyerapan zat aktif. Ketika tubuh tegak, organ perut menekan ke rectum yang menstimulasi penyebaran dan peningkatan penyerapan. Motilitas otot dinding rektal juga membantu meningkatkan absorpsi.



## Rangkuman

1. Penyerapan obat merupakan transport obat dalam bentuk terlarut melintasi membran sel menuju pembuluh darah. Oleh karena itu segala sesuatu yang memengaruhi: keberadaan obat dalam bentuk terlarut di tempat terjadinya penyerapan, yang memengaruhi kondisi membrane sel, dan yang memengaruhi transport obat serta sirkulasi sistemik dapat memengaruhi penyerapan zat aktif.
2. Faktor karakteristik obat yang memengaruhi penyerapan, meliputi sifat fisika kimia zat aktif, pelepasan obat dari sediaan serta kondisi lingkungan lokasi saluran cerna dimana obat itu akan dipenyserapan.
3. Kecepatan disolusi dan difusi obat atau pelepasan obat dari bentuk sediaan akan menentukan ketersediaan obat di tempat terjadinya penyerapan, sehingga semua faktor yang memengaruhi pelepasan obat dari sediaan ke dalam cairan biologis akan memengaruhi penyerapan zat aktif, seperti bentuk sediaan, formula, metode pembuatan dan cara pemberian.
4. Anatomis dan fisiologis saluran cerna sangat memengaruhi penyerapan zat aktif yang diberikan seperti, adanya perubahan kondisi anatomi dan fisiologi saluran cerna dimana obat itu berada memengaruhi jumlah dan kecepatan obat yang dipenyserapan.
5. Mekanisme transport obat meliputi filtrasi, difusi pasif, transport aktif, difusi terfasilitasi, difusi sederhana, transport dengan pasangan ion dan pinositosis dapat memengaruhi kelangsungan penyerapan obat yang diberikan secara rektal.
6. Patologi yang dapat mempengaruhi penyerapan obat yang diberikan secara rektal adalah setiap penyakit yang menyebabkan perubahan pada aliran darah rektal, motilitas rektal, perubahan waktu pengosongan rektal, PH rektal yang memengaruhi kelarutan dan tingkat ionisasi zat aktif, dan permeabilitas dinding rektal,.
7. Faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap penyerapan obat perrektal mencakup ada tidaknya feses, posisi tubuh, motilitas dinding rektal, stres dan kelelahan.

## Daftar Rujukan

1. Teti Indrawati. Gastro Retentive: Sistem Penghantaran Obat oral Yang Ditahan di Lambung. Jakarta. 2014. Penerbit ISTN
2. L. Shargel, Susanna Wu-Pong B.C.Yu. Andrew, Biofarmasetika dan Farmakokinetik terapan, edisi 5, Apleton-Century Crofts. New York, 1985. Terjemahan penerbit Universitas Airlangga. 2012
3. Ekta Gurnany dkk. Journal of Pharmacy Research 2011,4(6),1899-1908. Review Article. ISSN: 0974-6943. Available online through. [www.jpronline.info](http://www.jpronline.info) .
4. 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
5. Kumar. A, Rajesh V, Suresh P & Anil B. Overview Of Gastroretentive Drug Delivery Syatem. Journal of Natura Conscientia ,2011, 2(3), 423- 436
6. Masareddy RS, Bolmal UB, Patil BR, SHAH V, Metformin Hcl Loaded Sodium Alginate Floating Microspheres Prepared by Iontropic Gelation Technique: Formulation, Evaluation and Optimization, Indian Journal of Novel Drug delivery 3(2), Apr-Jun, 2011, 125-133
7. 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*
8. 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
9. 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.

10. My Journal of Human Physiology, Nutrition, Supplementation & Exercise Science. Write, Learn & Apply. Monday, August 9, 2010) [http://2bp.blogspot.com/\\_T3Eg\\_GaW1rc/TGBbV64Uz2I/AAAAAAAAA/AlS9k7rIs600/53074-004-9F65D813.jpg](http://2bp.blogspot.com/_T3Eg_GaW1rc/TGBbV64Uz2I/AAAAAAAAA/AlS9k7rIs600/53074-004-9F65D813.jpg)
11. 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*
12. 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*
13. Shah SH, Patel JK, Patel NV, Stomach Specific floating drug delivery system: A Review, *Int. J. Pharm Tech Res.*, 2, 2010, 2497-2505.
14. *Int. J. Ph. Sci. | Sept-December 2009 | 269 Vol. 1 | Issue 2 |269-275 PDF)*
15. 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).*
16. 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
17. Anne M. R. Agur; Moore, Keith L. (2007). *Essential Clinical Anatomy (Point (Lippincott Williams & Wilkins))*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. [ISBN 078176274X](#). [OCLC 172964542](#).; p. 150
18. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Edition. 2005
19. Arrora S, Ali J, Khar RK, Baboota S, Floating drug delivery systems: A review, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*,6, 2005, 90-372
20. Bruschi ML, Freitas O. Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Ind. Pharm.*, v.31, n.3, p.293-310, 2005.

21. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Del. Rev.*, v.57, n.11, p.1556-1568. 2005.
22. 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.
23. Chowdary CPR, Rao YS. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol. Pharm. Bull.*, v.27, n.11, p.1717-1724, 2004.
24. Jain NK, Progress in Controlled and Novel Drug Delivery Systems, 1st Ed. CBS Publishers and Distributors, New Delhi, 2004; 84-85
25. Shivkumar HG, Vishakante D, Kumar TMP, Floating Controlled Drug Delivery Systems For Prolong Gastric Residence, *Indian. J. Pharm. Educ.*,38, 2004, 172-179.
26. 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.
27. 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].
28. 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.
29. 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*; 37 (9): 400- 406.
30. 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.

31. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as controlled drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 255: 13-32.
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.*, 2002. v.91, n.4, p.1117-1127.
33. 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.
34. Vyas SP, and Khar RK, Targetted and controlled Drug Delivery Novel carrier system 1st Ed., CBS Publishers and distributors, New Delhi, 2002; 196-217.
35. Chowdary KPR, Shrinivasrao Y. Mucoadhesive drug delivery systems: A review of current status. *Indian Drugs* 2000; 37 (9): 400- 406.
36. Fell J.T., Whitehead L., and Collett J.H., Prolonged Gastric Retention Using Floating Dosage Forms, *Pharm. Technol.* 2000, 82-90.).
37. Lee JW, Park JH, dan Robinson JR. Bioadhesive-based Dosage Forms: The next Generation, *J. Pharm. Sci.*, (2000), 89 (7), 850-866.
38. 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
39. 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.
40. 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.
41. Davis DW. Method of Swallowing a Pill, US Patent No. 3,418,1999, (31 Dec 1968).
42. Krögel I, Bodmeier R, Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores, *Int. J. Pharm.* 1999, 187, 175-184.

43. Sakr FM, A Programmable Drug Delivery System for Oral Administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, vol. *184*, 131-139.
44. Dortunc B, özer L, dan Uyanik N. Development and Invitro Evaluation of a Buccoadhesive Pindolol Tablet Formulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*(1988), 24 (3), 281-288.
45. Hwang SJ, Park H, Park K. Gastric retentive drugdelivery systems, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 15(3), 1998, 243-284.
46. Ahuja A, Khar RK, dan Ali J, Mucoadhesive Drug Delivery System, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, (5), (1997), 489-515
47. 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.
48. 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.).

## BAB VI

# PERJALANAN OBAT PER REKTAL DALAM TUBUH



## **BAB VI**

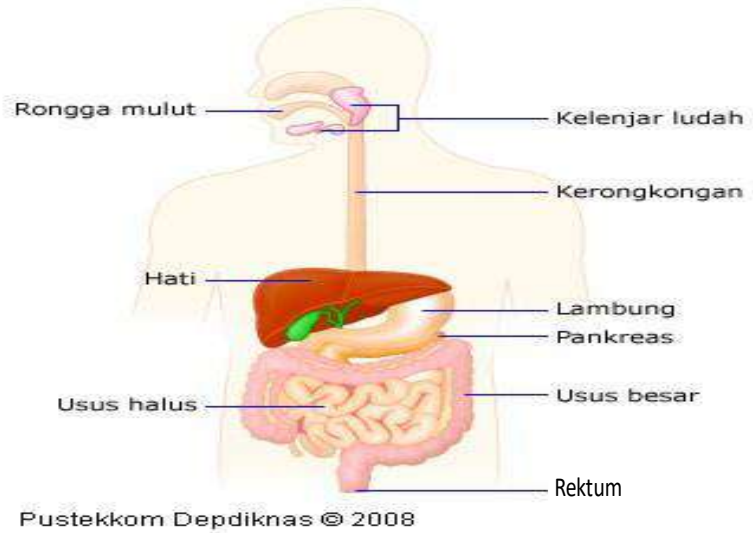
### **PERJALANAN OBAT PER REKTAL DALAM TUBUH**

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu memahami:

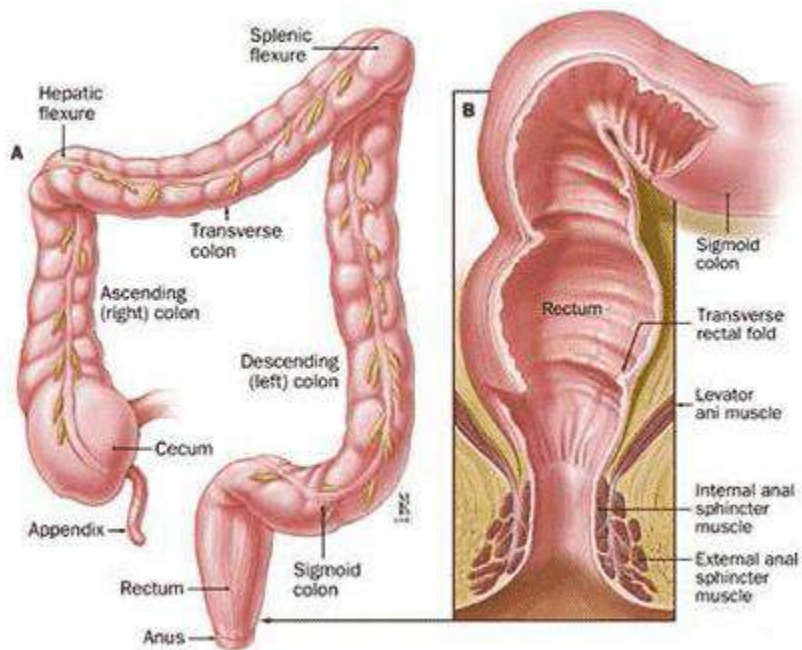
1. Anatomi - Fisiologi Rektum, termasuk vaskularisasi rektum, Komponen dan karakteristik cairan rectum serta Gerakan rektum dan waktu transit
2. Faktor yang mempengaruhi LDA zat aktif di Rektum
3. Penyerapan obat yang diberikan rektum
4. Distribusi Obat yang diberikan per rektum
5. Metabolisme dan Eksresi Obat

Rektum adalah organ terakhir dari usus besar pada beberapa jenis mamalia yang berakhir di anus (Gambar 6.1 dan 6.2). Walaupun organ ini merupakan tempat penyimpanan sementara feces sebelum dieksresi lewat anus, rectum juga sangat bermanfaat baik dalam pengobatan dengan efek local maupun sistemik. Pengobatan untuk memberikan efek local lewat rectum biasanya untuk wasir, radang rectum dan konstipasi. Pemberian obat lewat rektal untuk tujuan sistemik dilakukan jika cara pemberian lain sulit dilakukan, seperti kondisi pasien yang sedang mual & muntah, tidak bisa menelan obat, atau jika zat aktif mengalami kerusakan oleh asam lambung atau mengalami eliminasi lintas pertama melalui hati.





Gambar 6.1 Anatomi saluran cerna



Gambar 6.2 Anatomi Usus besar

Pemberian obat lewat rectum memiliki beberapa kekurangan seperti mulai munculnya efek sering lebih lambat dibandingkan cara pemberian lain. Bentuk sediaan yang diberikan lewat rectum berupa supositoria, lavamen, dapar rectum dan kapsul rectum.

Jumlah total zat aktif yang diserap kadang-kadang lebih kecil dibandingkan pemberian lainnya.

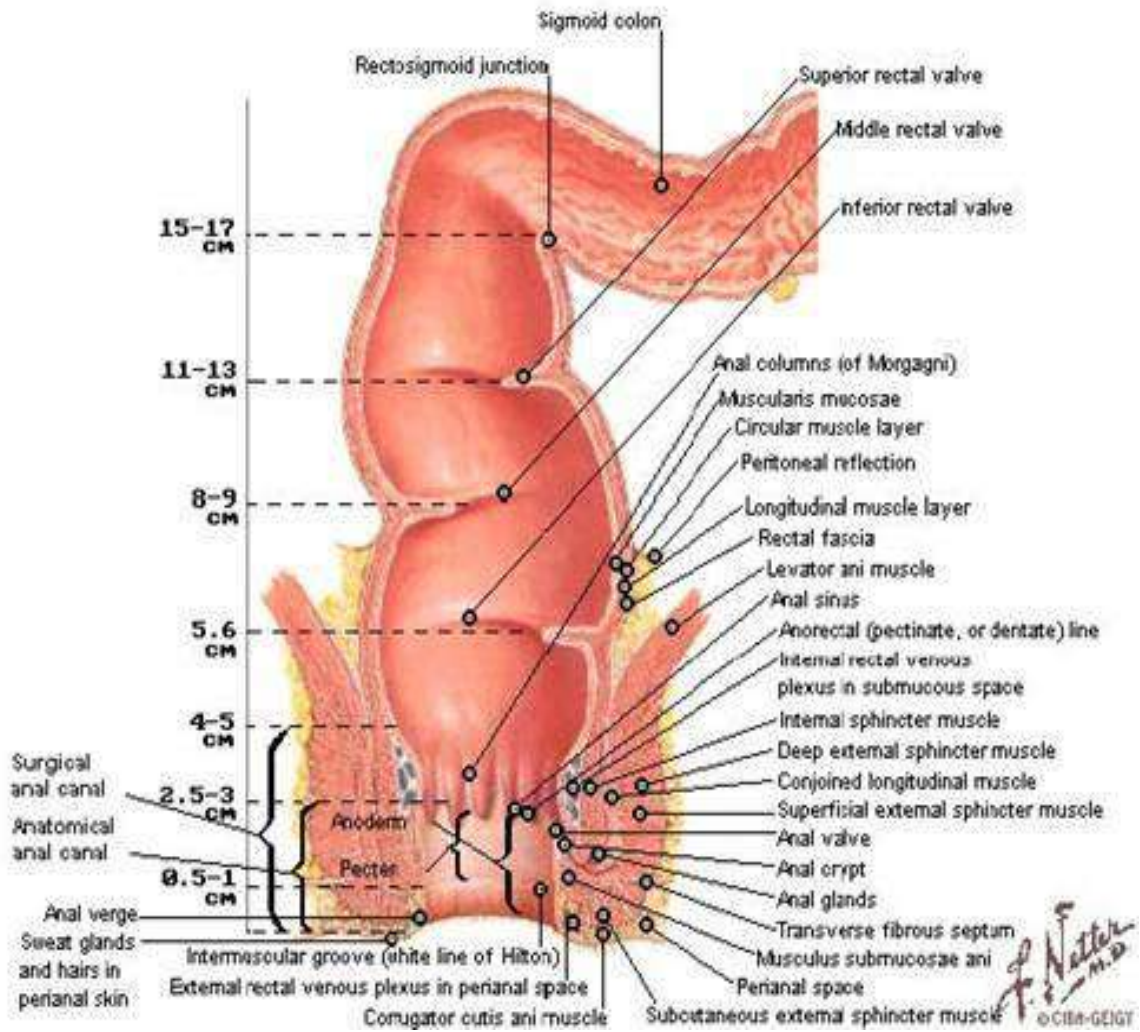
Zat aktif yang dapat diberikan melalui rectum diantaranya obat-obat anti konvulsan, induksi anestesi, analgesik, antiemetik, senyawa anti bakteri, xantin, obat anti radang usus, dan obat aktif kardiovaskular. Hal ini telah memacu para peneliti untuk menanggulangi hal tersebut, misalkan dengan menggunakan system penghantaran obat baru. Berbagai bentuk sediaan seperti salep, cream, enema, aerosol, dan supositoria.

Zat aktif baik itu ditujukan untuk efek local maupun sistemik untuk dapat berreaksi dengan reseptor obat maka zat aktif tersebut harus dalam bentuk terlarut dan telah dilepaskan dari bentuk sediaannya. Untuk itu pada bab ini akan dibahas tentang anatomi fisiologi rectum, pelepasan, palarutan, difusi dan absorpsi zat aktif di rectum, serta distribusi dan ekskresim obat.

## **1. Anatomi dan Fisiologi Rektum**

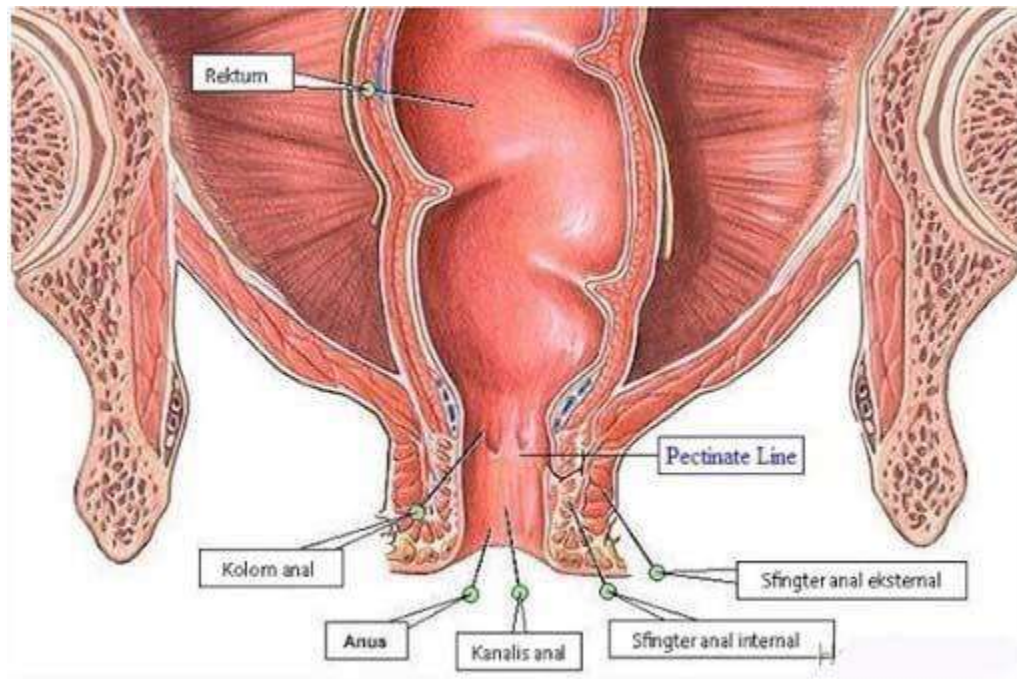
Usus besar merupakan tabung muskular berongga dengan panjang sekitar 5 kaki (sekitar 1,5 m) yang terbentang dari sekum sampai kanalis ani. Diameter usus besar lebih besar daripada usus kecil. Rata-rata sekitar 2,5 inci (sekitar 6,5 cm), tetapi makin dekat anus diameternya makin kecil. Usus besar dibagi menjadi sekum, kolon, dan rectum. Rektum terbentang dari kolon sigmoid sampai dengan anus. Satu inci terakhir dari rektum terdapat kanalis ani yang dilindungi oleh sfingter ani eksternus dan internus. Panjang rektum sampai kanalis ani adalah 5,9 inci (Gambar 6.3).

## Rectum and Anal Canal



Gambar 6.3 Rektum dan anatomi Canal

Rectum memiliki panjang pada manusia dewasa rata-rata 15-19 cm, 12-14 cm bagian pelvinal sampai 5-6 cm bagian perineal, pada bagian teratas dibungkus dengan lapisan peritoneum. Sedang pada bagian bawah tidak dibungkus dengan peritoneum maka disebut pula dengan rectal ampula. yaitu membrane serosa yang melapisi dinding rongga abdomen dan pelvis dan melapisi visera. Kedua lapisan tersebut menutupi ruang potensial, rongga peritoneum. Anal canal memiliki panjang 4-5 cm. Luas permukaan rectal 200-400 cm<sup>2</sup>, pada saat kosong rectum mengandung sejumlah kecil cairan (1-3 ml) dengan kapasitas buffer yang rendah; pH sekitar 7,2 karena kD (kecepatan disolusi), pH akan bervariasi sesuai obat yang terlarut di dalamnya Gambar 6.4.



Gambar 6.4. Kolon anal

Rektum merupakan bagian ujung dari sistem pencernaan di mana kotoran menumpuk tepat sebelum dibuang. Rektum menyambung dengan kolon sigmoid dan memanjang 13 sampai 15 cm (5 sampai 6 inci) ke anus (lihat Gambar 3). Selubung otot yang disebut diafragma panggul berjalan tegak lurus ke persimpangan rektum dan anus dan mempertahankan penyempitan antara dua segmen dari usus besar.

Rongga internal rektum dibagi menjadi tiga atau empat kamar; setiap ruang sebagian tersegmentasi dari lainnya dengan lipatan melintang permanen (katup dari Houston) yang membantu untuk mendukung isi rektum. Sebuah selubung otot memanjang mengelilingi dinding luar rektum, sehingga memungkinkan bagi rektum untuk mempendek dan memanjang. Sampah makanan tetap dalam kolon sigmoid sampai mereka siap untuk dikeluarkan dari tubuh. Saat feces memasuki rektum, dinding mengembung untuk mengakomodasi materi. Ketika tekanan yang cukup menumpuk

dalam rongga dubur membesar, dorongan untuk menghilangkan limbah terjadi. Ketika reseptor sistem saraf dalam dinding rektum dirangsang oleh peregangan yang, mereka mengirimkan impuls ke lubang anus, dada dan otot perut-dinding, dan medulla oblongata otak, yang membuat orang tersebut sadar akan kebutuhan untuk buang air besar.

Mukosa memiliki epitel usus yang khas dengan enterosit kolumnar sederhana. Pada zona transisi anal, epitel kolumnar semakin rata dan akhirnya menjadi epitel skuamosa non-keratin berlapis bertingkat. Lapisan epitel diikuti oleh lapisan jaringan ikat (lamina propria) dengan pembuluh darah dan getah bening serta lapisan otot (lamina muskularis mukosa). Submukosa mengandung jaringan ikat longgar dengan pembuluh darah, folikel getah bening, dan pleksus Meissner. Ini memiliki jaringan vena yang padat (pleksus vena rektal) dan menebal di lipatan transversal.

Sama seperti kolon, rektum berfungsi untuk mengabsorpsi elektrolit, seperti natrium, kalium, dan klorida saat feses lewat, lalu elektrolit akan menyebar ke bagian tubuh lain. Rektum adalah tempat pemberhentian feses sebelum dikeluarkan melalui anus. Makanan yang sulit dicerna didekomposisi oleh bakteri anaerobik. Rektum juga mengabsorpsi air dari feses sehingga feses akan menebal. Jika feses masuk ke rektum yang biasanya kosong, maka akan dikenali oleh reseptor regangan. Informasi tersebut ditransfer ke sistem saraf pusat sehingga seseorang ingin buang air besar. Seseorang tersebut sekarang dapat memutuskan untuk memulai atau menunda buang air besar dengan merelaksasikan atau menegangkan otot levator ani dan otot sfingter ani eksternus.

## **A. Vaskularisasi rectum**

Rektum disuplai oleh arteri rektal superior (cabang dari arteri mesenterika inferior), arteri rektal tengah (cabang dari arteri iliaka interna) dan arteri rektal inferior (cabang dari arteri pudenda interna dari arteri iliaka interna). Alur pembuluh getah bening di sepanjang pembuluh darah itulah sebabnya karsinoma rektal proksimal bermetastasis secara istimewa ke hati sedangkan karsinoma rektal distal agak bermetastasis ke paru-paru. Aliran darah vena pada rectum dilakukan oleh vena rektal superior, tengah dan inferior (Gambar 6.5). Vena rektal superior mengalirkan bagian atas rektum ke dalam sistem vena portal (melalui vena mesenterika inferior); di sisi lain, vena rektal tengah dan inferior mengalirkan bagian bawah rektum ke vena iliaka interna (sirkulasi sistematis) melalui vena pudenda interna.

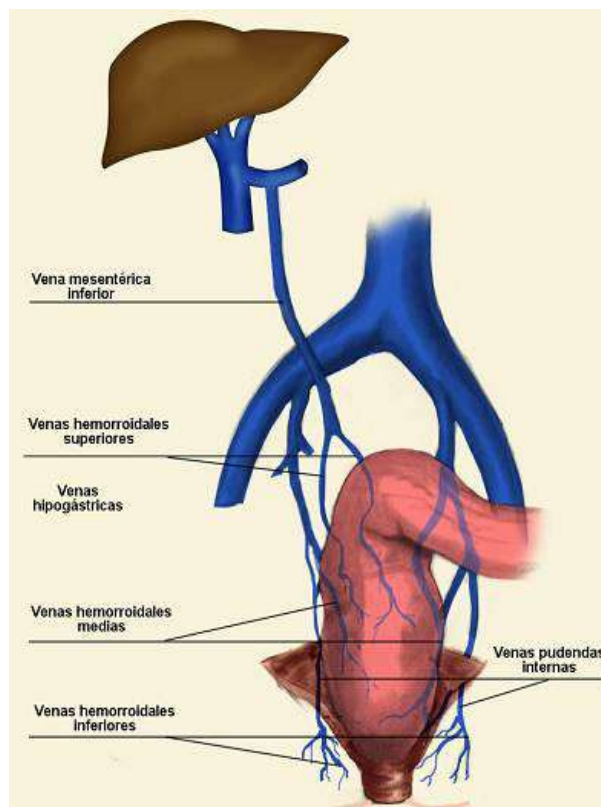
Vena rektal superior mengalir dari bagian atas rektum, dan vena rektal inferior dan tengah mengalirkan bagian bawah rektum. Vena rektal superior mengalir ke vena portal, yang mengalirkan darah melalui hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Sebaliknya, vena rektal inferior dan tengah mengalir ke vena kava inferior dan, oleh karena itu, langsung masuk ke sirkulasi sistemik. Secara umum, penyerapan obat di bagian atas rektum dari pembuluh diangkut ke hati melalui sistem portal dan dengan demikian mengalami metabolisme lintasan pertama, sedangkan absorpsi obat di rektum bawah diangkut langsung ke sirkulasi sistemik.

Sumber utama aliran darah pada rektum ialah rektal inferior yang berasal dari arteri fudenal dan arteri rektal tengah, arteri rektal inferior ini akan mensuplai darah ke otot dan keseluruhan bagian rektum. Rektum dialiri oleh 3 jenis pembuluh darah, yaitu:

- a) Vena haemorrhoidales superior yang bermuara ke vena mesentericum inferior, selanjutnya masuk kedalam vena porta, dan juga membawa darah langsung ke peredaran umum.
- b) Vena haemorrhoidales medialis dan vena haemorhoidales inferior yang bermuara ke venae cava inferior dengan perantara venae iliaca interna selanjutnya membawa darah ke peredaran umum (kecuali hati).
- c) Vena haemorrhoidales anterior = Vena haemorrhoidales medialis

Volume cairan dalam rektum sangat sedikit (2 mL) sehingga laju difusi obat menuju tempat absorpsi lebih lambat. pH cairan rektum netral 7,2 -7,4, sehingga kemungkinan obat melarut lebih kecil dibanding oral yang terdiri dari beberapa bagian. Adanya feses menghambat penyerapan, sehingga sebaiknya pemberian sediaan setelah defekasi.

Rektum mempunyai dua peranan mekanik, yaitu sebagai tempat penampungan feses dan mendorongnya saat pengeluaran. Pada bagian anus terdapat jaringan kulit subkutan yang tebal. Valve adalah lipatan membrane di dalam saluran atau kanal yang mencegah aliran balik refluks isi yang melaluinya. Levator berupa otot yang mengangkat organ atau struktur.



Gambar 6.5. Vaskularisasi rektum

Cairan Rektum adalah cairan mukosa pelapis daerah rektum. Mukosa adalah lendir (mukus) yang di produksi oleh bagian dari tubuh kita yang dikenal dengan mukosa membran. Mukosa membran ini tersebar hampir di seluruh organ tubuh kita dari rongga mulut, pencernaan usus dan rektum, vagina dan cervik, Foreskin (kulit penis yang tidak disunat) dan uretra (saluran kencing) dan lain lain. Cairan rektum netral pada pH 7-8 dan kemampuan mendapar tidak ada, maka bentuk obat yang digunakan lazimnya secara kimia tidak berubah oleh lingkungan rektum.

Mukus atau lendir ini mempunyai beberapa fungsi. Fungsi utamanya adalah melindungi membran mukosa dari kuman kuman penyakit baik bakteri atau virus. Kerjanya adalah “menangkap” kuman tersebut agar tidak kontak langsung dengan membran mukosa. Mukus juga mengandung substansi kimia yang berfungsi untuk membunuh kuman tersebut. Untuk beberapa membran mukosa, lendir ini berfungsi sebagai pelicin untuk mengurangi gesekan atau agar membran tidak robek karena dilewati benda tertentu. Contohnya cairan vagina berfungsi melindungi vagina dari gesekan saat berhubungan sex. Mukus pada saluran pencernaan termasuk rektum melindungi saluran pencernaan dan memperlancar proses pencernaan.

## **B. Komponen dan Karakteristik Cairan Rektal**

Cairan Rektum adalah cairan mukosa pelapis daerah rektum. Mukosa adalah lendir (mukus) yang di produksi oleh bagian dari tubuh kita yang dikenal dengan mukosa membran. Mukosa membran ini tersebar hampir di seluruh organ tubuh kita dari rongga mulut, pencernaan usus dan rektum, vagina dan cervik, Foreskin (kulit penis yang tidak disunat) dan uretra (saluran kencing) dan lain lain. Cairan rektum netral pada pH 7-8 dan kemampuan mendapar tidak ada, maka bentuk obat yang digunakan lazimnya secara kimia tidak berubah oleh lingkungan rektum.

Mukus atau lendir ini mempunyai beberapa fungsi. Fungsi utamanya adalah melindungi membran mukosa dari kuman kuman penyakit baik bakteri atau virus. Kerjanya adalah “menangkap” kuman tersebut agar tidak kontak langsung dengan membran mukosa. Mukus juga mengandung substansi kimia yang berfungsi untuk



membunuh kuman tersebut. Untuk beberapa membran mukosa, lendir ini berfungsi sebagai pelicin untuk mengurangi gesekan atau agar membran tidak robek karena dilewati benda tertentu. Mukus pada saluran pencernaan termasuk rektum melindungi saluran pencernaan dan memperlancar proses pencernaan.

#### Karakteristik Rektal

Rectum manusia merupakan akhir dari saluran pencernaan

- Panjang rektum sekitar 15 – 20 cm.
- Suhu normal 37°C
- Dalam keadaan istirahat, rektum tidak mengalami motilitas secara aktif.
- Secara normal rectum tidak berisi apa-apa dan hanya mengandung 2-3 mL cairan mucus inert (pH 7 – M 8), yang disekresikan oleh sel goblet yang membentuk kelenjar simple tubuler pada lapisan mukosa. Adanya mukosa memungkinkan terjadinya penyerapan yang tidak dapat diabaikan, hal ini menguntungkan pada pengobatan dengan suppositoria dan lavement nutritif

- Volume cairan dalam rektum sangat sedikit (2 -3mL) sehingga laju difusi obat menuju tempat absorpsi lebih lambat. jumlah yang kecil jika dibandingkan dengan jumlah cairan di saluran gastro intestinal ketika obat diberikan secara oral. Volume cairan yang sedikit tersebut dapat membatasi pelarutan obat, khusus nya yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah

Mucus tidak memiliki aktivitas enzimatik atau kapasitas buffer.

- Karena kolon dan rektum tidak memiliki fungsi cerna, tidak terdapat enzim lumen, yang secara aktif diekskresikan oleh usus halus bagian atas. Sehingga, obat yang tidak stabil oleh enzim proteolitik seperti peptida dan protein memiliki stabilitas yang lebih besar jika dilepaskan pada rektum atau kolon bagian bawah

- Tidak memiliki villi atau microvilli pada mucosa rektal dan luas permukaan absorpsinya sangat terbatas (200 – 400 cm<sup>2</sup>) tetapi cukup untuk mengabsorpsi obat.

## 2. Faktor yang Mempengaruhi LDA Obat Rektal

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi proses LDA dari obat-obat yang diberikan secara rektal. antara lain adalah:

- Kandungan rectum. Adanya feces di dalam rektum mempengaruhi viskositas isi rectum, yang dapat mempengaruhi disolusi obat, stabilitas obat, dan juga kontak obat dengan dinding mukosa untuk proses absorpsi. Efek sistemik dari supositoria yang mengandung obat, absorpsi yang lebih besar lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong dari pada rektum yang berisi feces. Obat lebih mungkin berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang mengabsorpsi dimana tidak ada feces. Oleh karena itu bila diinginkan suatu enema untuk mengosongkan dapat digunakan dan dimungkinkan pemberiannya sebelum penggunaan supositoria dengan obat yang diabsorpsi.
- Aliran darah absorpsi obat. Secara umum, penyerapan obat di bagian atas rektum dari pembuluh vena rektal superior diangkut ke hati melalui sistem portal dan dengan demikian mengalami metabolisme lintasan pertama, sedangkan absorpsi obat di rektum bawah dari pembuluh vena rektal tengah dan vena rektal inferior diangkut langsung ke sirkulasi sistemik. Bagaimanapun, sulit untuk membedakan bagian atas dan bawah rectum jika memberikan obat secara rektal. Perbedaan anatomi pembuluh darah pada rectum masing-masing individu juga mempengaruhi jumlah obat yang terabsorpsi dalam sirkulasi sistemik.
- Volume cairan rectum dan pH. Cairan pada rectum lebih sedikit dibandingkan dengan kolon sehingga berpengaruh pada disolusi obat dalam rectum. Cairan rectum netral pada pH 7-8 dan kemampuan mendapar tidak ada, maka bentuk obat yang digunakan lazimnya secara kimia tidak berubah oleh lingkungan rectum. Pada pH rectum yang relatif netral, obat-obatan basa dengan konstanta disosiasi asam ( $pK_a$ ) di dekat atau di atas kisaran fisiologis cenderung lebih mudah diserap, karena sebagian besar obat-obatan tersebut dalam bentuk non-ionisasi. pH obat yang

berbeda-beda juga berpengaruh pada absorbsi obat dan dapat menyebabkan iritasi serta kerusakan mukosa rectum.

- Ukuran partikel. Distribusi ukuran partikel bahan aktif dan bahan tambahan berpengaruh besar pada disolusi dan absorbsi obat. Ukuran partikel yang kecil memiliki kecepatan disolusi yang lebih tinggi karena besarnya luas permukaan yang membuat absorbsi obat lebih cepat. Luas permukaan yang lebih besar membuat interaksi obat dengan cairan rectum lebih cepat, dan meningkatkan solubilitas. Ukuran partikel antara 50-100  $\mu\text{m}$  adalah ukuran yang ideal karena meminimalkan aglomerasi dan sedimentasi.
  
- Bentuk sediaan. Secara anatomis obat yang diberikan secara rektal lebih mudah mencapai kolon distal daripada kolon proksimal. Obat yang diberikan dengan cara ini biasanya diformulasikan dalam bentuk sediaan padat (Suppositoria) atau dalam bentuk sediaan cair/semi cair (Enema dan busa). Secara umum, busa dan suppositoria tertahan terutama di rektum dan kolon sigmoid, sedangkan larutan enema memiliki kapasitas penyebaran yang lebih besar. Enema dapat menyebar ke area yang terletak di antara rektum dan fleksur lien, yang merupakan lekukan tajam antara kolon transversal dan kolon desendens. Oleh karena itu, pemberian obat secara rektal untuk tindakan lokal mungkin lebih cocok untuk kondisi yang mempengaruhi bagian distal usus besar, seperti proctitis (radang selaput rektum), wasir, dan kolitis distal.
  
- Ikatan dengan protein plasma. Derajat pengikatan obat pada protein tergantung pada afinitas obat terhadap protein, jumlah tempat pengikatan, kadar protein dan kadar obat. Keempat faktor tersebut dipengaruhi oleh kondisi penyakit dan pendasakan. Penyakit seperti pada organ hati, ginjal, atau luka bakar dan trauma dapat mengakibatkan kondisi yang dinamakan hipoalbuminemia (kadar albumin mengalami penurunan di dalam plasma). Oleh sebab itu, kadar obat dalam bentuk bebas akan meningkat sehingga akan meningkatkan efek farmakologi obat

bersangkutan. Pendesakan dapat terjadi manakala terdapat obat lain yang mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap protein plasma sehingga mengakibatkan kadar obat bebas meningkat dan pada akhirnya efek obat juga meningkat.

### **7.3 . Penyerapan obat di trektum**

Penyerapan atau absoprsi menggambarkan kecepatan pada saat obat meninggalkan tempat / sisi pemberian. Obat agar dapat dipenyserapan harus dilepaskan dari bentuk sediaannya sebagai contoh apabila obat dalam bentuk tablet maka harus mengalami disintegrasi sediaan dan disolusi senyawa aktifnya. Pelepasan obat dari sediaannya tergantung dari faktor fisika kimiawi obat, bentuk sediaan, dan lingkungan dalam tubuh tempat obat dipenyserapan. Dalam hal ini, formulasi bentuk sediaan adalah faktor paling penting dalam pelepasan obat.

Apabila molekul obat terikat pada permukaan kulit atau mukosa oleh ikatan ion, ikatan hidrogen atau van der Waal dinamakan adsorpsi. Sedangkan jika obat mencapai lapisan yang lebih dalam tapi tidak mencapai kapiler darah dinamakan peristiwa penetrasi. Kemudian, obat menembus melalui dinding kapiler dan menuju sirkulasi sistemik dinamakan penyerapan. Secara ringkas, Definisi penyerapan atau penyerapan adalah perpindahan obat dari tempat pemberian ke sirkulasi sistemik (peredaran darah).

Obat harus berada dalam larutan air pada tempat penyerapan agar dapat dipenyserapan. Penyerapan suatu obat dapat terjadi pada bagian bukal, sublingual (bawah lidah), gastrointestinal (saluran cerna), kulit (kutan), otot (muskular), rongga perut (peritoneal), mata (okular), nasal (hidung), paru atau rektal. Mekanisme penyerapan bisa dengan cara difusi pasf, transport aktif, transport konvektif, difusi terfasilitasi, transport pasangan ion dan pinositosis.

Penyerapan di rectum dapat terjadi dengan tig acara, yaitu melewati pembuluh darah secara langsung, melewati pembuluh getah bening serta melalui pembuluh darah secara tidak langsung melalui hati.

Faktor yang mempengaruhi Penyerapan obat perrektal

Proses awal farmakokinetika adalah penyerapan obat apabila obat diberikan secara ekstravaskuler. Pada proses penyerapan obat melibatkan transport melewati membran sel sebelum obat mencapai jaringan atau organ. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan obat antara lain :

1) Kecepatan disolusi obat

Kecepatan disolusi obat merupakan syarat utama bagi obat-obat dalam bentuk padatan misalnya tablet dan kecepatan disolusi ini dipengaruhi oleh luas permukaan obat yang melarut.

2) Ukuran partikel

Untuk obat yang sukar larut dalam air, ukuran partikel sangat mempengaruhi. Obat-obat dengan ukuran partikel kecil relatif mudah larut dalam cairan dibandingkan partikel dengan ukuran yang besar.

3) Kelarutan dalam lipid atau air

Penyerapan obat juga dipengaruhi oleh koefisien partisi. Telah disampaikan bahwa medium penyerapan sebagian besar berupa air sedangkan membran sel lebih bersifat lipofilik. Oleh karena itu, suatu obat harus dapat larut dalam air maupun lipid.

4) Ionisasi

Sebagian besar obat merupakan suatu elektrolit lemah sehingga ionisasinya dipengaruhi oleh pH medium. Dalam mediumnya obat tersebut dalam dua bentuk yaitu bentuk terion yang lebih mudah larut dalam air dan bentuk tak terionkan yang mudah larut dalam lipid dan lebih mudah dipenyerapan.

5) Aliran darah pada tempat penyerapan

Aliran darah pada tempat penyerapan adalah penting karena membantu proses penyerapan yaitu mengambil obat menuju sirkulasi sistemik. Semakin besar aliran darah maka penyerapan juga semakin besar.

6) Kecepatan pengosongan cairan rektal

Lambung merupakan bagian dari sistem penyerapan suatu obat. Obat yang dipenyerapan di rektal akan meningkat proses penyerapannya jika kecepatan pengosongan lambung besar dan sebaliknya.

7) Motilitas rektal

Motilitas rektal yang besar misalnya pada saat diare dapat mengurangi absorpsi obat karena waktu kontak antara obat dengan absorpsinya adalah pendek.

8) Pengaruh makanan atau obat lainnya.

Umumnya rectum selalu kosong, kecuali saat defikasi. Adanya sejumlah feses pada keadaan defikasi kadang-kadang tidak dapat diabaikan. Seperti pada pembeian lavement pembersihan sebelum pemberian obat per rectum dapat memperbaiki penyerapan. Selain feses di rectum terdapat pula senyawa lain, walaupun jumlah kecil seperti ampula recti mengandung sedikit air (sekitar 2 ml) dan senyawa kental sejenis musin. Derajat keasaman cairan rectum juga sering menjadi objek penelitian yang kadang-kadang hasilnya bertentangan, peneliti tertentu menyatakan bahwa pH rectum mirip pH usus besar sekitar 6,8, sedang peneliti yang lain sekitar 5,4. Namun dengan pengukuran yang akurat dapat dibuktikan bahwa cairan rectum bersifat netral antara 7,2 sampai 7,4. Tergantung pada senyawa yang ada di dalamnya, cairan rectum kemampuan pendaparannya tidak bermakna.

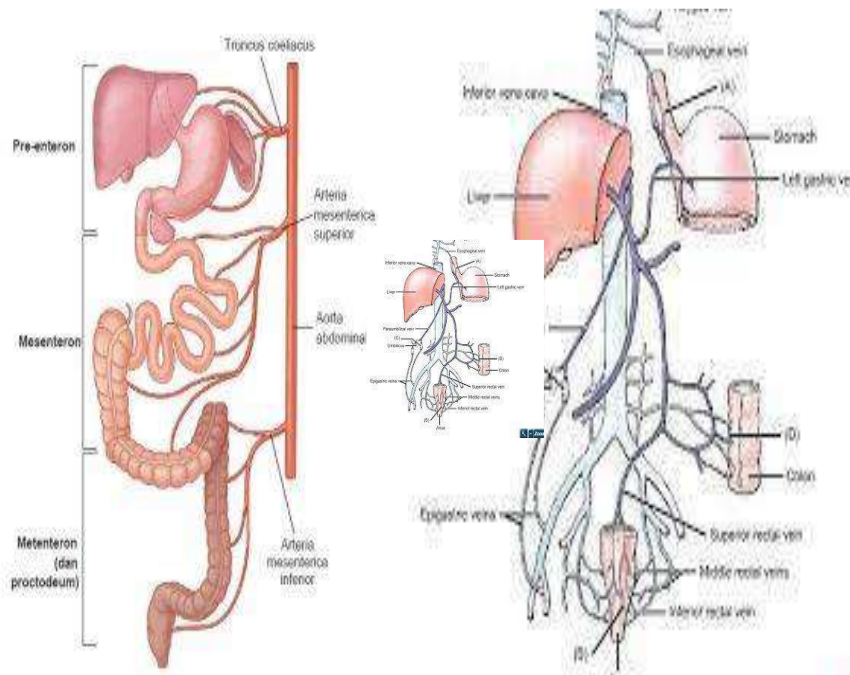
Mukoas rectum pada keadaan tertentu bersifat permeable sempurna.

Penyerapan rectum kadang-kadang lebih baik dari penyerapan bukal. Ini dibuktikan bahwa posology bersifat individu. Sebagai contoh tetrasiklin, benzilpenisilin, nitrofurantoin, parasetamol, fenasetin, Trevinrix dan insulin. Penyerapan juga tergantung pada derajat pengosongan saluran cerna jadi tidak dapat diberlakukan secara umum. Beberapa obat tertentu tidak diserap oleh mukosa rectum, seperti penisilin dan vitamin B12.

Beberapa makanan atau obat dapat mempengaruhi proses absorpsi suatu obat lainnya. Pemberian makanan atau obat dapat mempengaruhi variabel di atas sehingga mempengaruhi keefektivan absorpsi obat.

#### 9) Cara pemberian

Cara pemberian sediaan rektal sangat berpengaruh terutama untuk obat-obat yang ditujukan menghindari first past efek. Posisi sediaan yang terlalu dalam akan menyebabkan obat yang diserap akan langsung dibawa aliran darah menuju hati seperti yang terlihat pada vaskularisasi di Gambar 6.



Gambar 6 Vaskularisasi dari rectum ke seluruh tubuh

Apabila suppositoria berada di daerah anal, maka penyerapan hanya terjadi melalui pembuluh darah secara langsung dan lewat pembuluh getah bening sehingga tidak melewati sawar hepatic. Hanya sawar inferior dan vena intermedied yang berperan dan membawa zat aktif melalui vena iliaca ke vena cava inferior. Oleh karena itu untuk zat aktif yang dirusak dihati menjadi lebih aktif bila diberikan lewat rektal dibandingkan dengan diberikan secara oral.

Saluran getah bening juga berperan pada penyerapan rektal, yaitu melalui saluran toraks yang mencapai vena subclvula sinistra. Menurut Fabre dan Regnier pengaruh tersebut hanya berlaku untuk obat-obat yang larut dalam lemak.

#### **4. Distribusi Obat yang diberikan per rectum**

Distribusi merupakan perpindahan obat dari sirkulasi sistemik menuju ke suatu tempat di dalam tubuh (cairan dan jaringan). Tempat distribusi adalah cairan pada berbagai jaringan yaitu protein plasma, hati, ginjal, tulang, lemak, barrier darah otak, barter plasenta. Tempat distribusi tersebut merupakan parameter kualitatif distribusi. Sedangkan mekanisme distribusi dapat melalui transport konvektif, pinositosis atau difusi pasif.

Komposisi cairan tubuh meliputi cairan ekstraseluler dan intraseluler. Cairan ekstraseluler mengandung plasma darah (berkisar 4,5 % berat badan), cairan interstitial (16 %) dan getah bening (1,2 %). Cairan intraseluler (30-40 %) merupakan penjumlahan kandungan cairan dari seluruh sel tubuh. Cairan transeeluler (2,5 %) meliputi cairan synovial, pleura, peritoneal, intraokular, serebrospinal dan sekresi digestif. Supaya dapat masuk ke kompartemen transeeluler dari kompartemen ekstraseluler, obat harus dapat menembus barter seluler.

##### ***Barter darah otak***

Barter mengandung beberapa lapisan sel endotelial yang digabungkan oleh *tight junction*. Otak sulit ditembus oleh beberapa obat misalnya beberapa obat antikanker dan antibiotik misalnya aminoglikosida karena barter tersebut bersifat lipid solubel. Pada kondisi inflamasi misalnya meningitis, dapat mengganggu integritas barter sehingga beberapa obat dapat menembusnya.

##### ***Volume distribusi***

Volume distribusi adalah volume cairan tubuh tempat suatu obat pada akhirnya terdistribusikan, dinotasikan  $V_d$ . Volume distribusi menggambarkan luas distribusi obat dalam tubuh. Volume distribusi merupakan parameter kuantitatif distribusi.



$$Vd = \frac{Q}{Cp}$$

Keterangan:

Dimana Q adalah jumlah obat total dan Cp adalah konsentrasi obat dalam darah. Volume distribusi dari beberapa obat disajikan pada tabel III. Volume plasma berkisar 0,05 L/kg BB. Beberapa obat misalnya heparin yang hanya didistribusikan pada kompartemen plasma karena molekulnya terlalu besar untuk menembus dinding kapiler. Di samping itu juga disebabkan karena ikatan yang kuat dengan protein plasma. Volume ekstraseluler berkisar 0,2 L/kg dan tepat untuk obat-obat yang bersifat polar misalnya vekuronium, gentamisin dan karbesilin. Obat tersebut sulit menembus sel karena kelarutan lipid-nya rendah sehingga tidak dapat menembus barrier darah-otak dan plasenta. Cairan total tubuh berkisar 0,55 L/kg dan volume distribusi dicapai oleh obat yang larut dalam lipid misalnya fenitoin. Ikatan obat diluar kompartemen plasma seperti pada lemak tubuh akan meningkatkan volume distribusi.

**Tabel 3 Volume distribusi beberapa obat dibandingkan volume kompartemen cairan tubuh (Ritschel, 1992)**

Volume (L/kg BB)	Kompartemen	Vd (L/kg BB)	Obat
0,05	Plasma	0,05-0,1	Heparin, Insulin
0,2	Cairan ekstraseluler	0,1 -0,2	Warfarin,
0,55	Cairan total tubuh	0,2 - 0,4	Sulfametoksazol,
		0,4 - 0,7	Glibenklamid,
		< 1	Atenolol
		1 -2	Tubokurarin
		2-5	Teofilin
		>10	Etanol, Neostigmin,
			Fenitoin
			Metotreksat,
			Indometasin,
			Parasetamol,
			Diazepam,

			Lignokain Morfin, Propranolol, Digoksin, Klorpropamid Nortriptilm, Imipramin
--	--	--	---

### ***Ikatan obat pada material biologi***

Plasma darah mengandung 93 % air dan 7 % terdiri berbagai senyawa terlarut terutama protein. Fraksi protein utama adalah albumin (5 % dari total plasma). Protein tidak hanya ditemukan pada plasma namun juga pada jaringan. Obat biasanya terikat pada albumin meskipun beberapa obat terikat pada protein lainnya. Ikatan obat dengan albumin bersifat reversibel dan ikatan yang terlibat biasanya adalah lemah dan spesifik.

Albumin serum manusia mempunyai BM sebesar 67.500 dan tersusun oleh 20 asam amino yang berbeda. Jenis asam amino dan posisinya dalam molekul protein menentukan ikatannya dengan obat. Kelompok basa misalnya arginin, histidin dan lisin bertanggung jawab mengikat obat asam, sedangkan kelompok asam amino basa misalnya asam aspartat, asam glutamat dan tirosin mengikat obat basa. Pada pH 7,4 darah, kelompok karbonil asam terprotonasi menjadi ion positif dan membentuk muatan positif maupun negatif pada permukaannya. Sehingga dapat menarik ion yang bermuatan ion berlawanan dengan kekuatan elektrostatis. Obat dapat terikat albumin melalui ikatan hidrogen, van der Waals dan hidrofobik. Obat asam terikat kuat pada albumin sedangkan obat basa terikat lemah pada albumin. Ikatan tersebut bersifat reversibel dan tidak spesifik.

### ***Faktor-faktor yang mempengaruhi distribusi***

Telah disampaikan bahwa efektivitas distribusi berkaitan langsung dengan derajat pengikatan pada protein plasma. Derajat pengikatan obat pada protein tergantung pada afinitas obat terhadap protein, jumlah tempat pengikatan, kadar protein dan kadar obat. Keempat faktor tersebut dipengaruhi oleh kondisi penyakit dan pendesakan. Penyakit seperti pada organ hati, ginjal, atau luka bakar dan trauma dapat mengakibatkan kondisi yang dinamakan hipoalbuminemia (kadar albumin mengalami penurunan di dalam plasma). Oleh sebab itu, kadar obat dalam bentuk bebas akan meningkat sehingga akan meningkatkan efek farmakologi obat bersangkutan. Pendesakan dapat terjadi manakala terdapat obat lain yang mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap protein plasma sehingga mengakibatkan kadar obat bebas meningkat dan pada akhirnya efek obat juga meningkat. Pendesakan akan bermakna klinik manakala ikatan obat dan protein sebesar lebih dari 80-90 % dan volume distribusinya kecil ( $< 0,15$  mL/g). Sebagai contoh warfarin dapat didesak oleh klofibrat atau asam mefenamat sehingga meningkatkan efek antikoagulasi warfarin sehingga penderita dapat mengalami pendarahan.

## **1. Metabolisme**

**Metabolisme mempunyai tiga tujuan utama yaitu:**

- 1) menyediakan energi bagi fungsi tubuh dan pemeliharaan,
- 2) memecah senyawa yang tercerna misalnya katabolisme, menjadi senyawa yang lebih sederhana dan biosintesis molekul yang lebih kompleks misalnya anabolisme, biasanya membutuhkan energi, dan
- 3) mengubah senyawa asing (obat) menjadi lebih polar, larut air dan terionisasi sehingga lebih mudah diekskresi.

Metabolisme obat disebut juga biotransformasi meskipun antara keduanya juga sering dibedakan. Sebagian ahli mengatakan bahwa istilah metabolisme

hanya ditujukan untuk perubahan-perubahan biokimiawi atau kimiawi yang dilakukan oleh tubuh terhadap senyawa endogen sedang biotransformasi peristiwa yang sama bagi senyawa eksogen (xenobiotika).

Metabolisme obat atau biotransformasi adalah suatu perubahan secara biokimia atau kimiawi suatu senyawa di dalam organisme hidup. Definisi lainnya adalah perubahan suatu senyawa menjadi senyawa lainnya yang disebut metabolit yang terjadi pada sistem biologis. Reaksi metabolisme obat tersebut sebagian besar terjadi pada organ hati khususnya pada sub-seluler retikulum endoplasma. Organ-organ yang bertanggung jawab dalam metabolisme obat adalah hati, paru, ginjal, mukosa dan darah merah.

**Tabel 4. Sel yang mengandung enzim metabolisme obat pada berbagai organ**

<b>Organ</b>	<b>Sel</b>
Hati	Sel parenkim (hepatosit)
Ginjal	Sel tubulus proksimal (segmen S3)
Paru	Sel Clara, Sel jenis II
Usus	Sel batas mukosa
Kulit	Sel epitel
Testis	Tubulus seminiferus, sel sertoli

Metabolisme obat adalah sangat kompleks. Biasanya, metabolit obat adalah lebih larut dalam air daripada obatnya karena mengandung gugus fungsional yang dapat berkonjugasi dengan gugus hidrofilik. Meskipun metabolit biasanya larut dalam air tetapi ada pengecualian pada *p*-asam klorofenasetat (metabolit *p*-asam klorofenilasetat) atau N<sup>4</sup>-asetilsulfanilamid (metabolit sulfanilamid). Sering bahwa metabolit obat lebih diionisasi pada pH fisiologi daripada obatnya sehingga bentuk garam yang larut dalam air dapat menurunkan kelarutannya dalam lipid sehingga mudah untuk diekskresikan.

***Jalur metabolisme obat***

Enzim yang berperan dalam metabolisme obat terdapat pada fraksi mitokondrial atau mikrosomal. Bahkan metabolisme obat dapat terjadi manakala enzim metabolisme diproduksi oleh sel-sel di sirkulasi sistemik. Obat kemungkinan dimetabolisme dalam epitelium gastrointestinal selama absorpsi atau oleh hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik, proses terakhir ini dinamakan efek lintas pertama (*first-pass effect*) yang mengakibatkan penurunan bioavailabilitas.

Reaksi metabolisme obat atau biotransformasi dibagi menjadi 2:

- 1) Metabolisme obat fase I (fase non sintetik)
- 2) Metabolisme obat fase II (fase sintetik)

### ***Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme obat***

Metabolisme obat di dalam tubuh dapat mengalami perubahan dan hal ini membawa dampak pada perubahan efek farmakologi obat yang bersangkutan, Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme obat adalah:

- 1) Intrinsik obat

Faktor intrinsik obat ini meliputi kelarutannya dalam lipid, ikatan protein plasma, dosis yang digunakan dan cara pemberian.

- 2) Fisiologi organisme

Faktor fisiologi ini adalah jenis makhluk hidup, galur (ras), jenis kelamin, umur dan kondisi kehamilan. Malation suatu jenis pestisida, pada mamalia dan manusia diubah menjadi malation diasid dan mengalami dekarboksilasi dan dikonjugasikan dengan enzim metabolisme fase II untuk diekskresikan, sedangkan pada insektisida malation diubah menjadi malaokson yang bersifat toksik.

- 3) Farmakologi Faktor ini meliputi induksi dan inhibisi enzim metabolisme.

Beberapa obat yang dapat menginduksi senyawa lain misalnya fenobarbital, progesteron dan tolbutamid. Obat tersebut dapat menginduksi enzim metabolisme obat sehingga keberadaan obat dalam tubuh menjadi berkurang mengakibatkan penurunan efek klinik obat. Sedangkan inhibitor enzim misalnya aspirin, kloramfenikol, fenilbutason

yang masing-masing menghambat metabolisme fase I klorpropamid, heksobarbital dan difenilhidantion. Adanya inhibitor tersebut akan menghambat reaksi metabolisme obat sehingga keberadaan obat dalam tubuh meningkat dan sebagai konsekuensi klinik adalah kenaikan efek farmakologinya.

4) Kondisi patologi

Kondisi patologi meliputi jenis dan tingkat penyakit dapat mempengaruhi metabolisme suatu obat. Telah disampaikan bahwa hati merupakan organ utama bagi reaksi metabolisme obat sehingga apabila terjadi kondisi patologi pada organ tersebut misalnya nekrosis hepar atau hepatitis maka obat yang lebih dominan dimetabolisme di hati seperti tolbutamid dapat mengalami gangguan metabolisme sehingga efek farmakologinya dapat meningkat. Dalam hal ini, pengetahuan mengenai penyesuaian dosis pada penderita tersebut adalah penting bagi pada apoteker yang akan berkerja di rumah sakit.

5) Susunan makanan

Unsur-unsur makanan meliputi protein, lemak, karbohidrat, vitamin, unsur runutan dan alkohol dapat mempengaruhi metabolisme obat. Ini terkait bahwa unsur makanan tersebut dapat memacu kemampuan baik secara kualitas maupun kapasitas enzim metabolisme obat khususnya P-450 untuk mengkatalisis reaksi metabolisme obat.

6) Lingkungan

Faktor lingkungan meliputi produk petroleum, logam berat dan insektisida yang berasal dari cemaran lingkungan. Mekanisme dari faktor tersebut adalah juga terkait dengan kemampuannya menginduksi atau menghambat enzim pemetabolisme.

## 2. Ekskresi

Tabel 5. Pola ekskresi obat

Pola ekskresi		
Jalur ekskresi	Mekanisme	Contoh
Urin	Filtrasi glomerulus,	Semua obat dalam bentuk ion,
Empedu	sekresi tubular aktif	penisilin, diuretik merkurat organik
Intestin / usus	Transport aktif, difusi	Senyawa ammonium striknin, kuinin,
Saliva	pasif dan kuartener,	tetrasiklin
Paru	pinositosis	Asam organik terionisasi
Keringat	Difusi pasif dan	Penisilin, tetrasiklin, tiamin, etanol
Susu	sekresi empedu	dan eter
	Difusi pasif dan	Kamfor, amonium klorida, iodida,
	transport aktif	natrium bikarbonat
	Difusi pasif	Asam dan basa lemah organik,
	Difusi pasif	tiamin
	Difusi pasif dan	Basa organik lemah, anastesi,
	transport aktif	eritromisin, streptomisin, kanamisin dan gentamisin

Ekskresi merupakan perpindahan obat dari sirkulasi sistemik (darah) menuju ke organ ekskresi. Obat mengalami ekskresi untuk keperluan detoksifikasi obat tersebut. Apabila obat tidak diekskresi maka obat akan tertinggal dalam tubuh dan mengakibatkan ketoksikan pada organisme bersangkutan. Tempat atau jalur ekskresi adalah melalui ginjal (organ utama), hati atau empedu, paru, kelenjar saliva, kelenjar susu dan kelenjar keringat, seperti disajikan pada tabel 5. Pada kesempatan ini hanya dibahas detail ekskresi melalui ginjal dan hati karena dua mekanisme tersebut merupakan mekanisme ekskresi dari kebanyakan obat.

## 2.5 Evaluasi Biofarmasetika Sediaan Obat Rektal

Faktor-faktor yang terlibat dalam biofarmasetika:

- a) Stabilitas obat dalam sediaan
- b) Pelepasan obat dari sediaan
- c) Kecepatan pelepasan obat dari tempat absorpsi
- d) Absorpsi sistemik obat

Studi biofarmasetika memungkinkan desain rasional sediaan obat berdasarkan:

- a) Sifat fisikokimia obat
- b) Rute pemakaian, sifat anatomis dan fisiologis tempat pemakaian
- c) Efek farmakologis yang diinginkan (segera, lambat/tertunda, target)
- d) Sifat toksikologis obat
- e) Keamanan eksipien
- f) Efek eksipien dan sediaan terhadap penghantaran obat.

Evaluasi biofarmasetik bertujuan mempelajari factor-faktor yang mempengaruhi profil bioavailabilitas suatu zat aktif dan suatu metabolitnya guna meningkatkan aktivitas farmakologik dan aktivitas terapeutik obat, meliputi:

- a. Interaksi antara formulasi dan teknologi suatu bentuk sediaan dengan menentukan sifat-sifat fisiko-kimia dari obat jadi.
- b. Interaksi diantara zat aktif dan organ tubuh, yang menentukan profil bioavailabilitas obat.

Tahapan uji evaluasi biofarmasetika meliputi: Uji Difraksi Sinar X Dispersi Padat, Uji Keseragaman Bobot, uji organoleptis, uji waktu leleh dan uji disolusi. Sehingga di peroleh waktu yang diharapkan, penentuan pemilihan pembawa dan penentuan kadar obat didalam darah yang dapat memberikan hasil yang sesuai harapan.



## Rangkuman

1. Rektum adalah organ terakhir dari usus besar yang terbentang dari kolon sigmoid sampai dengan anus panjang rektum sampai kanalis ani adalah 5,9 inci. Rectum memiliki panjang pada manusia dewasa rata-rata 15-19 cm, 12-14 cm bagian pelvinal sampai 5-6 cm bagian perineal, pada bagian teratas dibungkus dengan lapisan peritoneum. Sedang pada bagian bawah tidak dibungkus dengan peritoneum maka disebut pula dengan rectal ampula. yaitu membrane serosa yang melapisi dinding rongga abdomen dan pelvis dan melapisi visera. Kedua lapisan tersebut menutupi ruang potensial, rongga peritoneum. Anal canal memiliki panjang 4-5 cm. Luas permukaan rectal 200-400 cm<sup>2</sup>, pada saat kosong rectum mengandung sejumlah kecil cairan (1-3 ml) dengan kapasitas buffer yang rendah; pH sekitar 7,2 karena kD (kecepatan disolusi), pH akan bervariasi sesuai obat yang terlarut di dalamnya. Rektum disuplai oleh arteri rektal superior (cabang dari arteri mesenterika inferior), arteri rektal tengah (cabang dari arteri iliaka interna) dan arteri rektal inferior (cabang dari arteri pudenda interna dari arteri iliaka interna). .Rektum dialiri oleh 3 jenis pembuluh darah, Vena haemorrhoidales superior yang bermuara ke vena mesentericum inferior, selanjutnya masuk kedalam vena porta, dan juga membawa darah langsung ke peredaran umum; Vena haemorrhoidales medialis dan vena haemorrhoidales inferior yang bermuara ke venae cava inferior dengan perantara venae iliaca interna selanjutnya membawa darah ke peredaran umum (kecuali hati); dan Vena haemorrhoidales anterior = Vena haemorrhoidales medialis
2. Faktor yang mempengaruhi LDA obat rektal adalah kandungan rectum, aliran darah ke rectum, volume cairan rectum, karakteristik fisika kimia zat aktif, ukuran partikel zaktif, bentuk sediaan, ikatan dengan protein plasma.
3. Penyerapan obat di rektal terjadi setelah zat aktif dilepaskan dan terlarut dan berdifusi ke cairan rectum. Penyerapan dari cairan rectum berlangsung dengan mekanisme difusi atau transport pasif yang dipengaruhi oleh faktor fisika kimiawi obat, bentuk sediaan, dan lingkungan dalam tubuh tempat obat dipenyerapan.

4. Distribusi obat yang diberikan per rectum terjadi dari tempat pemberian ke seluruh tubuh yang terjadi dengan mekanisme transport konvektif, pinositosis atau difusi pasif.
5. Eliminasi obat mencakup metabolisme dan ekskresi, dimana metabolisme obat atau biotransformasi adalah perubahan suatu senyawa menjadi senyawa lainnya yang disebut metabolit yang terjadi pada sistem biologis. Organ yang bertanggung jawab untuk eliminasi obat adalah hati khususnya pada sub-seluler retikulum endoplasma, ginjal, mukosa dan darah merah.

## Daftar Pustaka

18. Trusha J. Purohit, Sara M. Hanning and Zimei Wu, 2018, Advances in rectal drug delivery systems, PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY 2018, VOL. 23, NO. 10, 942–952  
<https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>.
19. Teti Indrawati, Perjalanan Obat Peroral dalam Tubuh, Penerbit Salemba Medika, 2018.
20. \*Pushkar Baviskara, Anjali Bedsea, Sayyed Sadiqueb, Vikas Kundera, Shivkumar Jaiswala, Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppositories, nt. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 21(1), Jul – Aug 2013; n° 13, 70-76
21. Susan Hua, Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations, Frontiers in Pharmacology | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org), Okt.2019.
22. Shivakalyani Adepu and Seeram Ramakrishna, Molecules 2021, 26, 5905.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
23. Fabrizio Clarelli, Jingyi Liang, Antal Martinecz1, Ines Heiland, Pia Abel zur Wiesch, Multi-scale modeling of drug binding kinetics to predict drug efficacy, Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:381–394 ;  
<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03376-y>.
24. Purohit, T. J., Hanning, S. M., and Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. Pharm. Dev. Technol. 23 (10), 942–952.. doi: 10.1080/10837450.2018.1484766.
25. Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., and Tuleu, C. (2014). Rectal route in the 21st Century to treat children. Adv. Drug Deliv. Rev. 73, 34–49. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.012.
26. Mario Jug, Anita Hafner, Jasmina Lovric, Maja Lusina Kregar, Ivan Pepic, Zeljka Vanić, Biserka Cetina-Čičmek, Jelena Filipovic-Grčić, An overview of in vitro dissolution/release methods for novel mucosal drug delivery systems, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.072>

27. Raj Kumar<sup>1,2</sup>, 2019, Lipid-Based Nanoparticles for Drug-Delivery System, Nanocarriers for Drug Delivery. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814033-8.00008-4> Elsevier Inc.
28. das Neves, J., Araujo, F., Andrade, F., Michiels, J., Arien, K. K., Vanham, G., et al. (2013). In vitro and ex vivo evaluation of polymeric nanoparticles for vaginal and rectal delivery of the anti-HIV drug dapivirine. *Mol. Pharm.* 10 (7), 2793–2807. doi: 10.1021/mp4002365
29. 6. Nunes, R., Araujo, F., Barreiros, L., Bartolo, I., Segundo, M. A., Taveira, N., et al. (2018). Noncovalent PEG coating of nanoparticle drug carriers improves the local pharmacokinetics of rectal anti-HIV microbicides. *ACS Appl. Mater. Interface* 10 (41), 34942–34953. doi: 10.1021/acsami.8b12214
30. 7 Fakhur Ud, D., and Khan, G. M. (2019). Development and characterisation of levosulpiride-loaded suppositories with improved bioavailability in vivo. *Pharm. Dev. Technol.* 24 (1), 63–69. doi: 10.1080/10837450.2017.1419256
31. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Edition. 2005
32. Leon Shargel, Andrew B.C.YU. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua, 1988. Universitas Erlangga.
33. Liu, Y., Wang, X., Liu, Y., and Di, X. (2018). Thermosensitive in situ gel based on solid dispersion for rectal delivery of ibuprofen. *AAPS PharmSciTech.* 19 (1), 338–347. doi: 10.1208/s12249-017-0839-5
34. Aiache, J.P. et.al., (eds.) Biofarmasi, edisi ke 2, terjemahan Wiji Soeratri dan Nanizar Zaman – Joenoos, Airlangga University Press. Surabaya, 1993
35. Abdou, H.M., disolision bioavailability & Bioequivalen, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 1989.
36. Welling P.G., et.al.(eds), Pharmaceutical Bioequivalence, Mwrceel Dekker, New York. 1991

# PERJALANAN OBAT DALAM TUBUH YANG DIBERIKAN PER REKTAL

BIOFARMASETIKA



TETI INDRAWATI

Editor:

Syahril Taufik

Penerbit:

Pusat Publikasi Ilmiah Institut Sains dan Teknologi Nasional

Alamat:

Kampus ISTN Bumi Srengseng Indah Jl. Moh. Kahfi II,  
Jagakarsa Jakarta Selatan 1264

Edisi 1  
2022



Penerbit ISTN  
JAKARTA

ISBN :

ISBN 978-623-93137-9-1



9 786239 313791