BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kapsul

2.1.1 Definisi Kapsul

Kapsul merupakan suatu bentuk sediaan padat yang terbungkus dalam suatu cangkang keras atau lunak yang dapat larut (Syamsuni, 2006).

2.1.2 Macam-macam Kapsul

a. Kapsul Cangkang Keras

Kapsul cangkang keras ini terdiri dari bagian wadah dan bagian tutup yang terbuat dari metilselulosa, gelatin, pati, atau bahan lain yang sesuai. Cangkang kapsul biasanya diisi dengan bahan padat seperti serbuk, pellet, granul, dan tablet, dapat juga diisi bahan semisolid seperti campuran thermo-softening, campuran tiksotropik, dan pasta serta cairan bukan air (Syamsuni, 2006; Aulton and Taylor, 2013). Rentang ukuran cangkang kapsul keras ini mulai dari yang terkecil No. 5 hingga yang terbesar No. 000. Meskipun demikian pada umumnya ukuran cangkang kapsul terbesar yang dapat diterima oleh pasien adalah No. 00 (American Pharmaceutical Association, 2007). Ukuran dan volume cangkang kapsul keras dapat dilihat pada Tabel 2.1

b. Kapsul Cangkang Lunak

Berbeda dengan kapsul cangkang keras, jenis kapsul ini merupakan satu kesatuan yang dapat berbentuk bulat silindris (*pearl*) atau bulat

telur (globula). Seperti halnya cangkang kapsul keras, cangkang kapsul lunak ini juga dapat terbuat dari gelatin atau bahan lain yang sesuai, perbedaannya cangkang kapsul ini biasanya lebih tebal dengan kandungan air 6-13% dan dapat diplatisasi dengan penambahan senyawa poliol seperti sorbitol atau gliserin. Kapsul ini dapat diisi dengan bahan cair yang bukan air seperti polietilenglikol (PEG) berbobot molekul rendah dan dapat pula diisi dengan bahan padat seperti serbuk atau zat padat kering yang lain. Bentuk cangkang kapsul lunak bervariasi dan dapat digunakan untuk berbagai rute, seperti rute oral, vaginal, rektal, atau topikal (Syamsuni, 2006).

Tabel 2.1 Volume dan Ukuran Cangkang Kapsul Keras (Syamsuni, 2006)

No. Ukuran	Volume (mililiter)	
(2) 00 Y	1,20	
0	0,85	
1	0,62	
2	0,52	
3	0,36	
14 LQ	0,27	
LX 5	0,19	

2.1.3 Formulasi Kapsul

Semua formulasi yang diisikan ke dalam kapsul pada dasarnya harus memenuhi persyaratan sebagai berikut (Aulton and Taylor, 2013):

- Dapat diisikan dengan seragam agar produk yang dihasilkan stabil.
- 2. Harus dapat melepaskan bahan aktif dalam bentuk yang mudah diabsorbsi oleh pasien.
- 3. Harus memenuhi persyaratan farmakope atau aturan lain tentang kapsul yang berlaku.

BRAWIJAYA

Komponen yang biasa terdapat dalam isi kapsul meliputi diluen sebagai pengisi, lubrikan untuk mengurangi adhesi antar partikel, glidan untuk meningkatkan sifat alir, pembasah untuk meningkatkan penetrasi air, disentegran sebagai penghancur, dan penstabil untuk meningkatkan stabilitas produk.

2.1.4 Cara Pengisian Kapsul

Terdapat tiga cara pengisian kapsul, yaitu (Syamsuni, 2006):

a. Secara manual

Pengisian kapsul dengan cara ini merupakan cara pengisian yang paling sederhana yaitu dengan menggunakan tangan tanpa bantuan alat lain. Sebelum dimasukkan ke dalam kapsul serbuk ditimbang sesuai dengan jumlah yang diinginkan baru kemudian dimasukkan ke dalam bagian wadah kapsul dan ditutup.

b. Alat bukan mesin

Alat yang dimaksudkan disini adalah yang menggunakan tangan manusia, dengan alat ini kapsul yang didapatkan akan lebih seragam dan pengerjannya dapat lebih cepat karena dalam satu kali pembuatan dapat dihasilkan puluhan kapsul.

c. Alat mesin

Penggunaan alat ini lebih cenderung digunakan untuk produksi secara besar-besaran agar keseragaman kapsul tetap terjaga. Alat ini bersifat otomatis mulai dari membuka, mengisi, sampai menutup kapsul.

2.1.5 Penyimpanan Kapsul

Menurut Departemen Kesehatan RI tahun 1995 dalam Farmakope Indonesia Edisi IV meskipun cangkang kapsul keras tampak keras namun

sebenarnya masih mengandung 10-15% air. Bila disimpan di tempat yang lembab, cangkang kapsul akan menjadi lunak dan lengket satu sama lain serta sukar dibuka karena cangkang kapsul tersebut menyerap air dari udara yang lembab. Sebaliknya jika disimpan dalam tempat yang terlalu kering, cangkang kapsul akan kehilangan kandungan air sehingga mudah rapuh dan pecah. Oleh karena itu, kapsul sebaiknya disimpan dalam tempat atau ruang sebagai berikut (Syamsuni, 2006):

- a. Tidak terlalu dingin, lembab, dan kering
- b. Terbuat dari botol gelas atau plastik, tertutup rapat, dan diberi bahan pengering (silika gel).
- c. Terbuat dari alumunium foil dalam blister atau strip.

2.1.6 Keuntungan dan Kerugian Bentuk Sediaan Kapsul

Keuntungan pemberian bentuk sediaan kapsul antara lain adalah sebagai berikut (Syamsuni, 2006):

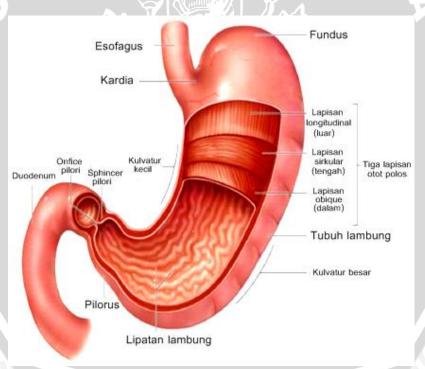
- a. Memiliki bentuk yang praktis dan menarik.
- b. Cangkang kapsul tidak berasa sehingga dapat menutupi rasa dan bau obat yang tidak enak.
- c. Mudah ditelan.

Sementara untuk kerugian bentuk sediaan kapsul adalah sebagai beriku (Syamsuni, 2006):

- a. Tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang mudah menguap, karena pori-pori cangkang kapsul tidak dapat menahan penguapan.
- b. Tidak dapat diguanakan untuk zat-zat yang higroskopis (menyerap lembab) dan yang dapat bereaksi dengan cangkang kapsul.
- c. Tidak dapat diberikan pada balita dan tidak dapat dibagi-bagi.

2.2 Anatomi dan Fisiologi Lambung

Lambung adalah organ yang berfungsi untuk memproses dan mentransport makanan. Lambung memiliki kapasitas yang cukup besar sebagai tempat penyimpanan sementara sehingga sebagian besar makanan dapat dicerna dengan cepat disini. Pencernaan makanan secara enzimatik dimulai di lambung, terutama untuk protein. Kontraksi otot polos lambung dan adanya proses penggilingan makanan di dalam lambung membuat makanan menjadi lebih lunak. Makanan yang telah lunak akan dilepaskan ke dalam usus halus secara berlahan-lahan (Narang, 2010; Bhardwaj *et al.*, 2014). Anatomi lambung secara lengkap dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi lambung (Badoni et al., 2012)

Secara garis besar anatomi lambung dibagi menjadi tiga bagian yaitu fundus, bagian tubuh lambung, dan antrum atau pilorus. Fundus merupakan bagian lambung yang paling atas, sedangkan tubuh lambung merupakan lambung bagian tengah, dan antrum merupakan bagian lambung yang paling

bawah. Tubuh lambung berfungsi sebagai penyimpanan untuk bahan makanan yang belum dicerna, sedangkan antrum berfungsi sebagai bagian utama untuk proses pencampuran dan bekerja sebagai pompa untuk pengosongan lambung dengan aksi pendorongan. Rata-rata pH lambung kosong adalah 1,1 ± 0,15, ketika makanan datang pH lambung akan meningkat menjadi 3,0 hingga 4,0 tergantung pada kapasitas pembufferan dari protein. Pada kondisi kosong sekresi dasar dari lambung pada wanita lebih rendah jika dibandingkan dengan laki-laki (Narang, 2010).

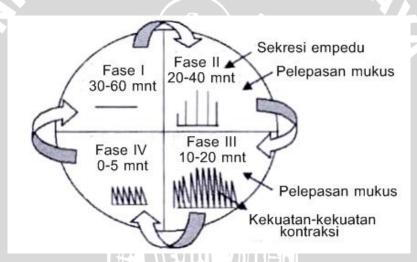
Selama puasa lambung menjadi mengempis dengan volume residual sekitar 50 mL yang mengandung sedikit jumlah asam lambung (pH 1-3) dan air. Pengosongan asam lambung selama puasa sama bagusnya dengan pengosongan asam lambung ketika dalam keadaan makan karena adanya penyesuaian motalitas. Terdapat dua mode motalitas pada GI yaitu pola motalitas interdigestif dan pola motalitas digestif. Selama kondisi puasa mode yang terjadi adalah pola interdigestif yang merupakan rangkaian kejadian elektrik di dalam pencernaan dengan siklus baik di dalam lambung maupun di dalam usus adalah setiap 2 hingga 3 jam. Siklus ini juga dikenal dengan siklus mioelektrik interdigestif atau siklus migrasi mioelektrik yang juga biasa disebut migrasi mioelektrik kompleks atau *migrating myoelectric complex* (MMC) yang dibagi menjadi 4 fase, yaitu (Narang, 2010):

- 1. Fase I (fase basal) dimulai 30 hingga 60 menit dengan kontraksi yang jarang.
- Fase II (sebelum pemecahan atau preburst) berlangsung selama 20 hingga 40 menit dengan aksi potensial dan kontraksi yang bersifat intermitten, intensitas dan frekuensinya akan meningkat secara bertahap.

BRAWIJAYA

- 3. Fase III (fase pemecahan) berlangsung selama 10 hingga 20 menit. Terjadinya kontraksi secara reguler dan intens untuk waktu yang singkat. Pembersihan semua makanan yang tidak dicerna tergantung dari gelombang yang terjadi pada saat fase ini yang juga dikenal sebagai gelombang penjaga (housekeeper wave).
- 4. Fase IV berlangsung 0 hingga 5 menit dan terjadi diantara fase III dan I dari siklus konsekutif.

Ringkasan empat fase dalam MMC tersebut dapat dilihat pada ilustrasi Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Pola motilitas dalam saluran GI (Narang, 2010)

Setelah proses pencernaan terjadi, pola kontraksi dari kondisi puasa berubah menjadi kondisi makan yang juga dikenal sebagai pola motilitas digestif dan terdiri dari kontraksi secara berkelanjutan dari fase II kondisi puasa. Kontraksi-kontraksi tersebut mengurangi ukuran partikel-partikel makanan hingga kurang dari 1 mm, partikel-partikel tersebut kemudian didorong menuju bagian pilorus dalam bentuk suspensi. Selama kondisi makan onset dari motilitas interdigestif tertunda sehinnga kecepatan pengosongan lambung melemah (Bhardwaj *et al.*, 2014).

2.3 Modifikasi Sistem Penghantaran Obat

Modifikasi sistem penghantaran obat secara konvensional dapat dibagi menjadi empat kategori, yaitu pelepasan dengan target spesifik, pelepasan dengan target reseptor, pelepasan tertunda, dan lepas lambat (pelepasan terkontrol dan pelepasan diperpanjang). Pelepasan dengan target tertentu merupakan sistem penghantaran obat yang ditujukan untuk bekerja pada sisi biologi tertentu seperti target organ atau jaringan. Sedangkan untuk sistem penghantaran dengan terget reseptor khusus ditujukan untuk reseptor pada jaringan atau organ. Pelepasan dengan target tertentu dan dengan target reseptor memenuhi salah satu aspek ruang dari sistem penghantaran obat dan juga dipertimbangkan menjadi sistem penghantaran obat tertunda (Kumar et al., 2012).

Pelepasan tertunda merupakan suatu sistem penghantaran yang menggunakan dosis satu atau lebih unit obat lepas segera secara berulang dan intermitten menjadi bentuk sediaan tunggal. Contoh dari sistem penghantaran obat tertunda adalah adanya aksi berulang dari tablet dan kapsul serta tablet salut enterik yang waktu pelepasannya tertunda dengan adanya lapisan penghalang dari penyalutan (Kumar *et al.*, 2012). Sedangkan sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang melepaskan satu atau lebih obat secara berlanjut dalam pola waktu yang telah ditentukan selama periode tertentu baik untuk tujuan sistemik atau untuk target organ yang spesifik (Kumar *et al.*, 2012).

Sediaan lepas lambat terdiri dari dua macam yaitu sediaan dengan pelepasan obat terkontrol dan sediaan dengan pelepasan obat diperpanjang. Sistem penghantaran obat terkontrol merupakan sistem penghantaran obat

dengan pelepasan perlahan selama periode waktu yang diperpanjang. Sedangkan sediaan dengan sistem pelepasan diperpanjang adalah bentuk sediaan yang melepaskan obat dengan lebih pelan daripada pelepasan obat secara normal pada kecepatan yang telah ditentukan, sistem ini dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis hingga dua kali lipat (Kumar *et al.*, 2012). Terdapat beberapa pertimbangan untuk formulasi dari obat lepas lambat yaitu (Ratilal *et al.*, 2011):

- a. Jika zat aktif memiliki waktu paruh yang panjang (lebih dari 6 jam), maka dengan sendirinya obat tersebut akan mengalami lepas lambat.
- b. Jika zat aktif tidak berkaitan dengan konsentrasinya di dalam darah, waktu pelepasan tidak memiliki arti.
- c. Jika absorbsi dari zat aktif merupakan proses transport aktif, pengembangan produk dengan modifikasi waktu pelepasan dapat menjadi masalah, dan
- d. Jika bahan aktif memilki waktu paruh yang pendek, hal tersebut akan memungkinkan diperlukannya jumlah obat besar untuk menjaga dosis obat tetap efektif dalam waktu yang panjang. Pada kasus ini, obat yang memiliki jendela terapi yang luas sebaiknya diberikan dengan cara pemberian yang lain untuk menghindari toksisitas karena tidak terdapat jaminan keamanan jika dibuat dalam bentuk sediaan ini.

Tujuan pembuatan obat lepas lambat adalah sebagai berikut (Ratilal et al., 2011):

a. Mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan efektivitas dari obat untuk tujuan aksi lokal, mengurangi dosis atau menyediakan sistem penghantaran obat yang seragam.

BRAWIJAYA

- b. Memungkinkan pemberian dosis tunggal untuk durasi waktu beberapa hari atau beberapa minggu, seperti untuk terapi infeksi atau terapi-terapi jangka panjang pada pasien hipertensi atau diabetes.
- c. Memungkinkan untuk penghantaran zat aktif langsung pada sisi kerja,
 meminimalisasi atau mengeliminasi efek samping.
- d. Memungkinkan untuk penghantaran pada reseptor yang spesifik atau daerah lokal pada sel dan daerah spesifik pada tubuh atau organ.
- e. Keamanan dari obat-obatan yang berpotensi tinggi dapat meningkat dan efek yang tidak diinginkan baik lokal maupun sistemik dapat berkurang pada pasien yang sensitif.

Sediaan bentuk lepas lambat memberikan keuntungan berupa keseragaman pelepasan obat selama periode waktu tertentu, terkontrolnya kadar obat di dalam darah, frekuensi pemberian dosis lebih sedikit, efek samping lebih minimal, dan meningkatkan efikasi serta penghantaran yang konstan. Sistem penghantaran ini juga dapat berpotensi meningkatkan kepatuhan pasien, mengurangi fluktuasi obat, mengurangi dosis total dari obat, dan meningkatkan efisiensi pengobatan (Ratilal *et al.*, 2011; Kumar *et al.*, 2012).

2.4 Gastroretentive Drug Delivery System

Gastroretentive drug delivery system adalah salah satu sistem penghantaran obat terkontrol yang diberikan melalui rute oral. Sistem ini memungkinkan untuk menahan obat lebih lama di dalam lambung sehingga waktu tinggal obat dapat diperpanjang. Peningkatan waktu tinggal obat di dalam lambung dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat yang

kebanyakan memiliki jendela absorbsi pada GI bagian atas, selain itu sistem ini juga dapat meningkatkan efikasi obat yang bekerja lokal pada daerah lambung dengan tersedianya pelepasan obat berkonsentrasi tinggi (Weh *et al.*, 2014). GRDDS juga merupakan sistem penghantaran obat dengan sisi spesifik, yang akan teretensi di dalam lambung dengan periode waktu yang lama. Sistem ini dapat membantu obat untuk dapat mencapai penghantaran lokal di lambung dan di usus halus bagian proksimal dan mengurangi pembersihan obat (Badoni *et al.*, 2012).

GRDDS dapat meningkatkan penghantaran obat terkontrol melalui pelepasan obat secara berkelanjutan untuk memperpanjang periode waktu sebelum mencapai sisi absorbsinya. Perpanjangan retensi dari obat dapat memberikan keuntungan untuk obat-obatan yang sedikit larut atau terdegradasi oleh alkalin, pH atau obat-obatan yang digunakan untuk tujuan GI bagian bawah. Obat-obatan yang mudah diabsorsi dalam GI dan memiliki waktu paruh yang pendek dengan cepat akan dieliminasi dari aliran darah. Pemberian dosis yang sering dibutuhkan agar obat-obatan tersebut dapat mencapai aktivItas terapetik. GRDDS memberikan keuntungan untuk beberapa obat dengan adanya peningkatan bioavailabilitas, efisiensi terapetik, memungkinkan untuk penurunan dosis, dan berbagai keuntungan farmakokinetik lainnya seperti kadar terapetik obat yang konstan selama periode waktu yang diperpanjang dan mengurangi tingkat fluktuasi terapetik (Badoni et al., 2012). Perbedaan antara sistem penghantaran konvensional dan GRDDS dirangkum dalam Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Perbedaan Sistem Penghantaran Obat Konvensional dan GRDDS (Badoni *et al.*, 2012)

No.	WIAYAYAU	Penghantaran Obat Konvensonal	GRDDS
1.	Risiko terjadinya toksisitas dan pembungan dosis	Tinggi	Rendah
2.	Kepatuhan pasien	Rendah	Meningkatkan kepatuhan pasien
3.	Obat-obatan dengan jendela absorbsi di usus halus	Tidak sesuai	Sesuai
4.	Obat-obatan yang memiliki kecepatan absorbsi besar dalam GI	Tidak memiliki banyak keuntungan	Memilki banyak keuntungan
5.	Obat-obatan yang beraksi lokal di dalam labung dan kolon	Tidak memiliki banyak keuntungan	Memiliki banyak keuntungan
7.	Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah di dalam pH alkalin	Tidak memiliki banyak keuntungan	Memiliki banyak keuntungan

Terdapat beberapa bentuk pendekatan GRDDS yang dikembangkan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung dengan ringkasan yang ditunjjukan pada Gambar 2.3. Menurut Prajapati *et al.* (2013) sistem-sistem tersebut adalah sebagai berikut:

a. Sistem High Density/sistem non-floating

Sistem ini memiliki densitas yang lebih besar dari isi lambung. Densitas mendekati 2,5 g/cm³ memberikan keuntungan dapat memperpanjang waktu tinggal dalam lambung secara signifikan. Barium sulfat, zink oksida, serbuk besi, dan titanium diokasida merupakan ekspien yang biasa digunakan dalam sistem ini. Namun sistem ini memiliki beberapa kekurangan, seperti secara tehnik sulit untuk dibuat, sulit dalam melakukan formulasi jika jumlah bahan aktif besar (>50%), dan sulit untuk dapat membuat densitas sediaan hingga dapat mencapai 2,8 g/cm³. Efektivitas dari sistem ini untuk manusia juga belum pernah

dilteliti sehingga sediaan dengan sistem ini tidak dapat dipasarkan. Selain itu sistem ini berada di daerah antrum yang tepat berada di bawah gelombang gerakan peristaltik lambung sehingga retensi obat perlu dipertanyakan.

b. Sistem densitas rendah/FDDS

Sistem densitas rendah atau FDDS memiliki densitas *bulk* yang lebih rendah dari cairan lambung, hal tersebut membuat sediaan menjadi dapat terapung dan akan memperpanjang periode waktu tinggal sekaligus retensi obat. FDDS merupakan salah satu pendekatan yang penting untuk mencapai retensi lambung agar bioavailabilitas obat menjadi cukup. Sistem penghantaran ini diperlukan untuk obat-obatan yang memiliki jendela absorbsi pada lambung atau pada usus halus bagian atas.

c. Sistem bioadhesif

Sistem bioadhesif merupakan sistem yang berikatan dengan sel epitel lambung. Sistem ini dapat memperpanjang waktu retensi obat di dalam lambung melalui mekanisme peningkatan perlekatan dan durasi kontak obat dengan membran biologi. Sistem ini dibuat dengan adanya penambahan bahan bioadhesif berupa polimer sintesis atau alami yang mampu melekat pada lambung serta dapat berinteraksi melalui mediasi hidrasi, mediasi reseptor atau mediasi ikatan adhesi dengan membran biologi dari mukosa GI. Beberapa eksipien yang biasa digunakan adalah karbopol, kitosan, polikarbofil, dan lain-lain.

d. Sistem swelling

Sistem ini merupakan sistem yang dapat mengembang sehingga dapat mencegah sediaan keluar dari pilorus dan tetap dapat bertahan di dalam lambung untuk memperpanjang GRT. Sistem ini juga dinamakan plug type system. Pada saat kontak dengan cairan lambung polimer akan menyerap air dan mengembang karena adanya ikatan silang secara fisika dan kimia dalam jaringan polimer hidrofilik. Ikatan silang tersebut mencegah disolusi polimer sehingga dapat mempertahankan intregitas fisik dari sediaan.

Kelebihan dari sistem ini adalah dapat meningkatkan kepatuhan pasien, tidak terdapat risiko dose dumping atau fluktuasi obat di dalam darah, meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan memperpanjang pelepasan obat. Sedangkan kekurangannya adalah bentuk sediaan yang mengembang dapat membuat sediaan menjadi terapung, namun untuk mencapai hal tersebut diperlukan volume cairan lambung yang besar, selain itu juga sistem floating pada pasien dengan akloridria perlu dipertanyakan dalam kasus sistem swellable karena dibutuhkan proses pengembangan yang cepat dan lengkap.

e. Sistem expandable

Bentuk sediaan ini akan tertahan di dalam lambung jika memiliki ukuran yang lebih besar dari *sphincer* pilorus. Terdapat tiga bentuk sediaan yang diperlukan untuk sistem ini yaitu bentuk kecil untuk dikonsumsi secara oral, bentuk gastroretentif yang mengembang, dan bentuk akhir yang memungkinkan pengosongan mengikuti pelepasan obat. Kemampuan untuk dapat mengalami retensi dikembangkan dengan kombinasi antara dimensi substansional dengan rigiditas sediaan yang tinggi sehingga dapat bertahan dari kontraksi peristaltik dan mekanik

lambung. Sistem ini memiliki beberapa kelebihan, yaitu dengan bentuk yang kecil sediaan ini cukup memiliki kemampuan untuk dapat mengembang dan tidak menyebabkan obstruksi lambung baik secara tunggal maupun melalui akumulasi, serta peningkatan ukuran dapat mencegah sediaan dapat melewati pilorus dan dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung. Kerugian dari sistem ini adalah boros waktu, susah dalam formulasi, dan tidak secara luas digunakan.

f. Hidrogel superporosus

Hidrogel *superporous* memliki ukuran pori>100 µm yang dapat mengembang untuk mencapai ukuran ekuilibrium dengan segera dalam waktu beberapa menit karena adanya penyerapan air yang cepat melalui proses pembasahan kapilaritas melewati beberapa pori-pori yang terhubung secara terbuka di bagian dalam. Bentuk sistem ini memungkinkan sediaan untuk mengembang menjadi ukuran yang besar (rasio *swelling* 100 atau lebih) dan memiliki kekuatan mekanik yang cukup untuk bertahan dari tekanan akibat kontraksi lambung. Sistem ini dapat dibuat dengan mengkoformulasikan bahan partikulat hidrofilik, *Ac-Di-Sol* (*croscarmellose sodium*).

g. Sistem magnetik

Sistem ini berdasar pada ide sederhana bentuk sediaan yang mengandung magnet internal kecil dan magnet eksternal yang ditempatkan pada bagian perut di atas lambung. Magnet ekstrakorporel digunakan untuk memperpanjang waktu tinggal obat sehingga GRT dapat meningkat. Sistem ini memiliki keuntungan dapat meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung dengan meningkatkan durasi kontak sistem

pada daerah lambung, namun memiliki beberapa kerugian seperti potensi tingkat kepatuhan pasien rendah karena adanya rasa tidak nyaman dengan pemasangan magnet eksternal, sistem ini juga tidak secara luas digunakan dan aplikasinya secara nyata meragukan karena hasil yang diharapkan dapat tercapai hanya jika magnet eksternal diposisikan dengan derajat kesaksamaan yang tinggi.

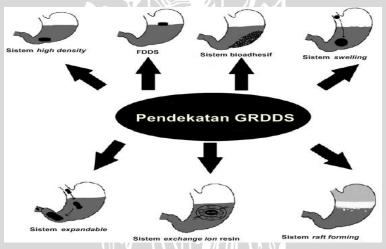
h. Sistem ion exchange resin

Sistem ion exchange resin merupakan sistem yang diformulasikan untuk menghasilkan sifat gastroretentif. Ion exchange resin dalam bentuk bead dibuat dengan bikarbonat dan obat yang memiliki muatan negatif diikat dengan resin. Resultan dari bead kemudian dienkapsulasi dalam membransemipermeabel untuk menghasilkan kecepatan pelepasan karbon dioksida yang besar. Pada lingkungan yang asam dalam lambung, terjadi pertukaran klorida dan ion karbonat sehingga karbon dioksida akan keluar dan terjebak di dalam membran yang mengakibatkan bead terbawa hingga bagian atas dari isi lambung dan terbentuk lapisan mengapung dari bead resin. Lapisan tersebut menjadi pembeda bead jenis ini dengan bead biasa yang tidak bersalut, bead biasa akan dengan segera tenggelam. Sistem ini memiliki beberapa kerugian seperti tidak secara luas digunakan, boros waktu, dan membutuhkan biaya yang mahal untuk formulasi.

i. Sistem raft forming

Sistem ini merupakan salah satu pendekatan yang melibatkan formulasi cairan *effervescent floating* dengan sifat *gelling in situ* yang dapat bertahan hingga lebih dari 24 jam untuk memfasilitasi pelepasan

obat. Mekanisme dari sistem ini melibatkan bentukan lapisan berkelanjutan yang dinamakan *raft* atau gel kohesif yang kental akan kontak dengan cairan lambung. Lapisan dari gel mengapung pada cairan lambung karena memiliki densitas yang rendah akibat adanya polimer alami yang bersifat bioadesif dan CO₂. Sistem ini mencegah terjadinya refluks cairan lambung ke dalam esofagus dengan berperan sebagai penghalang antara lambung dengan esofagus. Ketika sistem mengapung di dalam lambung obat akan keluar dengan kecepatan perlahan-lahan dan setelah pelepasan obat selesai residu yang tersisa akan dikosongkan dari dalam lambung.



Gambar 2.3 Pendekatan GRDDS (Prajapati et al., 2013)

2.5 Floating Drug Delivery System

Floating drug delivery system (FDDS) merupakan salah bentuk pendekatan dari GRDDS yang bekerja dengan cara membuat obat terapung di lambung dalam waktu yang cukup lama tanpa mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung (Ahmed et al., 2014). FDDS memiliki densitas yang lebih kecil dari cairan lambung (<1,0 g/ml) (Singh and Kim, 2000). Ketika

sistem terapung pada cairan lambung, zat aktif akan keluar perlahan-lahan dari sistem ke dalam lambung sesuai kecepatan yang diinginkan untuk diabsorbsi atau bekerja secara lokal. Sisa atau residu sistem yang tertinggal akan dikosongkan dari lambung (Ahmed *et al.*, 2014).

FDSS memiliki beberapa kelebihan dalam meningkatkan kepatuhan pasien, tidak terdapat risiko dose dumping atau fluktuasi obat di dalam darah, meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi frekuensi pemberian, mengapung pada cairan lambung dan menyebabkan pelepasan obat berlangsung secara lambat untuk memperpanjang periode waktu retensi, bermanfaat untuk obat-obatan yang diabsorbsi di dalam lambung dan untuk obat-obatan yang beraksi lokal di dalam lambung, serta merupakan pendekatan GRDDS yang paling banyak digunakan (Prajapati et al., 2013).

Kelemahan dari sistem ini adalah unit tunggal berpotensi terjadinya masalah seperti menempel bersama atau terhambat pada GI, unit tunggal untuk FDDS juga tidak dapat diandalkan dan tidak bersifaf *reproducible* dalam memperpanjang GRT, kinetika pelepasan obat tidak dapat berubah tanpa mengubah sifat apung dari bentuk sediaan dan sifat yang buruk dari obat, serta FDDS ini membutuhkan kadar cairan lambung yang besar agar dapat bekerja secara efektif (Prajapati *et al.*, 2013). Berdasarkan mekanisme terapung terdapat dua teknologi berbeda yang digunakan dalam mengembangkan FDDS yaitu FDSS *non-effervescent* dan FDDS *effervescent* (Singh and Kim, 2000; Prajapati *et al.*, 2013).

Eksipien yang umum digunakan pada FDDS non effervescent adalah eksipien pembentuk gel atau selulosa tipe hidrokoloid yang mempunyai kemampuan mengembang tinggi, polisakarida, serta polimer pembentuk

matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistirens. Mekanisme terapung dari FDDS jenis ini adalah melalui mengembangnya hidrokoloid pembentuk gel ketika kontak dengan cairan lambung, serta tetap terjaganya integritas sediaan karena adanya penghalang mirip agar-agar yang mengakibatkan densitas pecahan-pecahan atau *bulk* menjadi lebih rendah daripada densitas kesatuan bentuk sediaan. Selain itu terdapat udara yang terperangkap dalam polimer sehingga sediaan dapat terapung. Struktur gel juga bekerja sebagai reservoir untuk lepas lambat karena obat dapat secara perlahan lepas dengan adanya difusi melalui membran mirip agaragar (Singh and Kim, 2000).

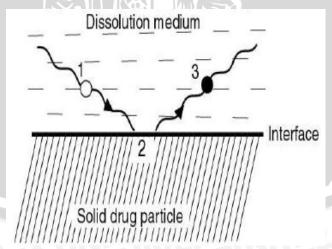
FDDS effervescent disiapkan dengan menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti polisakarida kitosan, dan komponen effervescent gas generating agent seperti natrium bikarbonat dan asam sitrat atau asam tartarat atau matriks yang mengandung chamber cairan yang dapat membentuk gas pada suhu tubuh. Matriks dibuat sedemikian rupa sehingga ketika mencapai lambung karbon dioksida dapat dilepaskan dengan bebas dengan adanya reaksi pengasaman dari cairan lambung dan gas tersebut terjebak dalam celah gel hidrokoloid. Mekanisme ini mengakibatkan bentuk sediaan melayang ke atas dan mempertahankan kemampuannya untuk tetap terapung. Sediaan dapat tetap terapung akibat berkurangnya densitas (Singh and Kim, 2000).

2.6 Pelepasan Obat

Pelepasan obat adalah proses obat meninggalkan bentuk sediaan untuk selanjutnya mengalami absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi

(ADME) agar dapat menghasilkan efek farmakologi. Pelepasan obat dari bentuk sediaan juga dikenal sebagai disolusi. Disolusi secara farmasetik didefinisikan sebagai kecepatan massa perpindahan dari permukaan fase padat ke dalam medium disolusi atau pelarut dalam kondisi antarmuka cair/padat standart (Singhvi and Singh, 2011). Proses pelepasan obat ini merupakan hal yang sangat penting untuk semua bentuk sediaan, baik yang dibuat secara konvensional, bentuk sediaan padat atau per oral pada umumnya, maupun bentuk sediaan dengan pelepasan dimodifikasi. Proses pelepasan obat atau disolusi dapat menjadi tahap pembatas laju absorbsi obat yang diberikan secara oral.

Kinetika pelepasan obat tergantung pada tiga faktor, yaitu laju alir dari medium disolusi melewati antarmuka padat/cair, laju reaksi antarmuka padat/cair, dan difusi molekular dari molekul obat yang terlarut dari antarmuka terhadap larutan *bulk*. Tahapan dasar dari mekanisme pelepasan obat dapat dilihat pada Gambar 2.4.

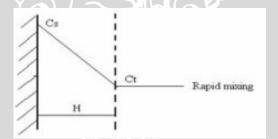


Gambar 2.4 Tahapan dasar mekanisme pelepasan obat (Singhvi and Singh, 2011). (1) Molekul pelarut dan/atau komponen medium disolusi perbindah melewati antar muka; (2) adsorpsl-reaksi yang berlangsung pada antarmuka cairan-padatan; (3) molekul obat yang terlarut berpindah melewati larutan *bulk*.

Beberapa ilmuan telah merangkum faktor-faktor yang dapat mempengaruhi pelepasan obat dari bentuk sediaan. Kecepatan pelepasan obat dapat dipengaruhi oleh kecepatan pengadukan, temperatur, viskositas, pH, komposisi dari medium disolusi dan ada atau tidaknya pembasah. Menurut Higuchi terdapat tiga mekanisme pelepasan obat, mekanisme tersebut dapat berdiri sendiri atupun juga kombinasi. Mekanisme tersebut adalah (Singhvi and Singh, 2011):

a. Difusi model layer

Model ini mengasumsikan lapisan (layer) dari fase cair, ketebalan H, kedekatan pada permukaan fase padat dalam keadaan *stagnant* ketika cairan *bulk* melewati permukaan dengan kecepatan konstan. Reaksi antarmuka padat/cair diasumsikan secara langsung membentuk larutan jenuh (Singhvi and Singh, 2011). Gambaran tentang difusi model layer ini dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Difusi model layer (Singhvi and Singh, 2011)

Laju disolusi pada model ini diatur oleh difusi molekul fase padat dari lapisan fase cair yang statis ke cairan *bulk* mengikuti hukum Fick 1:

$$J = -D \frac{\partial_c}{\partial_r} \tag{1}$$

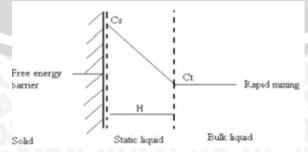
Dengan J adalah jumlah kandungan yang tegak lurus melewati unit area permukaan tiap satuan waktu (*flux*), D merupakan koefisien difusi, dan $\frac{\partial_c}{\partial_x}$ merupakan gradien konsentrasi. Setelah beberapa waktu t, konsentrasi

b. Difusi model barrier antarmuka

Model barrier antarmuka seperti pada Gambar 2.6 mengasumsikan bahwa reaksi pada antarmuka padat/cair tidak secara langsung bergantung pada aktivasi barrier energi bebas yang ditaklukkan sebelum fase padat dapat terlarut. Mekanisme disolusi secara essensial sama dengan model layer dengan konsentrasi pada batas dari lapisan fase cair menjadi Ct setelah waktu t. Kecepatan difusi dari lapisan statis relatif cepat jika dibandingkan dengan penaklukan energi bebas dari barrier, yang kemudian menjadi batas kecepatan pada proses disolusi (Singhvi and Singh, 2011).

antara batas dari lapisan statis fase air dan fase cair bulk menjadi Ct.

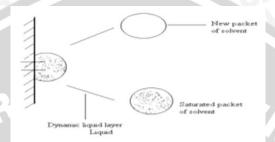
Sekali molekul fase padat lewat ke dalam bulk fase cair, diasumsikan



Gambar 2.6 Model barrier antarmuka (Singhvi and Singh, 2011)

c. Model Danckwert

Model Danckwert pada Gambar 2.7 mengasumsikan bahwa paket makroskopik dari larutan mencapai antarmuka padat/cair dengan pusaran arus difusi dalam beberapa pola yang acak.



Gambar 2.7 Model Danckwet (Singhvi and Singh, 2011)

Pada antarmuka, paket dapat mengabsorbsi larutan tergantung pada hukum difusi dan digantikan oleh paket larutan baru. Proses pembaharuan permukaan berhubungan dengan kecepatan transport larutan dan disebabkan pula oleh kecepatan disolusi. Dari ketiga jenis model difusi, difusi model *layer* merupakan model yang paling umum digunakan. Difusi model *layer* juga dikenal sebagai *layer* batas difusi yang efektif dengan struktur bergantung pada kondisi hidrodinamik (Singhvi and Singh, 2011).

2.7 Kinetika Pelepasan Obat

2.7.1 Orde Nol

Penghantaran obat yang ideal akan mengikuti kinetika orde nol, ketika pelepasan obat mengikuti orde ini kadar obat akan tetap konstan pada periode waktu tertentu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Dalam kinetika orde nol diasumsikan area tidak berubah dan tidak berlaku kondisi ekuilibrium, disolusi obat dari bentuk sediaan tidak

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \tag{2}$$

Dengan Q_t adalah jumlah obat terlarut dalam waktu tertentu, Q_0 adalah jumlah obat mula-mula dalam larutan, dan K_0 adalah konstanta pelepasan orde nol. Nilai ekponen n untuk model kinetika orde nol adalah 1 (transport *case II*). Plot dari kinetika pelepasan obat orde ini adalah antara persentase kadar obat yang terlepas dibandingkan dengan waktu (Mouzam *et al.*, 2011; Singhvi and Singh, 2011).

2.7.2 Orde Satu

Aplikasi dari model kinetika pelepasan ini pertama kali dikemukakan oleh Gibaldi dan Feldman pada tahun 1967. Bentuk sediaan yang mengikuti model pelepasan ini adalah sediaan yang mengandung obat larut air dalam matriks berpori. Jumlah unit obat yang terlepas pada tiap satuan waktu dideskripiskan dalam persamaan sebagai berikut (Mouzam *et al.*, 2011):

$$Q_t = Q_{0} e^{K_1^{\dagger}}$$
 (3)

Dengan Q_t adalah umlah obat yang terlepas dalam waktu tertentu, Q_0 adalah jumlah obat mula-mula dalam larutan, dan K_1 adalah konstanta pelepasan orde 1. Pelepasan orde satu menunjukkan laju pelepasan obat yang tergantung dengan konsentrasi obat dalam sediaan. Plot dari kinetika ini adalah log persentase kadar obat yang terlepas dibandingkan dengan waktu (Singhvi and Singh, 2011).

2.7.3 Model Hixson-Crowell

Ketika model ini digunakan, diasumsikan bahwa kecepatan pelepasan dibatasi oleh kecepatan disolusi partikel-partikel, bukan oleh difusi yang terjadi melewati matriks polimer. Persamaan untuk model kinetika ini adalah sebagai berikut (Singhvi and Singh, 2011):

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{HC}^{t}$$
 (4)

Dengan Qt adalah jumlah obat yang terlepas dalam waktu tertentu, Qo adalah jumlah obat mula-mula dalam larutan, dan K_{HC} adalah konstanta kecepatan persamaan Hixcon-Crowell. Plot untuk model kinetika pelepasan ini adalah jumlah akar pangkat tiga persentase kadar obat yang terlepas dibandingkan dengan waktu (Singhvi and Singh, 2011).

2.7.4 Model Higuchi

Higuchi (1961-1963) mengembangkan beberapa model teori untuk mempelajari pelepasan obat yang memiliki kelarutan tinggi dan rendah di dalam air yang digabungkan dengan matriks solid dan atau semi-solid. Persamaan sederhana dari model Higuchi ini adalah sebagai berikut (Mouzam et al., 2011):

$$Q_t = K_H. t^{1/2}$$
 (5)

Dengan Q_t adalah jumlah obat yang terlepas dalam waktu tertentu,dan K_H adalah konstanta kecepatan Higuchi. Kinetika model Higuchi ini mendeskripsikan pelepasan obat sebagai proses difusi berdasarkan hukum Fick yang tergantung pada akar kuadrat waktu. Plot untuk kinetika pelepasan ini adalah antara jumlah persentase kadar pelepasan obat dibandingkan akar pangkat dua dari waktu (Singhvi and Singh, 2011).

BRAWIJAYA

2.7.5 Model Korsmeyer-Peppas

Model ini mendeskripsikan hubungan sederhana pelepasan obat dari sistem polimer. 60% pelepasan obat digunakan untuk mendeskripsikan mekanisme pelepasan obat (Singhvi and Singh, 2011). Korsmeyer *et al.*, (1983) mengembangkan hubungan ekponensial sederhana dari pelepasan obat dengan berubahnya waktu. Persamaan untuk model pelepsan ini dapat dilihat pada rumus nomer 5 di bawah ini (Singhvi and Singh, 2011):

$$Q_t/Q_a = K_{KP} \times t^n \tag{6}$$

Dengan Q_t/Q_a adalah jumlah zat aktif yang berpenetrasi pada waktu, t adalah waktu, n adalah eksponen difusi, dan K_{KP} adalah konstanta laju penetrasi Korsmeyer-Peppas. Plot yang terbentuk merupakan log persentase kadar pelepasan obat dibandingkan dengan log waktu. Nilai n digunakan untuk mengkarakterisasi perbedaan mekanisme pelepasan dengan detail pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Karakterisasi Mekanisme Pelepasan Korsmeyer-Peppas (Singhvi and Singh, 2011)

Eksponen Difusi	Definisi Mekanisme Pelepasan	
0,45	Difusi Fick	
0,45 < n < 0,89	Anomali, difusi non-Fick	
0,89	Transport case II	
n > 0,89	Transport super case II	

2.8 Ranitidin HCI

Ranitidin Hidroklorida (HCI) merupakan antagonis reseptor H₂ yang digunakan secara luas untuk mengatasi ulser aktif di usus halus dengan atau tanpa adanya infeksi *Helicobacter pylori*, ulser di lambung, sindrom Zollinger-

Ellison, gastroesophageal reflux disease (GERD), dan erosif esofagitis (Kortejarvi et al., 2005; Jain et al., 2010; Trivedi et al., 2011). Ranitidin menghambat sekresi asam lambung yang distimulasi oleh pentagrastrin, histamin, dan makanan. Struktur dan nama kimia ranitidin HCl dapat dilihat pada Gambar 2.8.

Ranitidin memiliki waktu paruh yang pendek yaitu antara 2,5-3 jam dan hanya memiliki bioavailabilitas absolut sebesar 50% - 60% (Kortejarvi *et al.*, 2005; Jain *et al.*, 2010; Trivedi *et al.*, 2011). Ranitidin tergolong dalam obat dengan golongan BCS kelas III yang memiliki kelarutan tinggi dengan permeabilitas yang rendah. Absorbsi ranitidin HCl di dalam usus halus dan lambung memiliki profil farmakokinatika yang sama berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Williams *et al.*, (1992), sedangkan di dalam kolon absorbsi ranitidin HCl rendah karena mengalami metabolisme. Mekanisme utama dari absorbsi ranitidin adalah difusi pasif paraseluler. Penelitian secara *in vitro* dan non-klinis mengindikasikan bahwa ranitidin merupakan subtrat dari P-glikoprotein (P-gp) (Kortejarvi *et al.*, 2005).

(N-[2-[[[5-[Dimethylamino)metyl]furan-2-yl]methyl]sulphanyl]thyl]-N'-methyl-2-nitroethene-1, 1-diamine hydrocloride)

Gambar 2.8 Struktur dan nama kimia raitidin HCI (Kortejarvi et al., 2005)

Dosis terapi efektif ranitidin untuk mengatasi erosif esofagitis adalah 150 mg empat kali sehari. Sedangkan pemberian dosis alternatif ranitidin 300 mg dapat mengakibatkan fluktuasi kadar obat di dalam darah sehingga ranitidin

ini merupakan kandidat yang sesuai untuk dikembangkan menjadi bentuk sediaan lepas lambat (Jain *et al.*, 2010; Trivedi *et al.*, 2011). Ranitidin HCl dapat diidentifikasi dengan pengukuran UV-Vis pada panjang gelombang 229 nm dan 315 nm, sedangkan panjang gelombang maksimal yang biasa digunakan dalam pengukuran dangan metode UV-Vis pada pengukuran kadar dengan medium air adalah sekitar 314 nm. (American Pharmaceutical Association, 2007). Keterangan dan spesifikasi lebih lanjut mengenai MCC berdasarkan British Pharmacopheia (2009) adalah sebagai berikut:

Rumus empirik : $C_{13}H_{22}N_4O_3S$,HCl

Berat molekul : 350,91

Titik lebur : 271,4°F - 273,2°F

Kemurnian : Mengandung 98,5% hingga 101,5%

Organoleptis : Putih atau kuning pucat berbentuk serbuk kristalin

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam air, cukup larut dalam etanol

anhidrat, dan sukar larut dalam metilen klorida.

Kelarutan ranitidin HCl dalam air mencapai 660 mg/mL.

Kelarutan pada rentang pH 1-7,4 mencapai 550 mg/mL

(Kortejarvi et al., 2005).

Densitas nyata : 1,361 g/cm³ (Bentuk I); 1,323 g/cm³ (Bentuk II)

Densitas bulk : 0,392 g/cm³ (Bentuk I); 0,688 g/cm³ (Bentuk II)

Densitas mampat : 0,471 g/cm³ (Bentuk I); 0,769 g/cm³ (Bentuk II)

Inkompatibilitas : Dihindarkan dari agen pengoksidasi

Bentuk kristal : Polimorft; bentuk kristal I dan II, sperik aglomerat.

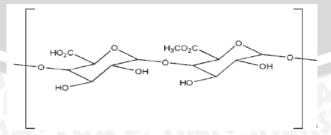
Morfologi bentuk kristal ranitidin HCl ini dapat dilihat

pada Gambar 2.9.

Gambar 2.9 Morfologi partikel bentuk kristal I dan II ranitidin HCI (Khomane and Bansal, 2012)

2.9 Pektin

Pektin merupakan polisakarida kompleks yang mengandung esterifikasi residu asam galakturonat dalam suatu rantai α-(1-4). Gugus asam sepanjang rantai secara luas teresterifikasi dengan gugus metoksi dalam produk alami, gugus hidroksil dapat juga terasetilasi. Karakteristik gelatasi pektin dapat dibagi menjadi 2 tipe yaitu gelatasi *high-methoxy* dan *low-methoxy*, kadang-kadang *low-methoxy* mengandung gugus amina. Gelatasi *high-methoxy* pektin terjadi biasanya pada pH <3.5. Struktur kimia pektin dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Struktur kimia pektin (Rowe et al., 2009)

Pektin merupakan produk karbohidarat murni yang berasal dari pencampuran ekstrak asam dari bagian dalam kulit buah jeruk atau dari pomace apel. Ekstrak tersebut utamanya secara konstan mengandung asam poligalakturonat termetoksilasi terasetilasi. Pektin secara luas digunakan untuk bahan tambahan dalam makanan dan industri farmasi sebagai thickening dan gelling agent, absorben, emulsifying agent, dan agen penstabil (Weh et al., 2014; Murthy et al., 2015). Pektin juga digunakan sebagai agen pembentuk bulk dan banyak digunakan sebagai campuran komposisi tambahan untuk mengatasi diare, konstipasi, dan obesitas. Secara ekperimental pektin digunakan dalam formulasi gel untuk penghantaran lepas lambat dari ambroksol (Rowe et al., 2009). Beberapa tahun terakhir ini pektin dikembangkan menjadi bahan pembawa yang unik untuk penghantaran obat metronidazol lokal di lambung, pektin juga pernah diteliti untuk pengembangan formulasi ranitin, famotidin, natrium diklofenak, metformin HCI, dan beberapa bahan obat lainnya yang menunjukkan bahwa pektin ini kompatibel dengan bahan-bahan aktif yang digunakan (Anaagat et al., 2014; Weh et al., 2014; Murata, 2004; Deb et al., 2010).

Pada pembuatan sediaan lepas lambat pektin ditambahkan sebagai pengikat dan penunda pelepasan obat, sistem *bioerodible* monolitik, komponen lepas lambat untuk kapsul kempa langsung, dan sistem matriks hidrogel (Sriamornsak, 2003). Mekanisme pektin dapat menjadi *barrier* untuk sediaan lepas lambat adalah dengan membentuk lapisan gel berlapis, pektin juga dapat mengembang atau terkikis ketika kontak dengan medium cair (Sriamornsak, 2007). Keterangan dan spesifikasi lebih lanjut mengenai pektin berdasarkan Rowe *et al.* (2009) adalah sebagai berikut:

Sinonim : Citrus pectin; E440; Genu; methopectin; methyl pectin;

methyl pectinate; mexpectin; pectina; pectinic acid

pektinat.

Berat molekul : 30 000-100 000

Organoleptis : Berbentuk kasar atau halus, kekuningan-putih, tidak

berbau berasa seperti mucilago.

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam air, cukup larut dalam

etanol anhidrat, dan sukar larut dalam metilen klorida.

Inkompatibilitas: -

Stabilitas : Merupakan bahan non reaktif dan stabil, disimpan pada

tempat tertutup dan kering.

2.10 Monografi Bahan

2.10.1 Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat biasa digunakan sebagai sumber kabon dioksida pada kapsul *effervescent* dan granul. Natrium bikarbonat juga secara luas digunakan untuk memproduksi atau memelihara pH alkalin dalam persiapan. Pada kapsul dan granul natrium bikarbonat diformulasikan dengan asan sitrat dan/atau asam tartarat. Kapsul dapat dibuat dengan menambahkan natrium bikarbonat tunggal karena reaksi antara narium bikarbonat dengan asam lambung juga dapat menyebabkan efek *effervescent* dan disintegrasi terasetilasi (Rowe *et al.*, 2009).

Pada FDDS penambahan natrium bikarbonat mengakibatkan keluarnya gas bebas dari bentuk sediaan yang membentuk pori-pori untuk memudahkan air lewat dan membantu proses pembasahan polimer. Kapsul

dapat terapung karena berkurangnya densitas akibat polimer yang mengembang (Weh et al., 2014). Keterangan dan spesifikasi natrium bkarbonat berdasarkan Rowe et al. (2009) adalah sebagai berikut:

Rumus empirik : NaHCO₃

Sinonim : Baking soda; E500; Effer-Soda; monosodium carbonate; natrii hydrogenocarbonas; Sal de Vichy; sodium acid carbonate; sodium hydrogen carbonate

Berat molekul : 84,01

Organoleptis : Putih atau kuning pucat berbentuk serbuk kristalin, tidak

berbau, sedikit berasa seperti alkalin.

Kelarutan : Tidak larut dalam etanol (95%), tidak larut dalam eter,

larut dalam air

: 0,869 g/cm³ Densitas bulk

: 2.173 g/cm³ Densitas nyata

: 270° C (dengan dekomposisi) Titik lebur

Inkompatibilitas : Natrium bikarbonat bereaksi dengan asam, garam

asam, dan banyak alkaloid asam, dengan terbentuknya

karbon dioksida. Natrium bikarbonat meningkatkan

penghitaman dari salisilat. Dalam campuran serbuk,

kelembaban atmosferik atau kristalisasi

komponen lain dapat mengakibatkan natrium bikarbonat

bereaksi dengan asam borat atau alum. Pada campuran

cair yang mengandung bismuth subnitrat, natrium

bikarbonat bereaksi dengan asam dengan adanya

hidrolisis dari garam bismuth. Dalam larutan natrium

BRAWIJAYA

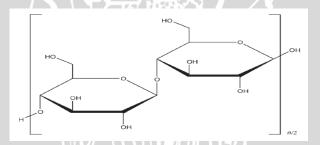
bikabonat pernah dilaporkan inkompatibel dengan banyak obat seperti ciprofloxacin, amiodaron, nicardipin, dan levofloxacin.

Stabilitas

Natrium bikarbonat stabil pada udara kering namun perlahan terdekomposisi pada udara lembab, disimpan di wadah tertutup rapat pada tempat sejuk dan kering.

2.10.2 Microcrystalline Cellulose

Microcrystalline cellulose (MCC) secara luas digunakan dalam bidang farmasetik sebagai pengikat/diluen untuk tablet dan juga kapsul yang diberikan dengan rute oral. MCC dapat digunakan baik pada metode granulasi basah maupun kempa langsung sebagai lubrikan dan disintegran yang bermanfaat dalam pembuatan kapsul. Struktur kimia MCC dapat dilihat pada Gambar 2.11 di bawah ini.



Gambar 2.11 Struktur kimia MCC (Rowe et al., 2009)

Keterangan dan spesifikasi lebih lanjut mengenai MCC berdasarkan

Rowe et al. (2009) adalah sebagai berikut:

Rumus empirik : $(C_6H_{10}O_5)_n$, $n \approx 220$

Sinonim : Avicel PH; Cellets; Celex; cellulose gel; hellulosum

microcristallinum; Celphere; Ceolus KG; crystalline

cellulose; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; MCC

Sanaq; Pharmacel; Tabulose; Vivapur

Berat molekul : 36000

Organoleptis : Bewarna putih, tidak berbau, tidak berasa, serbuk

kristalin.

Kelarutan : Sedikit larut dalam 5% w/v larutan natrium hodroksida,

tidak laut dalam air, larutan asam, dan kebanyakan

BRAW

pelarut organik.

Densitas nyata: 1.512-1.668 g/cm³

Titik lebur : 260-270° C

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat

Stabilitas : Stabil meskipun merupakan bahan higroskopik,

disimpan pada tempat yang tertutup rapat, sejuk, dan

kering

2.10.3 Povidon K30

Povidon K30 (PVP K30) digunakan dalam berbagai macam formulasi sediaan farmasetik, namun pada umunya povidon lebih digunakan pada sediaan bentuk padat. Povidon bisa digunakan sebagai pengikat pada proses granulasi basah. Povidon dapat dicampurkan pada campuran serbuk dalam bentuk kering dengan penambahan air, alkohol atau larutan hidroalkohol. Povidon sebagai tambahan dapat digunakan sebagai agen pensuspensi, penstabil, atau agen peningkat viskositas pada suspensi dan larutan oral. Sebagai pengikat konsentrasi povidon K30 adalah dalam rentang 0,5%-5% (Rowe et al., 2009).

Rumus empirik : (C₆H₉NO)_n

Sinonim : Kollidon, Plasdone, polyvinylpyrrolidone, povidonum,

Povipharm; PVP; 1-vinyl-2-pyrrolidinone polymer.

Berat molekul : 50000

Organoleptis : Serbuk yang sangat halus, bewarna putih hingga

putih krem, tidak berbau, tidak berasa, bersifat

higroskopik

Inkompatibilitas : Kompatibel dalam larutan yang memiliki rentang garam

inorganik tinggi, resisn sintesis dan natural, dan juga

senyawa kimia lain.

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam asam, air, kloroform, keton,

metanol dan etanol 95%, praktis tidak larut dalam eter,

hidrokarbon, dan minyak mineral

Stabilitas : Povidon menjadi kehitaman dengan pemenasan diatas

150°C dengan adanya reduksi stabilitas dalam air.

Povison satbil pada siklus pendek pemanasan pada

suhu 110-130 °C dan juga ketika disterilisasi steam.

Povidon disimpan dalam wadah kedap air, sejuk dan

dingin.

2.10.4 Talk

Talk dapat digunakan sebagai agen *anticaking*, glidan, tablet dan kapsul diluen, serta tablet dan kapsul lubrikan. Sebagai glidan dan lubrikan konsentrasi talk yang biasa digunakan adalah 1,0-10.0% (Rowe *et al.*, 2009). Keterangan dan spesifikasi lebih lanjut mengenai talk berdasarkan Rowe *et al.* (2009) adalah sebagai berikut:

Rumus empirik : $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$

Sinonim : Altalc; E553b; hydrous magnesium calcium silicate;

hydrous magnesium silicate; Imperial; Luzenac

Pharma; magnesium hydrogen metasilicate; Magsil Osmanthus; Magsil Star; powdered talc; purified French chalk; Purtalc; soapstone; steatite; Superiore; talcum.

Berat molekul : 36000

Organoleptis : Serbuk yang sangat halus, bewarna putih hingga

kebuabuan-putih, tidak berbau, tidak berasa.

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan komponen amonium kuartener

Stabilitas : Talk merupakan bahan yang stabil, dapat disterilisasi

dengan pemanasan pada 160° C untuk waktu kurang

dari 1 jam dan dengan paparan etilen oksida atau

irradiasi gamma. Disimpan pada wadah tertutup rapat

pada tempat yang sejuk dan kering.

2.10.5 Magnesium Stearat

Magnesium stearat secara luas digunakan dalam formulasi kosmetik, makanan, dan farmasetik. Magnesium stearat utamanya digunakan sebagai lubrikan pada pembuatan tablet dan kapsul terasetilasi (Rowe *et al.*, 2009). Keterangan dan spesifikasi lebih lanjut mengenai magnesium stearat berdasarkan Rowe *et al.* (2009) adalah sebagai berikut:

Rumus empirik : C₃₆H₇₀MgO₄

Sinonim : Dibasic magnesium stearate; magnesium distearate;

magnesii stearas; magnesium octadecanoate;

octadecanoic acid, magnesium salt; stearic acid,

magnesium salt; Synpro 90.

Berat molekul : 591,24

Organoleptis : Serbuk sangat halus, putih mengkilat, mengendap,

atau tergiling, tidak terasa serbuk dengan densitas bulk rendah, mempunyai bau seperti asam stearat dan rasa yang khas. Serbuk terasa berminyak ketika disentuh dan menempel di kulit.

Densitas (bulk) : 0,159 g/cm³

Densitas nyata : 1,092 g/cm³

Titik leleh : 117 - 150° C

Kelarutan : Tidak larut dalam etanhol, etanol (95%), eter, dan air.

Sedikit larut dalam benzena hangat dan etanol hangat

(95%)

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan asam kuat, alkali, dan garam

besi. Hindarkan pencampuran magnesium stearat

dengan bahan-bahan pengoksidasi kuat. Magnesium

stearat tidak dapat digunakan dengan produk yang

mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan

kebanyakan garam alkaloid.

Stabilitas : Magnesium stearat stabil, disimpan pada wadah

tertutup rapat, sejuk, dan kering.