

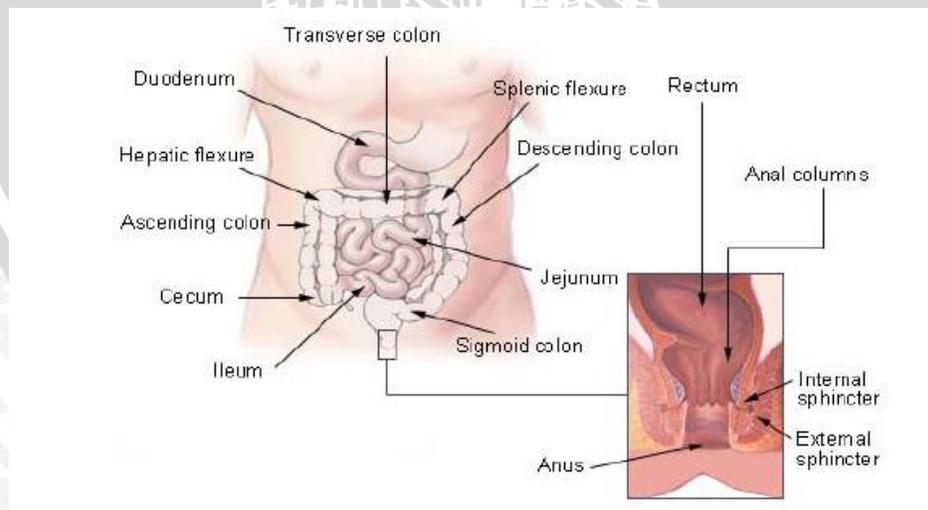
## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Kolon

## 2.1.1 Struktur dan Fungsi Kolon

Kolon atau usus besar merupakan organ pencernaan pada manusia yang memiliki ukuran lebih dari satu meter yang secara anatomi terbagi atas bagian sekum, *ascending*, *transverse*, *descending*, sigmoid, dan rektum yang terletak diantara rektosigmoid dan lubang dubur. Struktur kolon tersusun atas sel otot polos yang berbentuk gelendong dan bernukleus. Sel otot polos terhubung dengan sel yang lain secara mekanik melalui *intermediate junction* dan secara elektrik melalui *gap junction* yang dapat memungkinkan ion dan molekul berukuran hingga 1000 kD untuk berdifusi di antara sel otot polos (Feldman *et al.*, 2010). Struktur dari kolon dapat digambarkan sebagai berikut (Wasnik dan Parmar, 2011):



Gambar 2.1 Usus Halus dan Usus Besar (Wasnik dan Parmar, 2011)

Kolon memiliki fungsi penting dalam memproses makanan berupa kompleks karbohidrat dan protein. Kolon akan memproses serta mengambil nutrisi yang berasal dari karbohidrat dan protein ini melalui proses fermentasi. Fermentasi ini dilakukan oleh 400 spesies bakteri sakarolitik dan proteolitik yang sebagian besar merupakan bakteri obligat anaerob yang ada pada kolon (Szmulowicz dan Hull, 2007). Residu dari makanan yang telah diproses akan tinggal dalam kolon selama lebih dari 20 jam sebelum pada akhirnya dibuang dalam bentuk feses (Bijlani dan Manjunatha, 2010).

### 2.1.2 pH Kolon

pH yang terdapat pada kolon sangat bervariasi tergantung dari masing-masing bagian yang ada pada kolon. Bagian permulaan dari kolon memiliki pH antara 6,4-7,0 (Pawar *et al.*, 2013), selanjutnya pada masing-masing bagian kolon, pH setiap bagiannya bervariasi antara lain kolon *ascending* yaitu 7,1; kolon *transverse* yaitu 7,4; kolon *descending* kolon yaitu 7,5; kolon sigmoid yaitu 7,4; dan pada rektum yaitu 7,2. Sifat pH pada kolon ini mendekati kondisi netral dan disertai adanya aktivitas enzimatik oleh koloni bakteri yang ada pada kolon (Florence dan Siepmann, 2009).

### 2.1.3 Mikroflora Kolon

Kolon adalah tempat dari sebagian besar mikroflora yang ada pada saluran cerna. Mikroflora yang banyak terdapat pada kolon manusia terdiri atas kurang lebih 400 bakteri dari famili *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Eubacteria*, *Escherichia*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, dan *Enterobacteria* (Feldman *et al.*, 2010). Mikroflora ini memenuhi kebutuhan energinya dengan melakukan fermentasi berbagai

macam substansi yang tidak tercerna pada usus halus seperti di-trioligosakarida dan polisakarida (Sethi *et al.*, 2013).

Mikroflora pada kolon manusia memiliki kemampuan dalam memproduksi enzim glukosidase dalam jumlah besar. Enzim inilah yang berperan menghidrolisis berbagai macam substansi oligosakarida dan polisakarida yang ada dalam kolon (Jain *et al.*, 2007).

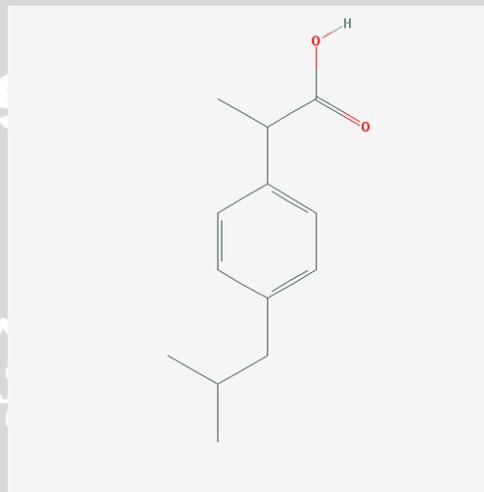
## 2.2 Inflammatory Bowel Disease (IBD)

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kondisi inflamasi pada saluran pencernaan yang dapat mempengaruhi seluruh bagian saluran cerna mulai dari mulut hingga anus. *Inflammatory bowel disease* ini terbagi atas 2 sub golongan penyakit yaitu *Ulcerative Colitis* (UC) dan *Chron's Disease* (CD). Penyebab penyakit ini tidak diketahui atau dapat dikatakan bersifat idiopatik akan tetapi kondisi penyakit ini memiliki hubungan yang erat dengan mekanisme patogenik yang terjadi dalam tubuh. Pada *Ulcerative Colitis*, kondisi yang terjadi adalah inflamasi non-transmural yang terbatas pada daerah kolon sedangkan pada *Chron's Disease*, yang terjadi adalah inflamasi transmural dari mulut hingga kolon (Zeolla, 2009).

Target pengobatan pada IBD berfokus pada agen yang dapat berperan untuk mengatasi kondisi inflamasi pasien. Pengobatan yang biasa diberikan pada IBD ini tergantung dari sub golongan penyakitnya yang dialami pasien baik UC maupun CD. Pada kondisi UC, obat-obatan yang biasa digunakan adalah Mesalamin, Sulfasalazin, Hidrokortison, dan

Prednison. Sedangkan pada CD, obat yang dapat diberikan adalah Sulfasalazin, Mesalamin, Metronidazol, dan Budesonid (Zeolla, 2009).

### 2.3 Ibuprofen



**Gambar 2.2 Struktur Ibuprofen  
(National Center for Biotechnology Information, 2017)**

Ibuprofen merupakan salah satu obat yang memiliki aktivitas kerja sebagai antiinflamasi-analgesik dan penghambat siklooksigenase. Ibuprofen memiliki karakteristik warna yang berwarna putih hingga hampir putih serta merupakan serbuk hablur dengan bau khas lemah. Ibuprofen memiliki nama kimia asam benzena asetat alfa-metil-4-(2-metilpropil) (National Center for Biotechnology Information, 2009).

Sifat kelarutan ibuprofen adalah praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, methanol, aseton, dan kloroform, serta sukar larut dalam etil asetat. Obat ini memiliki rumus kimia  $C_{13}H_{18}O_2$  dengan berat molekul 206,28 (The Departement of Health, 2009). Titik leburnya adalah  $76,2^{\circ}C$  dengan

suhu stabilitas 152,6°C (Ramukutty dan Ramachandran, 2014). Nilai pKa-nya adalah 5,3 (Diwan dan Dhaniwa, 2013). Sifat fisikomekanik dari ibuprofen antara lain memiliki kompartibilitas dan sifat alir yang buruk. Selain itu bahan obat ini memiliki bulk density yang rendah, mengalami deformasi elastis, dan titik leleh yang rendah yaitu 75-78°C (Hadisoewignyo *et al.*, 2011). Ibuprofen memiliki  $t_{1/2}$  yang pendek yaitu 2 jam dan terabsorpsi pada saluran cerna sehingga kurang spesifik jika diformulasikan agar target secara spesifik pada kolon (Diwan dan Dhaniwa, 2013).

#### 2.4 Sistem Pengantaran Obat Tertarget Kolon

Strategi pengantaran obat tertarget kolon menggunakan prinsip pengantaran obat yang selektif dan memaksimalkan konsentrasi bahan aktif pada jaringan yang mengalami inflamasi untuk meningkatkan efikasi terapi sekaligus mengurangi efek samping. Sistem pengantaran obat ini harus tertarget dan memenuhi kriteria biodegradabel, kompatibel, dan tidak memiliki sifat proinflamasi. Pengantaran obat dengan prinsip tertarget pada IBD sering diformulasikan dalam bentuk sediaan peroral untuk meningkatkan kepatuhan dan akseptabilitas pasien (Lautenschläger *et al.*, 2014).

Modifikasi sistem pengantaran sediaan melalui rute per oral pada kondisi penyakit ini telah banyak dilakukan pendekatan. Sistem pengantaran yang telah banyak digunakan adalah *pH dependent system*, *time dependent system*, *Osmotic-controlled DDS*, *Pressure-controlled DDS*, dan *Microflora dependent system*. Sistem pengantaran dengan menggunakan matriks

polisakarida terutama akan memiliki keuntungan dengan sifatnya yang *biodegradable*. Polimer polisakarida yang telah banyak digunakan adalah amilosa, guar gum, pektin, kitosan, inulin, siklodekstrin, kondroitin sulfat, dextrans dan *locust bean gum* (Lautenschläger *et al.*, 2014).

#### 2.4.1 Pelepasan Tergantung pH

Pelepasan pada model ini didasarkan pada keberadaan pH yang ada pada saluran cerna yang meningkat mulai dari lambung (pH 1,5-3,5) kemudian usus halus (pH 5,5-6,8) hingga kolon (pH 6,4-7,0). Bahan yang banyak digunakan dalam pengantaran model ini adalah senyawa turunan dari asam akrilat dan selulosa. Pemanfaatan polimer dengan tingkat kelarutan pada pH lingkungan yang berbeda akan mampu mengantarkan obat hingga ke tempat target aksinya (Jose *et al.*, 2009).

Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan melapisi bahan obat dengan polimer responsif terhadap pH. Saat polimer mencapai kolon dengan pH tertentu maka polimer akan mengalami degradasi dan melepaskan bahan obat. Contoh polimer tergantung pH yang biasa digunakan adalah selulosa asetat ftalat dan kopolimer asam metakrilat atau dikenal dengan eudragit (Jose *et al.*, 2009).

#### 2.4.2 Pelepasan Tergantung Mikroflora Kolon

Pelepasan obat dengan model ini adalah dengan memanfaatkan keberadaan mikroflora yang ada pada kolon. Kolon merupakan saluran cerna yang didominasi oleh bakteri anaerob yang mensekresikan enzim yang mampu memetabolisme substrat endogen maupun eksogen seperti

karbohidrat dan protein yang tidak dapat dicerna oleh saluran cerna bagian atas (Jose *et al.*, 2009).

Polimer yang dapat dimetabolisme oleh mikroflora kolon ini terutama yang berasal dari golongan polisakarida. Ikatan glikosida dari polimer tersebut akan mampu dipecah oleh enzim yang diproduksi oleh mikroflora kolon sehingga akan melepaskan obat yang terjerat di dalam polimer. Contoh polimer yang biasa digunakan dalam sistem pelepasan ini adalah golongan polisakarida seperti inulin, pektin, dan guar gum (Jose *et al.*, 2009).

#### 2.4.3 Pelepasan Tergantung Waktu

Pelepasan tergantung waktu ini merupakan cara pelepasan obat dari sediaan dengan waktu yang telah ditetapkan sebelumnya untuk mengantarkan obat dengan jumlah dan waktu yang tepat ke tempat target aksinya. Sistem pengantaran obat tertarget kolon dengan cara pelepasan ini dapat dilakukan dengan meningkatkan *lag time* atau lama waktu sediaan obat yang setara dengan waktu transit obat dari rongga mulut menuju kolon. *Lag time* yang dibutuhkan untuk mengantarkan obat sampai pada kolon adalah 5 jam. Pada metode pelepasan ini bentuk sediaan padat obat akan dilapisi dengan polimer tertentu dan ketebalan lapisan luar akan menentukan waktu obat untuk dapat melarut dalam medium saluran cerna (Wasnik dan Parmar, 2011).

#### 2.4.4 Pelepasan Terkontrol Secara Osmosis

Osmosis merupakan salah satu pendekatan pelepasan dengan memanfaatkan tekanan osmosis yang terjadi akibat masuknya pelarut ke dalam sediaan obat atau lebih dikenal sebagai *OROS (Osmotic Controlled-Release Oral Delivery System)*. Ada dua sistem OROS yang digunakan untuk pengantaran obat tertarget kolon yaitu (Singh dan Khanna, 2012):

##### 1. *Osmet pump*

Sistem ini terdiri atas lapisan enterik semipermeabel yang melingkupi lapisan osmotik bersama dengan bagian tengah yang impermeabel dan kantung yang berisi obat. Bagian dalam dan luar kompartemen dihubungkan oleh lubang yang berakhir pada salah satu sisi. Setelah lapisan yang rentan terhadap asam lambung melarut, air akan mampu masuk dan menembus lapisan semi permeabel sehingga akan meningkatkan tekanan yang ada di dalamnya. Kantung yang berisi obat akan mengkerut dan mendorong bahan obat untuk terpompa keluar dari sediaan (Singh dan Khanna, 2012).

##### 2. *OROS CT*

Sistem pelepasan OROS CT ini menggunakan cangkang gelatin kapsul keras yang dapat melarut. Bagian *push* dan *pull* dicegah agar tidak menyerap air pada kondisi asam di lambung dengan cara diberi salut enterik. Pompa osmosis akan terjadi ketika lapisan salut melarut sehingga obat akan keluar melalui

lubang dengan laju terkontrol yang sesuai dengan laju pergerakan air yang melewati membran (Singh dan Khanna, 2012).

#### 2.4.5 Pelepasan Terkontrol Dengan Tekanan

Pelepasan obat terkontrol dengan tekanan bergantung pada gerakan peristaltik kuat yang ada pada kolon yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan dalam usus. Pada saluran cerna bagian atas sistem pengantaran obat tidak secara langsung melibatkan tekanan dalam usus karena keberadaan cairan yang terdapat dalam lambung dan usus halus. Dengan adanya tekanan yang ada dalam usus, sistem pengantar obat akan pecah dan melepaskan bahan obat dari dalam sediaan (Singh dan Khanna, 2012).

#### 2.5 Crosslinking

*Crosslinking* adalah perpanjangan rantai polimer ke segala arah sehingga membentuk suatu struktur jaringan polimer. *Crosslinking* merupakan hasil yang diperoleh dari berbagai proses antara lain polimerisasi lebih dari dua monomer, ikatan kovalen yang terbentuk melalui proses iradiasi antar polimer, vulkanisasi sulfur, maupun reaksi kimia tertentu. Dengan adanya metode *crosslinking* ini elastisitas polimer yang bersifat amorf akan meningkat serta polimer akan lebih tahan terhadap panas, pelarut, dan bahan kimia tertentu. Selain itu polimer secara fisik akan menjadi lebih stabil dan kekuatan mekaniknya akan meningkat (Bhattacharya *et al.*, 2008).

*Crosslinking* berdasarkan metode sintesisnya diklasifikasikan menjadi dua tahapan yaitu *in situ crosslinking* dan *post-cross-linking*. *In situ crosslinking* adalah proses *crosslinking* secara langsung antara monomer fungsional dengan *cross-linker* untuk mendapatkan rantai makromolekul polimer (Mane et al., 2015). Sedangkan *post-cross-linking* adalah proses yang dilakukan apabila material polimer yang diperoleh setelah *crosslinking* kurang memenuhi spesifikasi yang diharapkan (Tillet et al., 2011).

*Crosslinking* dari polimer dapat bersifat *reversible* atau *irreversible* tergantung dari asal terbentuknya *crosslink* tersebut. Hingga saat ini terdapat tiga tipe *crosslinking* yang biasa digunakan yaitu fisika, kimia, dan biologi. *Crosslinking* kimia bersifat *irreversible*, kuat, stabil terhadap panas dan mekanik, sedangkan *crosslinking* fisika dan biologi bersifat *reversible* dengan adanya suhu, tekanan, cahaya, listrik, medan magnet, gaya, maupun perubahan pH (Mane et al., 2015).

Pada *crosslinking* kimia yang berperan utama adalah gaya primer yaitu ikatan kovalen sedangkan pada *crosslinking* fisika yang berperan adalah gaya sekunder seperti interaksi ion, hidrofob, ikatan hidrogen, stereokompleks, dan supramolekul. Teknik polimerisasi seperti radikal bebas dan polimerisasi kondensasi telah banyak digunakan dalam *crosslinking* kimia polimer. Teknik radikal bebas dan polimerisasi kondensasi akan menghasilkan polimer yang bersifat *degradable* maupun polimer *non-degradable*. Polimer yang dibuat dengan teknik ini tidak akan menimbulkan masalah pada saat penggunaan karena kuatnya ikatan *crosslink* oleh adanya

gaya primer. Selain itu *crosslinking* lainnya adalah secara biologi melibatkan biomolekul seperti oligonukleotida, peptida dengan muatan berkebalikan, dan *heparin growth factor* (Mane *et al.*, 2015). Parameter yang harus diperhatikan dalam proses *crosslinking* ini antara lain suhu, reagen yang digunakan, reaktan lain (kelembaban, oksigen, dan air), dan proses *crosslinking* (Tillet *et al.*, 2011).

### 2.5.1 Metode *Crosslinking*

Pada saat tahapan *crosslinking* in situ terdapat beberapa metode yang biasa digunakan antara lain (Mane *et al.*, 2015):

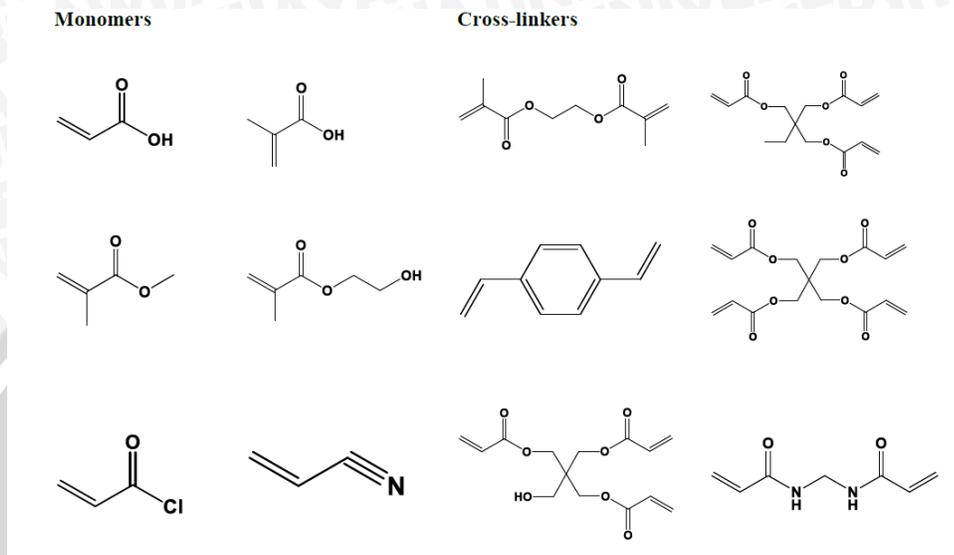
#### 2.5.1.1 Polimerisasi Radikal Bebas

Polimerisasi radikal bebas melibatkan keberadaan inisiator dan suhu panas. Sebagian besar asam akrilat dan monomer akrilat dipolimerisasi menggunakan metode ini. Berikut adalah gambar dari monomer dan crosslinker yang biasa menggunakan metode ini dapat dilihat pada Gambar 2.3. (Mane *et al.*, 2015):

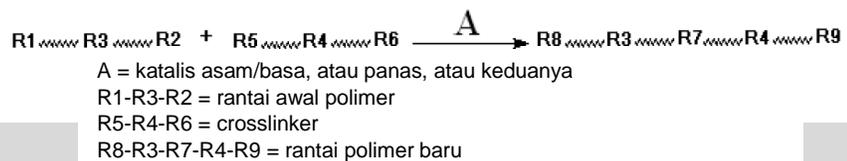
#### 2.5.1.2 Polimerisasi Kondensasi

Polimer yang diperoleh melalui metode ini dapat bersifat degradable maupun non degradable tergantung dari ikatan gugus yang terbentuk selama proses polimerisasi. Jenis polimerisasi ini melibatkan keberadaan katalis, panas atau keduanya. Pada tahapan ini monomer bertemu dengan crosslinker berupa senyawa aromatik/alifatik yang selanjutnya akan dihasilkan rantai polimer yang baru. Skema polimerisasi kondensasi dapat

dilihat pada Gambar 2.4. (Mane et al., 2015):



**Gambar 2.3 Monomer dan Crosslinker pada Polimerisasi Radikal Bebas (Mane et al., 2015)**

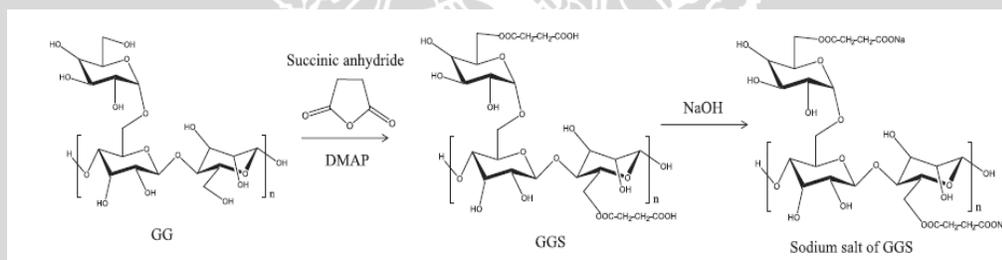


**Gambar 2.4 Skema Polimerisasi Kondensasi (Mane et al., 2015)**

Salah satu contoh dalam metode kondensasi adalah guar gum suksinat. Guar gum sendiri merupakan pembawa yang spesifik untuk *Colon Specific DDS* karena kemampuannya untuk mengontrol pelepasan obat dan rentan terhadap degradasi mikroba di saluran cerna. Sistem pengantaran obat berbasis guar gum ini bergantung pada keberadaan enzim yang dibentuk oleh bakteri kolon akan tetapi karena sifatnya yang tergantung pada

enzim mikroba ini menyebabkan polimer ini kurang praktis dalam penggunaannya. Dalam *Colon DDS* pendekatan lain telah dilakukan dengan memanfaatkan sistem *pH dependent matrix* yang memiliki kemampuan mengembang minimal dalam kondisi asam sehingga menghambat pelepasan obat yang terjerat dan dapat mengembang optimal dalam kondisi pH alkali sehingga meningkatkan pelepasan obat (Seeli dan Prabaharan, 2015).

Menurut Seeli dan Prabaharan (2015), dalam penelitiannya membuat *pH sensitive* guar gum dengan mereaksikan guar gum dengan suksinat anhidrat menggunakan 4-dimethylaminopyridine (DMAP) sebagai katalis basa dalam medium cair. Berikut adalah skema sintesis guar gum suksinat:



**Gambar 2.5 Sintesis Guar Gum Suksinat**

(Seeli dan Prabaharan, 2015)

Hasil penelitian membuktikan bahwa jumlah bahan obat ibuprofen yang terlepas lebih tinggi pada pH 7,4 (pH kolon) dibanding pada pH 1,2 (pH lambung) dan hal ini menunjukkan potensi guar gum suksinat sebagai model pembawa yang baru dalam *Colon Specific Drug Delivery System* (Seeli dan Prabaharan, 2015).

### 2.5.1.3 Radiasi Ultraviolet

Radiasi ultraviolet merupakan cara *crosslinking* yang tidak mahal jika dibandingkan dengan metode radikal bebas dan polimerisasi kondensasi. Polimerisasi menggunakan UV merupakan metode yang aman dan tidak memperburuk kualitas dari polimer. Bahan tambahan seperti inisiator, pelarut, koloid pelindung, dan surfaktan tidak digunakan dalam metode ini sehingga polimer akan lebih *biocompatible*. Metode radiasi ultraviolet ini bergantung pada dosis radiasi dan lama waktu radiasi yang diberikan, akan tetapi dosis radiasi yang diberikan juga bergantung pada luas permukaan area polimer yang akan dibuat *crosslinked* (Mane *et al.*, 2015).

### 2.6 Matriks

Matriks merupakan sistem pengantaran obat yang ditujukan untuk mengontrol laju difusi maupun disolusi dari suatu obat. Untuk mengontrol obat yang memiliki kelarutan yang berbeda, obat dapat didispersikan ke dalam substansi hidrofilik yang mudah mengembang maupun ke dalam matriks hidrofobik yang tidak mudah mengembang. Matriks dalam pengantaran obat memiliki banyak keuntungan yaitu dapat meningkatkan stabilitas obat yang mudah terhidrolisis, menurunkan toksisitas, mengurangi efek sistemik obat, serta meningkatkan kepatuhan pasien. Mekanisme pelepasan obat melalui matriks diawali dengan obat yang berada pada permukaan luar bertemu terpapar dengan cairan biologis yang selanjutnya akan melarut dan mendifusi keluar bahan obat dari matriks. Proses ini terjadi

secara kontinu pada antarmuka permukaan partikel padatan obat dengan cairan biologis. Matriks sebagai pembawa obat dalam sediaan tablet diklasifikasikan menjadi empat jenis antara lain (Patel *et al.*, 2011):

#### 1. Matriks Hidrofobik

Dalam metode ini obat dicampurkan ke dalam suatu polimer hidrofobik atau inert kemudian dicetak menjadi tablet. Pelepasan obat yang terkontrol dari sistem ini yaitu dengan cara partikel obat yang terlarut berdifusi keluar melalui saluran yang ada diantara polimer yang kompak (Patel *et al.*, 2011).

#### 2. Matriks Lipid

Matriks dalam metode ini dibuat dari lilin lemak dan material tambahan lain. Obat yang dilepaskan dari matriks ini terjadi melalui mekanisme difusi berpori dan erosi. Karakteristik pelepasan obat dalam sistem ini lebih sensitif terhadap cairan saluran cerna jika dibandingkan dengan penggunaan polimer matriks yang tidak bisa larut (Patel *et al.*, 2011).

#### 3. Matriks Hidrofilik

Matriks hidrofilik telah digunakan secara luas dalam sistem pengantaran obat terkontrol dengan rute per oral karena fleksibilitasnya dalam menghasilkan profil pelepasan obat yang sesuai dan biaya yang lebih efisien. Sistem

pengantaran obat dengan metode ini adalah dengan cara mencampurkan bahan obat ke dalam gelling agent atau berupa polimer hidrofilik yang menarik air (Patel *et al.*, 2011).

#### 4. Matriks Biodegradabel

Sistem ini terdiri atas polimer dengan gugus monomer yang saling berikatan dengan gugus fungsional lain. Polimer ini akan mengalami degradasi secara biologis oleh enzim yang diproduksi oleh sel atau dengan proses nonenzimatik pada monomer yang dapat dimetabolisme (Patel *et al.*, 2011).

Berdasarkan porositasnya, matriks juga dapat diklasifikasikan menjadi tiga, antara lain (Patel *et al.*, 2011):

##### 1. Sistem Makropori

Pada sistem ini terjadi difusi obat melalui pori matriks yang berukuran 0.1 - 1  $\mu\text{m}$ . Ukuran pori lebih besar daripada partikel yang berdifusi (Patel *et al.*, 2011).

##### 2. Sistem Mikropori

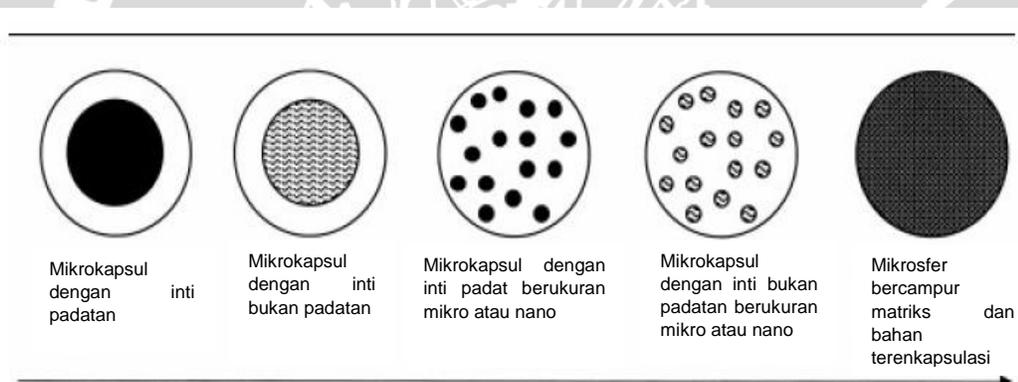
Sistem ini memiliki kemiripan dengan sistem makropori, akan tetapi yang menjadi berbeda adalah ukuran pori yang berkisar antara 50 – 200  $\text{Å}$  (Patel *et al.*, 2011).

##### 3. Sistem Tidak Berpori

Matriks dalam sistem ini tidak memiliki rongga atau pori sehingga partikel obat akan berdifusi menembus jaringan matriks (Patel *et al.*, 2011).

## 2.7 Mikropartikel

Mikropartikel didefinisikan sebagai sebuah partikel yang memiliki struktur berukuran 1-1000  $\mu\text{m}$ . Mikropartikel terdiri atas 2 macam antara lain mikrosfer yang merupakan mikropartikel berbentuk sferis dimana bahan utama tercampur secara merata ke dalam matriks polimer dan mikrokapsul yang merupakan mikropartikel dengan bahan membungkus bagian intinya sesuai yang ditunjukkan pada Gambar 2.6. Inti yang terdapat dalam mikropartikel dapat berupa padatan, gas, dan cairan. Berikut ini adalah gambar struktur dari mikrokapsul dan mikrosfer (Singh *et al.*, 2010):



**Gambar 2.6 Struktur Mikrokapsul dan Mikrosfer (Singh *et al.*, 2010)**

Pembuatan mikropartikel dalam sistem pengantaran obat terutama bertujuan untuk melindungi bahan aktif obat yang terjerat untuk terdegradasi, mengontrol laju pelepasan obat, memudahkan pemberian obat, dan menyesuaikan profil pelepasan obat dengan kebutuhan terapi pasien. Salah satu metode terbaru dalam pembuatan mikropartikel adalah dengan cara membuat mikropartikel dengan permukaan yang termodifikasi. Mikropartikel dibuat dengan cara emulsifikasi dimana pada bagian permukaannya terdapat

*crosslinker*. Bahan obat akan mampu terikat dengan agen *crosslinker* pada bagian permukaan mikropartikel melalui gaya elektrostatik (Singh *et al.*, 2010).

### 2.7.1 Metode Pembuatan Mikropartikel

Ada tiga metode yang biasa digunakan dalam pembuatan mikropartikel. Metode yang digunakan tersebut antara lain (Singh *et al.*, 2010):

#### 2.7.1.1 Metode Fisikokimia

Pembuatan mikropartikel dengan metode fisikokimia ada dua cara, antara lain (Singh *et al.*, 2010):

##### a. Metode Pemisahan Koaservat

Metode ini melibatkan 3 tahap antara lain pencampuran fase bahan, deposisi lapisan, dan pengerasan lapisan. Metode koaservat terdiri dua cara yaitu koaservat sederhana dan kompleks. Metode koaservat lebih tergantung pada pH. Keasaman atau kebasaan dari sistem akan mampu membentuk mikropartikel (Singh *et al.*, 2010).

##### b. Metode Emulsi

Pada metode emulsi ini melibatkan fase dalam berupa cairan yang dibuat emulsi dengan penambahan fase luar, akan tetapi pada metode ini tidak seperti pembuatan emulsi biasa karena pada fase luar ditambahkan *crosslinking agent*. Agen ini

ditambahkan ke dalam sistem emulsi karena dibutuhkan bahan yang mampu mencegah fase dalam keluar menuju fase luar dan agen ini juga tidak akan masuk ke fase dalam sehingga mampu menjaga bahan fase dalam dengan lebih baik (Singh *et al.*, 2010).

#### 2.7.1.2 Metode Elektrostatik

Metode elektrostatik melibatkan bahan yang melindungi dan bahan obat yang terlindungi dalam bentuk aerosol. Selama proses enkapsulasi bahan yang menjadi pelindung harus dalam wujud cair dan melingkupi bahan inti obat yang terenkapsulasi. Aerosol yang terbentuk harus memiliki muatan yang berlawanan. Alat yang digunakan harus terdiri dari 3 *chamber*. Dua *chamber* untuk proses atomisasi material pelindung dan satu *chamber* untuk pencampuran (Singh *et al.*, 2010).

#### 2.7.1.3 Metode Mekanik

Pembuatan mikropartikel dengan metode mekanik ini memiliki beberapa cara antara lain (Singh *et al.*, 2010):

a. *Multiorifice-centrifugal*

Pada metode ini mikropartikel dibuat dengan memanfaatkan gaya sentrifugal untuk melingkupi bahan pada bagian dalam mikropartikel (Singh *et al.*, 2010).

b. *Air Suspension Coating*

Metode pembuatan mikropartikel ini terdiri atas dispersi padatan, bahan inti partikel di aliran udara, dan penyalut yang

tersuspensi pada partikel udara (Singh *et al.*, 2010).

c. *Spray Drying*

Pada metode ini bahan inti obat dibuat sistem dispersi kemudian disemprot menggunakan bahan penyalut cair pada kondisi lingkungan tertentu (Singh *et al.*, 2010).

d. *Pan Coating*

Proses pembuatan mikropartikel dengan metode ini dapat digunakan pada partikel padatan yang berukuran 600 mikron. Penyalut yang digunakan dapat berupa larutan penyalut maupun *atomized spray*. Selanjutnya pelarut dari bahan penyalut diuapkan dengan melewati udara panas (Singh *et al.*, 2010).

### 2.7.2 Mikropartikel Guar Gum Suksinat.

Seeli dan Prabakaran (2016) dalam penelitiannya membuat mikropartikel guar gum suksinat yang telah dibuat ikatan *crosslinked*. Mikropartikel dibuat dengan menggunakan metode emulsi air dalam minyak. Agen crosslinking yang digunakan pada fase luar emulsi adalah natrium trimetaphosfat/*sodium trimetaphosphate* (STMP) dimana selanjutnya obat akan diadsorpsi pada permukaan mikropartikel. Dengan pembuatan mikropartikel kestabilan polimer dan pelepasan obat yang menjadi lebih terkontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas berkurang oleh karena mikropartikel dapat menurunkan jumlah obat yang lepas pada lingkungan pH 1,2 yaitu merupakan pH asam lambung (Singh *et al.*, 2010).

## 2.8 Tablet

### 2.8.1 Pengertian Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang biasa dibuat dengan campuran beberapa eksipien. Setiap tablet memiliki perbedaan ukuran, bentuk bobot, kekerasan, ketebalan, waktu hancur dan waktu disolusi tergantung pada cara pembuatannya. Tablet umumnya digunakan sebagai dengan rute per oral akan tetapi ada rute pemberian lain yang juga menggunakan tablet antara lain rute sublingual, bukal, vaginal (Ansel, 1989).

### 2.8.2 Komposisi Tablet

#### 2.8.2.1 Penghancur

Penghancur adalah bahan yang ditambahkan sebagai eksipien dalam sediaan tablet yang memfasilitasi pemecahan tablet menjadi granul atau serbuk. Dengan penggunaan disintegran, umumnya tablet dapat hancur dalam waktu 15 menit. Beberapa disintegran dapat menimbulkan efek tertentu saat diformulasikan dalam sediaan tablet. Disintegran yang dapat meningkatkan porositas dan kemampuan kebasahan dalam matriks tablet adalah MCC, amilum, dan *sodium starch glycolate* (Jones, 2008).

#### 2.8.2.2 Pengisi

Diluen/pengisi yaitu bahan eksipien yang ditambahkan formula untuk meningkatkan massa tablet. Penambahan diluen dalam sediaan tablet juga memiliki keuntungan dalam mempermudah proses pembuatan tablet yang reproduibel. Diluen harus memiliki kompresibilitas yang baik dan tidak mahal. Contoh diluen yang dapat digunakan dalam sediaan tablet adalah

laktosa anhidrat, laktosa monohidrat, spray-dried lactose, amilum, *dibasic calcium phosphate*, *microcrystalline cellulose* (MCC), dan manitol (Jones, 2008).

### 2.8.2.3 Glidan

Glidan merupakan bahan yang ditambahkan ke dalam sediaan tablet dengan fungsi memperbaiki sifat alir serbuk campuran ketika serbuk bergerak dari *hopper* menuju *die* mesin pencetak tablet. Glidan dapat menempati rongga antara partikel serbuk/granul sehingga dapat menurunkan gesekan antara serbuk/granul dengan permukaan *hopper* dan *die* mesin pencetak tablet. Agar dapat menimbulkan efek ini, ukuran partikel glidan haruslah kecil dan terletak pada permukaan serbuk/granul. Glidan umumnya bersifat hidrofobik sehingga konsentrasi penggunaan dalam formula tablet harus diperhatikan karena dapat mempengaruhi waktu hancur dan waktu disolusi tablet. Contoh glidan yang banyak digunakan dalam proses pembuatan tablet adalah talk dan *colloidal silicon dioxide* (Jones, 2008).

### 2.8.2.4 Pelicin

Pelicin adalah bahan eksipien yang ditambahkan ke dalam formula sediaan tablet untuk mengurangi gesekan antara *upper punch* mesin pencetak tablet dengan permukaan tablet pada saat keluar dari *die*. Apabila permukaan antara tablet dengan *upper punch* tidak cukup licin, maka akan dihasilkan permukaan tablet yang tidak rata yang dapat mempengaruhi penampilan sediaan dan akseptabilitas konsumen (Jones, 2008).

Pelicin dalam formulasi sediaan tablet terbagi atas 2 antara lain

pelicin yang larut dan tidak mudah larut. Dalam pertimbangan pemilihan pelicin berdasarkan kemampuannya pelicin yang tidak mudah larut masih lebih baik dibandingkan dengan yang mudah larut. Contoh pelicin yang tidak mudah larut adalah magnesium stearat, asam stearat, dan *glyceryl behenate*. Sedangkan untuk pelicin yang mudah larut antara lain PEG dan *sodium lauryl sulphate* (Jones, 2008).

#### **2.8.2.5 Pengikat**

Pengikat adalah komponen yang digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dan kering. Pengikat dapat ditambahkan berupa larutan maupun langsung dalam bentuk serbuk. Tujuan penambahan pengikat ini adalah untuk meningkatkan kemampuan daya ikat dan kompaktilitas antar bahan dalam campuran sediaan tablet. Contoh pengikat yang banyak digunakan dalam sediaan tablet adalah PVP, HPMC, HPC, MCC, sukrosa, dan akasia (Jones, 2008).

### **2.8.3 Metode Pembuatan Tablet**

#### **2.8.3.1 Kempa Langsung**

Metode pembuatan tablet dengan cara kempa langsung adalah metode pembuatan tablet tanpa adanya proses pembuatan granul. Pada metode ini serbuk campuran bahan obat akan langsung dikempa menjadi sediaan tablet. Saat mengempa tablet dengan metode kempa langsung harus dapat dipastikan bahwa bahan aktif sediaan tersebut memiliki kemampuan kompresi dan sifat alir yang baik karena dalam metode ini tidak

digunakan larutan pengikat untuk meningkatkan kompaktilitas antar bahan. Keuntungan metode kempa langsung ini adalah metode yang digunakan cukup sederhana sehingga tidak memerlukan banyak waktu untuk proses pembuatan tablet serta dapat menghindari reaksi hidrolisis pada bahan obat yang rentan terhidrolisis. Kekurangan dari penggunaan metode kempa langsung ini adalah tablet yang dihasilkan akan lebih lunak sehingga akan menyulitkan pada saat akan dilakukan proses penyalutan maupun pewarnaan. Selain itu eksipien yang dibutuhkan mahal untuk menjamin sifat fisikomekanik dan fisiko kimia yang baik (Jones, 2008).

#### 2.8.3.2 Granulasi Kering

Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering melibatkan proses pembentukan granul sebelum akhirnya dicetak menjadi sediaan tablet. Pada metode granulasi kering tidak menggunakan pelarut, agregasi antar partikel dalam campuran serbuk bahan obat difasilitasi oleh adanya tekanan kompresi tinggi yang diberikan pada permukaan campuran serbuk. Partikel serbuk pada awalnya akan mengalami gaya elektrostatis, gaya *van der Waals*, dan melelehnya permukaan serbuk oleh karena adanya *shear stress* sehingga akan terjadi interaksi antar partikel dalam campuran bahan sehingga bahan yang digunakan dalam metode ini juga harus memiliki kompaktilitas dan kompresibilitas yang baik (Jones, 2008).

Keuntungan dari metode granulasi kering ini adalah tidak menggunakan pelarut dan panas sehingga cocok untuk bahan yang mudah terhidrolisis oleh air dan tidak tahan panas. Sedangkan kelemahan dari

metode ini adalah dapat terjadi segregasi setelah pencampuran, serta alat pembentuk granul seperti *roller compactor* mudah menjadi tempat akumulasi debu sehingga dapat mengkontaminasi sediaan tablet (Jones, 2008).

### 2.8.3.3 Granulasi Basah

Granulasi basah merupakan metode pengempaan tablet dengan mencampurkan campuran serbuk dengan pelarut yang sesuai. Untuk mencapai kohesifitas antar campuran serbuk, pada metode ini ditambahkan bahan pengikat dalam bentuk larutan maupun serbuk. Campuran bahan serbuk sediaan tablet dengan keberadaan bahan pengikat akan mampu membentuk granul. Komposisi kimia dari butiran granul yang terbentuk haruslah homogen (Jones, 2008).

Keuntungan menggunakan metode granulasi basah ini adalah mencegah segregasi komponen serbuk selama proses tabletasi maupun penyimpanan, meningkatkan sifat alir, dan kompaktilitas. Kelemahan produksi tablet dengan metode granulasi basah ini adalah banyaknya tahapan proses yang harus dilakukan, membutuhkan panas untuk menguapkan pelarut dan pelarut khusus untuk melarutkan bahan pengikat. Selain itu penggunaan pelarut dalam granulasi basah ini dapat mendegradasi obat sehingga metode ini tidak cocok untuk bahan obat yang mudah mengalami hidrolisis (Jones, 2008).

#### 2.8.4 Pemeriksaan Massa Cetak Tablet

Pemeriksaan ini dilakukan dengan tujuan untuk memperoleh formula yang sesuai sebelum campuran serbuk dikempa menjadi tablet.

Pemeriksaan massa cetak yang dilakukan antara lain:

##### 2.8.4.1 Sifat Alir

Sifat alir didefinisikan sebagai kemampuan campuran serbuk untuk dapat mengalir melalui corong pengisian serbuk menuju ruang pencetakan tablet. Dalam pengujian sifat alir, ada dua hal yang harus dilakukan, antara lain (Voight, 1994):

1. Pengukuran Sudut Istirahat

Pengukuran sudut istirahat merupakan pengujian daya alir dari massa campuran serbuk melalui pengukuran sudut istirahat dengan kemiringan tertentu. Saat massa campuran serbuk dialirkan melewati corong menuju bagian alas datar maka akan terbentuk sebuah kerucut. Semakin datar bentuk kerucut maka kemiringan akan semakin kecil dan daya alir serbuk semakin baik (Voight, 1994).

Sudut istirahat dihitung menggunakan persamaan (Voight, 1994):

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \times 100\% \quad (1)$$

Keterangan:

$\alpha$  = Sudut istirahat

$h$  = Tinggi Kerucut

$r$  = Jari-jari alas kerucut

Hubungan antara sudut istirahat terhadap sifat alir massa campuran serbuk dapat dilihat pada tabel berikut (*American Pharmaceutical Association*, 2007):

**Tabel 2.1 Hubungan Sudut Istirahat terhadap Sifat Alir**

Sifat alir	Sudut diam (°)
Sangat baik	25 – 30
Baik	31 – 35
Cukup	36 – 40
Agak cukup	41 – 45
Jelek	46 – 55
Sangat jelek	56 – 65
Sangat, sangat jelek	>66

## 2. Pengukuran Kecepatan Alir

Pengukuran kecepatan alir dari suatu massa campuran serbuk diukur dengan menggunakan corong. Kecepatan alir suatu massa campuran serbuk dikatakan baik apabila waktu yang dibutuhkan bahan sebanyak 100 g untuk melewati corong adalah lebih dari 10 detik (Siregar dan Wikarsa, 2010).

### 2.8.4.2 Kompresibilitas

Kompresibilitas adalah kemampuan massa campuran serbuk untuk berkurang volumenya di bawah tekanan. Saat diberikan tekanan serbuk campuran akan mudah tersusun saat masuk dalam ruang pencetakan serbuk yang selanjutnya akan terjadi proses deformasi sehingga serbuk dapat menjadi stabil (Lachman dan Lieberman, 1989).

Kompresibilitas sangat erat hubungannya dengan sifat alir. Berikut adalah tabel hubungan antara kompresibilitas dengan sifat alir (*American Pharmaceutical Association, 2007*):

**Tabel 2.2 Hubungan Kompresibilitas Dengan Sifat Alir**

Kompresibilitas (%)	Sifat Alir
≤ 10	Sangat Baik
11 – 15	Baik
16 – 20	Cukup Baik
21 – 25	Dapat mengalir
36 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat buruk
> 38	Sangat sangat buruk

### 2.8.5 Karakterisasi Tablet

#### 2.8.5.1 Keseragaman Sediaan

Keseragaman sediaan ditentukan melalui dua metode tergantung pada jumlah kandungan bahan aktif dari sediaan tablet, metode tersebut antara lain (*The United States Pharmacopeial Convention, 2007*):

##### 1. Keseragaman bobot

Pengujian ini dilakukan apabila sediaan tablet mengandung bahan

aktif sebanyak 50 mg atau lebih zat aktif tunggal yang merupakan 50% atau lebih dari berat satuan sediaan

## 2. Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan dilakukan apabila jumlah kandungan zat aktif kurang dari 50 mg dari tiap tablet atau kurang dari 50% berat per satuan sediaan.

### 2.8.5.2 Kerapuhan Tablet

Kerapuhan dari sediaan tablet dapat diukur menggunakan *Friabilator*. Kecepatan yang digunakan dalam pengujian ini adalah 25 rpm, Sediaan tablet dijatuhkan pada jarak sejauh 6 inci pada setiap putaran kemudian alat dijalankan selama 100 putaran. Tablet yang digunakan ditimbang massa sebelum dan sesudah pengujian. Persen massa kehilangan yang baik yaitu kurang dari 0,5% - 1% (Lachman *et al.*, 1994).

### 2.8.5.3 Kekerasan Tablet

Tablet harus memiliki kekerasan yang cukup baik, akan tetapi harus mampu melarut dengan sempurna saat kontak dengan medium pelarut. Alat yang digunakan untuk menguji kekerasan dari sediaan tablet adalah *Hardness Tester*. Semakin keras sediaan tablet maka akan semakin tablet akan semakin sulit untuk pecah. Faktor yang mempengaruhi kekerasan sediaan tablet adalah sifat dari masing-masing bahan dalam komponen dan tekanan yang diberikan pada saat pengempaan. Alat pengukur kekerasan tablet yang biasa digunakan adalah *Hardness Tester*. Minimum kekerasan yang dimiliki dari suatu tablet adalah 4 kilogram (Ansel, 1989).

#### **2.8.5.4 Waktu Hancur**

Waktu hancur merupakan waktu yang diperlukan dari sediaan tablet untuk pecah menjadi partikel atau granul sebelum mengalami proses pelarutan. Uji waktu hancur dilakukan dengan menggunakan alat uji waktu hancur. Setiap tablet mempunyai prosedur dan persyaratan masing-masing sesuai dengan jenis tabletnya (Ansel, 1989).

#### **2.8.5.5 Waktu Disolusi**

Disolusi merupakan proses pada zat aktif dari sediaan melarut ke dalam medium yang sesuai. Proses ini umumnya terjadi pada bentuk sediaan obat yang diberikan secara peroral sebagai contoh tablet. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terlepas dari dalam sediaan sehingga dapat memberikan efek terapi bagi tubuh (Ansel, 1989).

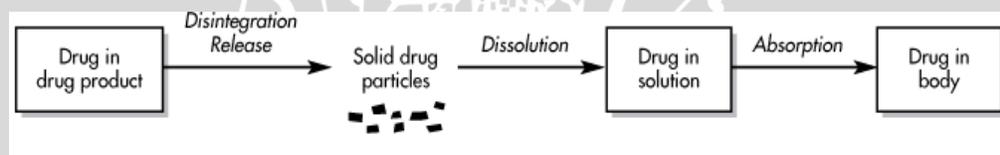
#### **2.8.5.6 Penetapan Kadar**

Penetapan kadar bahan aktif dari sediaan tablet adalah dengan mengambil 20 tablet dan selanjutnya ditimbang dan dihancurkan kembali menjadi serbuk. Serbuk tablet yang digunakan untuk penetapan kadar harus mewakili seluruh tablet yang dibuat. Cara penetapan dan kadar zat bahan aktif ditentukan berdasarkan persyaratan monografi masing-masing bahan.

### **2.9 Pelepasan Obat**

Pelepasan obat merupakan proses keluarnya bahan aktif obat dari dalam sediaan obat yang melalui serangkaian proses. Ada tiga proses yang terjadi saat obat terlepas dari sediaan antara lain disintegrasi atau

pecahnya sediaan yang menyebabkan bahan aktif obat keluar dari sediaan, proses melarutnya obat atau disebut dengan disolusi, dan absorpsi obat ke dalam sirkulasi sistemik. Tahapan pelepasan obat baik disintegrasi, disolusi, dan absorpsi obat ke dalam sirkulasi sistemik akan mempengaruhi bioavailabilitas bahan aktif obat. Untuk membuat suatu sediaan obat ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan untuk menjaga bioavailabilitas obat agar tetap baik yaitu jenis sediaan obat, bahan tambahan yang digunakan, sifat fisikokimia dari molekul bahan aktif obat, dan rute pemberian obat. Tahapan dalam pelepasan obat seperti disintegrasi, disolusi, dan absorpsi akan mempengaruhi kecepatan pengantaran obat menuju sirkulasi sistemik. Berikut merupakan tahapan obat hingga sampai ke sirkulasi sistemik (Shargel, 2005):



**Gambar 2.7 Tahapan Hingga Obat Mencapai Sirkulasi Sistemik**

(Shargel, 2005)

### 2.9.1 Difusi

Difusi adalah proses perpindahan molekul zat yang terlarut dari daerah dengan konsentrasi tinggi menuju konsentrasi lebih rendah yang disebabkan oleh adanya perbedaan konsentrasi. Molekul zat yang terlarut tersebut akan bergerak melalui sebuah batas. Batas yang dilalui oleh molekul zat ini dapat berupa membran. Ada beberapa cara molekul zat untuk

melewati membran tersebut tergantung pada jenis membran antara lain (Martin *et al.*, 1993):

a. Difusi Molekuler atau Permeasi

Molekul zat yang berdifusi yang mengalami difusi dengan cara ini tidak melibatkan keberadaan pori pada membran, akan tetapi bergantung pada kemampuan keseluruhan molekul zat untuk menembus membran (Martin *et al.*, 1993).

b. Difusi Membran Berpori

Proses difusi membran berpori melibatkan kemampuan partikel zat terlarut untuk melewati suatu pori-pori membran yang telah berisi pelarut. Ukuran dari zat yang berdifusi serta diameter pori membran yang dilalui akan menjadi faktor penentu perjalanan molekul zat untuk bertemu dengan pelarutnya (Martin *et al.*, 1993).

c. Difusi Melalui Barrier Matriks

Molekul zat yang berdifusi dengan cara ini harus memiliki kemampuan untuk melalui lintasan pori yang berkelok-kelok untuk dapat bertemu dengan solven. Cara difusi dapat terjadi pada polimer matriks yang memiliki struktur bercabang atau menyilang (Martin *et al.*, 1993).

Dalam menentukan seberapa besar proses difusi tersebut telah terjadi ada parameter yang harus dikontrol. Salah satu parameter yang dapat digunakan adalah *fluks*. *Fluks* merupakan kecepatan dari molekul zat terlarut

dalam melewati suatu penampang dengan luas tertentu. Perhitungan nilai *fluks* sesuai dengan rumus Hukum Fick Pertama yaitu (Martin *et al.*, 1993):

$$J = \frac{dM}{S \times dt} = -D \frac{dC}{dx} \quad (2)$$

Dimana:

J = *fluks* atau

D = koefisien difusi

dM = massa bahan

dC = konsentrasi

dt = waktu

dx = jarak

S = luas permukaan membran

Dalam proses disolusi suatu obat terdapat beberapa faktor yang akan berpengaruh terhadap kemampuan disolusi dari suatu obat antara lain (Shargel *et al.*, 2005):

- Sifat fisikokimia obat

Dengan adanya perbedaan sifat fisikokimia dari setiap bahan aktif yang digunakan, maka hal juga ini akan berpengaruh terhadap kinetika disolusi bahan aktif obat tersebut. Sifat fisikokimia obat yang berpengaruh adalah sebagai berikut (Shargel *et al.*, 2005):

**Tabel 2.3 Sifat Fisikokimia Obat Yang Mempengaruhi Disolusi Suatu Obat (Shargel et al., 2005)**

Sifat fisikokimia	Hal yang dipengaruhi
<b>pKa dan profil pH</b>	Kestabilan dan kelarutan obat di kondisi asam maupun basa
<b>Ukuran partikel</b>	Mempengaruhi kemampuan bahan untuk larut dan mengalami disolusi
<b>Polimorfisme</b>	Perbedaan bentuk partikel akan mempengaruhi kelarutan obat
<b>Higroskopisitas</b>	Mempengaruhi kestabilan obat terhadap kelembaban udara
<b>Koefisien partisi</b>	Kemampuan obat untuk berpartisipasi ke fase air dan minyak
<b>Interaksi Obat dengan eksipien</b>	Mempengaruhi kompatibilitas obat dengan eksipien dalam sediaan
<b>Profil stabilitas pH</b>	Mempengaruhi terjadinya degradasi obat saat penyimpanan maupun saat digunakan oleh pasien

- Sifat eksipien dalam sediaan obat

Eksipien yang ada dalam formula sediaan obat dapat berfungsi untuk membantu memperbaiki berbagai macam aspek dari bahan aktif obat, sebagai contoh eksipien dapat melindungi obat terhadap degradasi, meningkatkan sifat alir dan kompresibiitas, serta meningkatkan ketersediaan obat dalam sirkulasi sistemik. Selain itu eksipien yang ditambahkan juga memiliki kemampuan dalam mengontrol, menunda disolusi dari obat.

- Metode pembuatan sediaan obat

Cara pembuatan dari sediaan akan berpengaruh terhadap kemampuan disolusi suatu obat karena beberapa bahan aktif dapat mengalami perubahan ukuran dari partikel maupun mengalami degradasi saat proses pembuatan.

### 2.9.2 Disolusi

Disolusi merupakan proses melarutnya bahan obat pada medium pelarut yang sesuai. Tahapan disolusi merupakan tahapan penting sebelum obat pada akhirnya diabsorpsi menuju sirkulasi sistemik. Proses disolusi diawali dengan adanya reaksi antarmuka antara medium pelarut dengan bahan obat yang terlarut sehingga padatan partikel akan menjadi solut dari medium pelarut. melarutnya obat hingga membentuk larutan yang bersifat jenuh sekitar partikel padatan obat. Larutan jenuh yang berisi obat akan mengalami difusi seluruhnya menuju medium pelarutnya yang bergerak dari konsentrasi yang lebih tinggi ke daerah yang konsentrasinya lebih rendah (Shargel *et al.*, 2005).

Laju disolusi merupakan laju yang dapat menggambarkan proses disolusi tersebut sedang terjadi. Laju disolusi dari suatu obat dapat dideskripsikan melalui persamaan *Noyes-Whitney*. Persamaan *Noyes-Whitney* adalah sebagai berikut (Martin *et al.*, 1993):

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} \times (C_s - C) \quad (3)$$

Keterangan:

$dM/dt$  = laju disolusi massa obat saat waktu ke- $t$

$D$  = konstanta laju disolusi

$h$  = ketebalan lapisan difusi

$C_s$  = konsentrasi larutan jenuh atau kelarutan zat padat

$C$  = konsentrasi zat obat terlarut pada waktu ke- $t$

$S$  = luas permukaan padatan yang menyentuh larutan

Dalam melakukan karakterisasi profil pelepasan obat ada tiga parameter yang dapat digunakan yaitu (Costa dan Lobo, 2001):

a. Waktu pengambilan sampel ( $t_{x \text{ min}}$ )

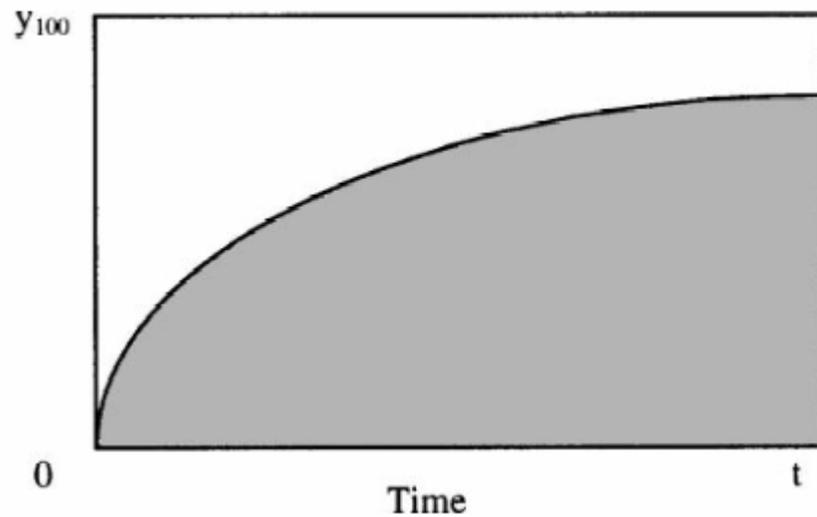
Waktu pengambilan ( $t_{x \text{ min}}$ ) menunjukkan jumlah obat yang dilepaskan dari sediaan saat melakukan pengambilan sampel, sebagai contoh:  $t_{20 \text{ min}}$ ,  $t_{50 \text{ min}}$ ,  $t_{90 \text{ min}}$  (Costa dan Lobo, 2001).

b. Waktu disolusi ( $t_{x\%}$ )

Waktu disolusi ( $t_{x\%}$ ) merupakan waktu yang dibutuhkan suatu sediaan obat untuk melepaskan obat dengan persentase yang telah ditetapkan, sebagai contoh yaitu :  $t_{10\%}$ ,  $t_{50\%}$ ,  $t_{70\%}$  (Costa dan Lobo, 2001).

c. Efisiensi Disolusi

Efisiensi disolusi / *Dissolution Efficiency* (DE) didefinisikan sebagai luas area dibawah kurva disolusi saat waktu tertentu. Parameter efisiensi disolusi ini menyatakan persentase dari daerah persegi panjang yang merupakan penunjuk bahwa sejumlah 100% obat dapat terdisolusi pada waktu yang sama.



Gambar 2.8 Kurva Disolusi Obat (Costa dan Lobo, 2001)

Keterangan :

Persegi panjang adalah luas area disolusi obat yang merupakan penunjuk 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama.

Daerah abu-abu menggambarkan luas area dibawah kurva disolusi saat waktu tertentu.

Efisiensi disolusi dapat dihitung menggunakan rumus umum (Pappa *et al.*, 2015):

$$DE_t(\%) = \int_0^t \frac{y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\% \quad (4)$$

Dimana:

DE : *Dissolution Efficiency* (Efisiensi Disolusi)

y.dt : luas daerah dibawah kurva kecepatan pelarutan pada waktu t (area abu-abu)

y<sub>100</sub>.t : luas bidang pada kurva kecepatan pelarutan yang menunjukkan 100% obat yang terlarut pada waktu t (area persegi panjang)

## 2.10 Kinetika Pelepasan Obat

### 2.10.1 Orde Nol

Pada model ini obat yang melarut tidak terpecahkan dari awal sampai akhir dan pelepasannya terjadi secara perlahan. Pelepasan obat ditentukan dengan menggunakan persamaan (Dash *et al.*, 2010):

$$Q_t = Q_0 + K_0 \times t \quad (5)$$

Keterangan:

$Q_t$  = Jumlah obat yang terlarut pada waktu ke  $t$

$Q_0$  = Jumlah awal obat dalam larutan

$K_0$  = Konstanta orde nol

$t$  = Waktu pelepasan obat

Kinetika model ini dapat menggambarkan pelepasan obat dengan pelepasan terkontrol seperti rute transdermal dan tablet salut untuk obat dengan kelarutan rendah. Mekanisme pelepasan pada model ini adalah secara erosi (Dash *et al.*, 2010).

### 2.10.2 Orde Satu

Kinetika pelepasan obat dapat digunakan untuk menggambarkan absorpsi dan atau eliminasi dari suatu obat. Model ini dapat menggambarkan pelepasan obat pada bentuk sediaan yang mengandung bahan obat yang larut dalam matriks berpori maupun non pori (Dash *et al.*, 2010).

Pelepasan obat pada orde satu ditentukan melalui persamaan sebagai berikut (Dash *et al.*, 2010):

$$\text{Log } C = \text{Log } C_0 - \frac{Kx t}{2,303} \quad (6)$$

Keterangan:

Log C = Jumlah obat yang terlarut saat waktu ke t

Log C<sub>0</sub> = Jumlah mula-mula obat dalam larutan

K = Konstanta orde satu

t = Waktu pelepasan obat

### 2.10.3 Model Higuchi

Pelepasan model Higuchi merupakan model matematika yang digunakan untuk menggambarkan pelepasan obat dari sistem matriks yang dibuat pada tahun 1961. Model ini berdasarkan pada hipotesis bahwa konsentrasi awal obat di dalam matriks jauh lebih tinggi daripada obat yang melarut, partikel obat berukuran lebih kecil daripada sistemnya, difusi obat bersifat konstan, dan selalu diperoleh kondisi sink pada saat pelepasan obat. Model kinetika ini dapat menggambarkan beberapa tipe pelepasan obat seperti sistem transdermal dan matriks tablet dengan bahan obat yang larut dalam air (Dash *et al.*, 2010).

Untuk menentukan pelepasan obat pada model ini maka dapat digunakan rumus sebagai berikut (Dash *et al.*, 2010):

$$Q = KH x t^{1/2} \quad (7)$$

Keterangan:

Q = Jumlah obat yang terlepas saat waktu ke t

KH = Konstanta Higuchi

t = Waktu pelepasan obat

#### 2.10.4 Model Korsmeyer-Peppas

Kinetika pelepasan pada model ini ditentukan berdasarkan nilai  $n$ .

Berikut ini adalah tabel yang menunjukkan mekanisme pelepasan berdasarkan nilai  $n$  (Dash *et al*, 2010):

Nilai eksponen $n$	Mekanisme obat	transport	Laju sebagai fungsi waktu
$\leq 0,45$	<i>Fickian Model</i>		$t^{-0.5}$
$0,45 < n < 0,89$	<i>Non-Fickian</i>		$t^{n-1}$
$0,89$	<i>Case II transport</i>		Pelepasan orde nol
$> 0,89$	<i>Super case II transport</i>		$t^{n-1}$

**Tabel 2.4 Model Kinetika Pelepasan Korsmeyer-Peppas**

Nilai  $n$  pada model kinetika ini dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (Singhvi dan Singh, 2011):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \quad (8)$$

Keterangan:

$\frac{M_t}{M_\infty}$  = fraksi obat yang lepas pada waktu ke  $t$

$K$  = Konstanta

$t$  = Waktu pelepasan obat

$n$  = Bilangan eksponen

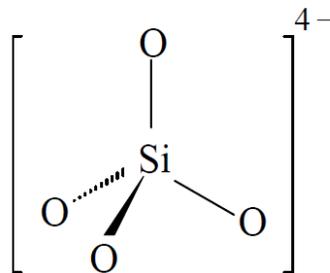
## 2.11 Monografi Bahan Sediaan Tablet Ibuprofen

### 2.11.1 Talk

Talk merupakan magnesium silikat hidrat alam dan mengandung sedikit aluminium silikat. Bahan ini berupa serbuk hablur sangat halus, berwarna putih atau abu-abu, mengkilat. (Depkes RI, 1995).

Menurut Rowe *et al.* (2006), talk tidak dapat larut hampir pada semua pelarut dan dapat digunakan sebagai glidan, lubrikan, dan pengisi pada tablet. Pada kadar 1–5%, talk dapat berfungsi sebagai glidan yang dapat meningkatkan kemampuan alir dari massa cetak tablet yang akan dikempa. Talk pada suhu 25°C dapat menyerap sejumlah air dengan kelembapan relatif hingga 90% dan merupakan bahan yang stabil yang dapat disterilisasi pada pemanasan suhu 160°C selama kurang dari 1 jam. Distribusi ukuran partikel dari talk sangat bervariasi tergantung sumber dan *grade* dari material, dua nilai khas adalah  $\geq 99\%$  melalui 74  $\mu\text{m}$  (no mesh 200) dan  $\geq 99\%$  melalui 44  $\mu\text{m}$  (no mesh 325). Talk dengan konsentrasi 20% (w/v) dalam bentuk larutan dispersi dalam air memiliki pH antara 7-10.

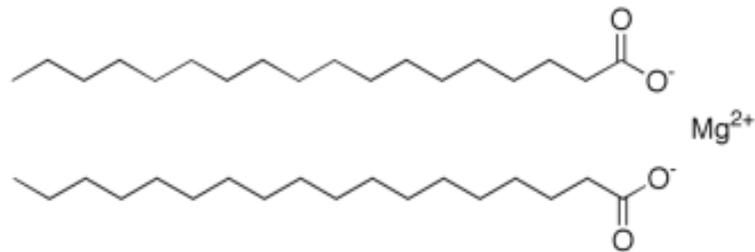
Talk harus disimpan di tempat sejuk dan kering dan dalam wadah yang tertutup baik. Struktur kimia talk dapat digambarkan sebagai berikut (Massey, 2000):



Gambar 2.9 Struktur Kimia Talk (Massey, 2000)

### 2.11.2 Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan serbuk sangat halus berwarna putih terang, memiliki bau yang lemah (samar), dan memiliki rasa yang khas, mudah melekat di kulit. Magnesium stearat memiliki nama kimia garam magnesium asam oktadekanoat dengan berat molekul 591,24 g/mol. Magnesium stearat dengan berat jenis 1,092 g/cm<sup>3</sup> dan titik lebur 117 – 150°C mempunyai sifat praktis tidak larut dalam etanol, eter, air, dan sedikit larut dalam benzene hangat dan etanol hangat (95%). Sifat fisikomekanik dari bahan ini adalah sifat alirnya jelek dan serbuknya bersifat kohesif. Pada umumnya magnesium stearat inkompatibel dengan asam kuat, alkali, dan garam besi. Magnesium stearat tidak dapat digunakan pada produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin dan garam alkaloid. Untuk menjaga kestabilannya, bahan ini harus disimpan dalam wadah tertutup, sejuk dan kering. Dalam sediaan tablet, magnesium stearat ditambahkan sebagai pelicin pada konsentrasi 0.25-5% (Rowe *et al.*, 2006). Berikut ini adalah struktur kimia dari magnesium stearat (Stankovic, 2015):

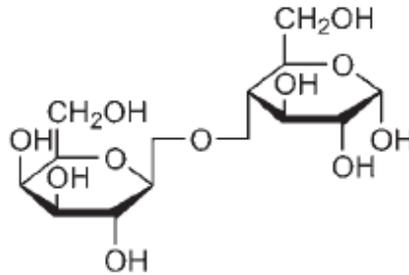


**Gambar 2.10 Struktur Kimia Magnesium Stearat**

(Stankovic, 2015)

### 2.11.3 *Spray Dried Lactose*

*Spray dried lactose* merupakan serbuk yang berwarna putih berupa partikel kristal atau serbuk tidak berwarna dan sedikit berasa manis. *Spray dried lactose* dalam pembuatan tablet dapat digunakan sebagai *filler-binder* dan membantu memperbaiki sifat alir dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. *Spray dried lactose* memiliki rumus kimia  $C_{12}H_{22}O_{11}$  dengan berat molekul 342,4 g/mol. *Spray dried lactose* harus disimpan dalam wadah yang kering, sejuk, dan tertutup. *Spray dried lactose* saat bertemu dengan gugus amina primer ataupun sekunder akan mengalami reaksi Maillard. Sudut diam *spray dried lactose* adalah  $29^{\circ}$ . Struktur kimia dari *spray dried lactose* dapat digambarkan sebagai berikut (Rowe *et al.*, 2006):



**Gambar 2.11 Struktur Kimia *Spray Dried Lactose***

(Rowe *et al.*, 2006)

#### 2.11.4 Guar Gum

Guar gum merupakan galactomannan yang berasal dari polisakarida yang tersimpan dari endosperma biji tanaman family Fabaceae. Galactomannans adalah polisakarida berbentuk linier yang terdiri atas monomer (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-manosa yang terhubung pada bidang ekuator dan beberapa terhubung pada gula gugus samping  $\alpha$ -D-galaktosa. Guar gum memiliki rantai utama yang tersusun atas  $\beta$ -1,4 linked- D-mannopyranose. Penggunaan guar gum sebagai polimer dalam obat telah dijamin keamanannya oleh FDA (Beneke *et al.*, 2009).

Guar Gum merupakan polimer yang cukup fleksibel sebagai pembawa dalam Oral Extended Release DDS serta memiliki harga yang tidak mahal. Guar gum sangat berguna dalam Colon DDS karena dapat didegradasi oleh enzim spesifik yang ada pada saluran cerna. Gum ini akan melindungi obat ketika berada pada lambung dan usus halus sehingga mampu mengantarkan obat menuju kolon dimana pada lokasi tersebut akan

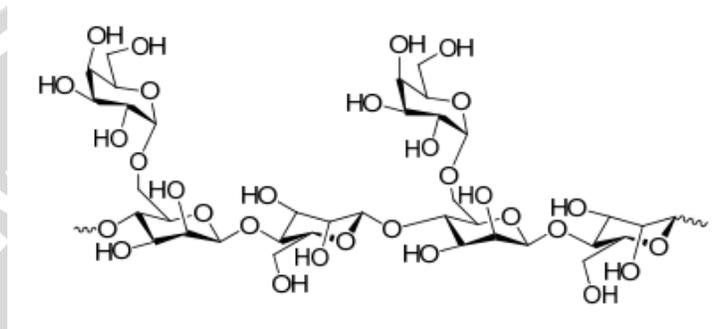
terjadi proses degradasi oleh enzim yang diproduksi oleh mikroorganisme kolon (Beneke *et al.*, 2009).

Menurut Seeli dan Prabakaran (2016) guar gum dapat dimodifikasi dengan cara dibuat ikatan *crosslinked* dengan suksinat anhidrat. Hasil modifikasi tersebut mampu membuat guar gum lebih sensitif terhadap pH kolon yaitu 7,4 sehingga dapat melepaskan obat tanpa tergantung mikroflora yang ada di kolon.

Guar gum (GG) merupakan bahan eksipien yang telah banyak digunakan sebagai matriks pengontrol pelepasan dalam sediaan tablet. Guar gum berupa serbuk putih atau agak kekuningan, tidak berbau, dan tidak berasa. Guar gum memiliki rumus kimia  $(C_6H_{12}O_6)_n$ . Guar gum praktis tidak larut dalam pelarut organik. Saat bertemu dengan air dingin atau panas, guar gum akan mampu mengembang membentuk padatan tiksotropik yang sangat kental. Pembasahan optimum guar gum dapat terjadi pada pH 7,5-9,0. Guar gum memiliki berat jenis  $1,492 \text{ g/cm}^3$  (Rowe *et al.*, 2016).

Guar gum dalam bentuk larutan memiliki aktivitas sebagai buffer pada pH 4,0-10,5 akan tetapi pemanasan berlebih dapat menurunkan viskositasnya. Stabilitas guar gum dalam bentuk larutan terhadap bakteri dapat ditingkatkan dengan penambahan campuran 0,15% metil paraben dan 0,02% propil paraben sebagai pengawet. Guar gum sebanyak 1% w/v dalam bentuk larutan dispersi dalam air memiliki pH antara 5,0 –7,0. Guar gum harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung dari cahaya (Rowe *et al.*, 2016).

Guar gum memiliki berat molekul relatif sebesar 486,4 (Seeli dan Prabaharan, 2016). Berikut adalah struktur molekul dari guar gum (Beneke *et al.*, 2009):



**Gambar 2.12 Struktur Guar Gum (Beneke *et al.*, 2009)**

