

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Penelitian Terdahulu

Pada penelitian yang dilakukan oleh Zubaydah *et al* (2015), formulasi dan optimasi tablet *floating* salbutamol sulfat menggunakan *factorial design*, mendapatkan hasil bahwa konsentrasi  $\text{NaHCO}_3$  optimum yaitu sebesar 15%, dan disebutkan bahwa  $\text{NaHCO}_3$  merupakan faktor yang berpengaruh terhadap *floating lag time*. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Harnigsih *et al* (2014), optimasi natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai komponen *effervescent* pada tablet *floating* nifedipine, diperoleh formula optimum dengan konsentrasi  $\text{NaHCO}_3$  pada rentang 21-25%. Semakin banyak jumlah natrium bikarbonat yang ada maka akan semakin besar kemampuan natrium bikarbonat untuk kontak dengan cairan medium sehingga semakin cepat gas  $\text{CO}_2$  yang terbentuk akibatnya akan mempercepat *floating lag time*.

Pada penelitian ini, akan dibuat formulasi tablet *floating* teofilin menggunakan komponen *effervescent*  $\text{NaHCO}_3$  dengan konsentrasi 10%, 15%, dan 20%.

#### B. Tinjauan Pustaka

##### 1. Sistem Penghantaran Obat Mengapung

Sistem penghantaran obat mengapung atau *floating drug delivery system* (FDDS) merupakan salah satu jenis dari sistem penghantaran obat di lambung atau *gastro retentive drug delivery system* (GRDDS) (Rathod *et al*, 2010)

Mekanisme *floating drug delivery system* (FDDS) terjadi karena *bulk density* sediaan lebih rendah dibandingkan dengan densitas cairan lambung, sistem ini menyebabkan sediaan dapat mengapung di dalam lambung pada waktu tertentu, tanpa mempengaruhi waktu pengosongan lambung (Bhardwaj *et al*, 2013). Bentuk sediaan ini disebut juga dengan *hydrodynamically balanced system* (HBS) (Ratilal *et al*, 2011). Tujuan obat diformulasikan ke dalam sistem *floating* yaitu agar obat tetap mengapung

di dalam lambung dan obat dilepaskan secara perlahan-lahan pada tingkat kecepatan yang diinginkan dari sistem (Firoz *et al*, 2012).

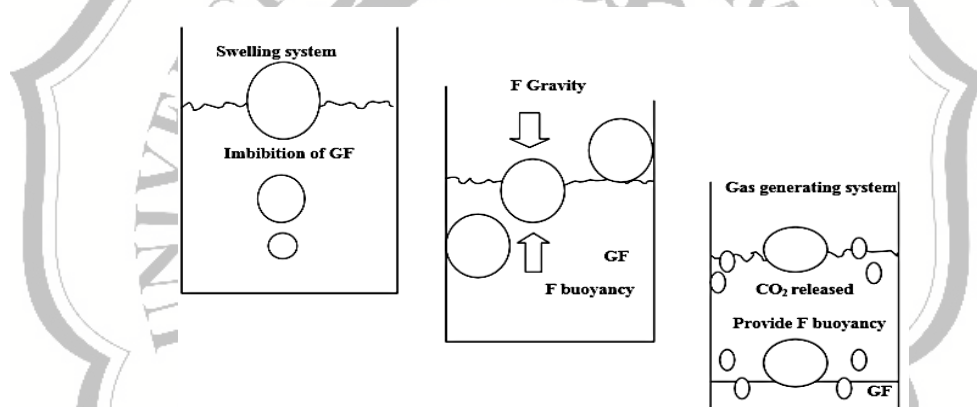
Salah satu pendekatan yang paling umum digunakan untuk memperpanjang laju pelepasan obat adalah menggabungkan obat dalam hidrofilik matriks koloid seperti hidroksipropilmetilselulosa, hidroksipropil selulosa, kitosan, alginat, dan gelatin. Mekanisme kinetika pelepasan obat yang tergabung dalam matriks polimer ini adalah tergantung jenis dan jumlah polimer serta pada sifat-sifat fisiko-kimia zat obat. Umumnya pelepasan obat dari matriks ini termasuk penetrasi cairan, diikuti oleh pelarutan partikel obat dan difusi melalui cairan mengisi pori-pori. *Sustained release* menyajikan dalam pelepasan obat maksimum 10 jam efektifitas klinis, sehingga sistem seperti ini digunakan untuk obat dengan waktu paruh yang pendek (Jayaswal *et al*, 2014).

Tablet *floating* memiliki beberapa keuntungan, diantaranya yaitu (Tabassum *et al*, 2011):

- a. Meningkatkan bioavailabilitas sehingga cocok untuk obat yang bioavailabilitasnya rendah.
- b. Menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma untuk mencapai efek farmakologis yang lebih stabil.
- c. Menurunkan transit variabilitas obat, sehingga obat segera dibasorpsi.
- d. Menurunkan dosis obat, sehingga dapat mengurangi efek samping di gastrointestinal.
- e. Peningkatan keberhasilan terapi, sangat berguna untuk obat yang larut dalam asam dan sukar larut atau tidak stabil dalam cairan usus.

Sistem formulasi sediaan tablet *floating* dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu sistem *effervescent* dan sistem *non effervescent*. Sistem *effervescent* terjadi karena adanya pelepasan gas CO<sub>2</sub> yang didapat dari reaksi antara asam dan natrium bikarbonat yang bersifat basa. Komponen asam yang umum digunakan dalam pembuatan *effervescent* adalah asam sitrat, asam malat, asam tartarat, dan asam adipicand fumarate. Komponen

bikarbonat yang digunakan dalam pembuatan *effervescent* adalah natrium bikarbonat, kalium bikarbonat, natrium karbonat, dan kalium karbonat (Ahmed *et al*, 2014). Sistem *effervescent* dikenal juga dengan sistem yang menghasilkan gas. Sistem ini menggunakan matrik yang disiapkan dengan bantuan matriks polimer yang *swellable* seperti metilselulosa dan kitosan, dan penambahan senyawa *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam tartarat, dan asam sitrat. Penggabungan matriks polimer *swellable* dan senyawa *effervescent* dalam tablet, ketika tablet tertelan dan kontak dengan cairan lambung yang bersifat asam maka akan timbul CO<sub>2</sub> yang dibebaskan dan akan terperangkap dalam hidrokoloid yang membengkak sehingga akan menimbulkan daya apung bagi tablet tersebut (Jondhale *et al*, 2015).



**Gambar 2. 1** Mekanisme sistem floating (Bhardwaj *et al*, 2013)

Sedangkan sisten *non effervescent* hanya menggunakan bahan yang dapat membentuk gel, hidrokoloid selulosa (seperti hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metil selulosa (HPMC), dan natrium karboksi metil selulosa), polisakarida, atau matriks polimer (seperti polikarbofil, poliakrilat, dan polystyrene). Setelah dilakukan pemberian sediaan dengan sistem ini secara per oral, selanjutnya setelah sediaan kontak dengan cairan lambung maka sediaan tersebut akan membengkak. Struktur yang mirip dengan gel yang membengkak ini bertindak sebagai reservoir dan memungkinkan terjadinya pelepasan obat yang berkelanjutan melalui massa gelatin tersebut (Jondhale *et al*, 2015). Sistem *non effervescent* dapat dilakukan dengan menggunakan sistem *Hydrodynamically*

*balancaed system, microporous compartement, alginate beads, hollow microsphere/microballons, raft forming system* (Firoz *et al*, 2012).

Ada beberapa parameter yang perlu dievaluasi dengan *system floating* antara lain :

a. Karakter *floating* tablet

*Floating lag time* adalah kecepatan suatu sediaan untuk dapat mengapung ke permukaan cairan medium. Syarat *floating lag time* yang baik adalah kurang dari 10 menit (Ichikawa *et al*, 1991).

Selain dapat mengapung dengan segera ke permukaan medium, tablet juga harus mampu bertahan mengapung dan utuh selama waktu yang diinginkan atau disebut durasi *floating*.

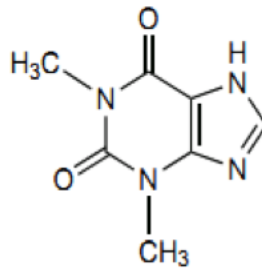
b. Disolusi

Disolusi merupakan proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologis, disolusi obat di dalam medium cair merupakan kondisi yang mempengaruhi absorpsi sistemik (Shargel *et al*, 2004).

2. Teofilin

Teofilin adalah suatu bronkodilator yang bekerja dengan cara menghambat enzim fosfodiesterase yang bekerja merubah cyclic-adenosin-monopospat (cAMP) menjadi 5'-AMP, sehingga terjadi peningkatan jumlah cAMP. Meningkatnya kadar cAMP dalam sel menghasilkan beberapa efek melalui enzim fosfokinase, antara lain bronchodilatasi dan penghambatan pelepasan mediator oleh mastcells (Tjay dan Rahardja, 2002).

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_7H_8N_4O_2$  dihitung terhadap zat yang dikeringkatn. Berupa serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara. Sukar larut dalam air, tetapi lebih mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter (Depkes RI, 1995).



**Gambar 2. 2 Struktur molekul teofilin (Depkes RI, 1995)**

Dosis pemeliharaan untuk teofilin non-sustained release adalah 200-300 mg, 3-4 kali sehari atau 200-400mg, 2 kali sehari untuk sediaan sustained released. Kadar terapeutik plasmanya adalah 5-20  $\mu\text{g/mL}$ . Konsentrasi serum 10 – 20  $\mu\text{g/mL}$  diperlukan untuk menghasilkan respon bronkodilator optimum. Teofilin diabsorpsi dengan cepat dan lengkap, sehingga kadar puncak serum dicapai kira-kira hanya 1 - 2 jam setelah penggunaan oral. Volume distribusinya mencapai 0,5 L/kg dan mengikuti model 2 kompartemen. Pada berat badan ideal, klirens teofilin rata-rata 0,04 L/kg/hari. Tetapi, sebenarnya angka ini sangatlah bervariasi karena banyak hal yang dapat meningkatkannya, seperti kondisi obesitas, merokok, diet dan penyakit hati (Hadavand, 2004).

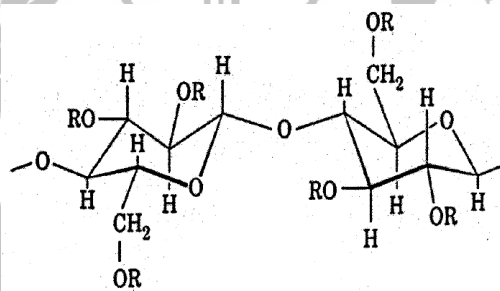
Teofilin memiliki waktu paruh relatif pendek (8 jam), akibatnya, untuk efek yang optimal, pemberian tablet teofilin konvensional (dengan disintegrasi dan disolusi yang cepat) harus dilakukan beberapa kali dalam sehari (Kendre *et al*, 2010). Waktu paruh selama 4-8 jam dianggap singkat, dan 24 jam atau lebih dianggap panjang (Lestari, 2016). Teofilin diabsorpsi baik di saluran cerna bagian atas. Untuk alasan ini, teofilin cocok diformulasikan dengan *sustained release* di bagian atas saluran pencernaan dan karenanya sangat rasional untuk *floating drug delivery system* (FDDS) (Kendre *et al*, 2010). *Sustained release* membantu mengurangi frekuensi pemberian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Umumnya efek toksik dari teofilin serius tidak terjadi bila kadar dalam serum < 15  $\mu\text{g/mL}$ , walau terdapat variasi individual tetapi umumnya dalam pengobatan jangka panjang kadar teofilin serum 5-15

$\mu\text{g/mL}$  (28- 85 $\mu\text{M}$ ) adalah efektif dan tidak menimbulkan efek samping (PDPI, 2003).

### 3. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

Merupakan turunan selulosa hidrofilik non ionik yang mengandung metoksi dan hidroksipropil yang mendukung sifat hidrasinya. HPMC dapat berinteraksi dengan air membentuk lapisan gel yang dapat menghalangi pelepasan obat dari sediaan. HPMC merupakan polimer yang berupa serbuk granul atau berserat dengan warna putih kecoklatan, tidak memiliki rasa dan bau. HPMC larut dalam air dingin dan akan membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter, tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan diklormetan campuran metanol dan diklormetan serta larutan air dan alkohol (Rowe *et al*, 2009).



**Gambar 2. 3 Struktur kimia HPMC (Siepmann dan Peppas, 2001)**

Kelebihan yang dimiliki HPMC dalam hal mengendalikan pelepasan obat yaitu, bahan tersebut apabila kontak dengan cairan maka akan membentuk lapisan gel sehingga matriks akan sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dari matriks dengan sangat lambat (Anroop, 2010). HPMC banyak menjadi pilihan karena memiliki toksisitas yang rendah dan adanya kemudahan manufaktur (Sujja *et al*, 1998). HPMC merupakan matriks hidrofilik yang banyak diaplikasikan karena kemampuan mengembangnya yang bagus, kompresibilitas yang baik dan hidrasinya cepat (Charmbin *et al*, 2004).

Matriks hidrofilik seperti HPMC dapat dimanfaatkan dalam pembuatan tablet *floating*. Prinsip pelepasan zat aktif obat dari polimer hidrofilik yaitu dengan hidrasi dan pembengkakan (*swelling*). Matriks

hidrofilik akan membentuk gel pada awal pelepasan obat. Setelah lapisan gel terbentuk, matriks hidrofilik akan mengendalikan laju pelepasan obat (Phadtare *et al*, 2014).

#### 4. Natrium Bikarbonat

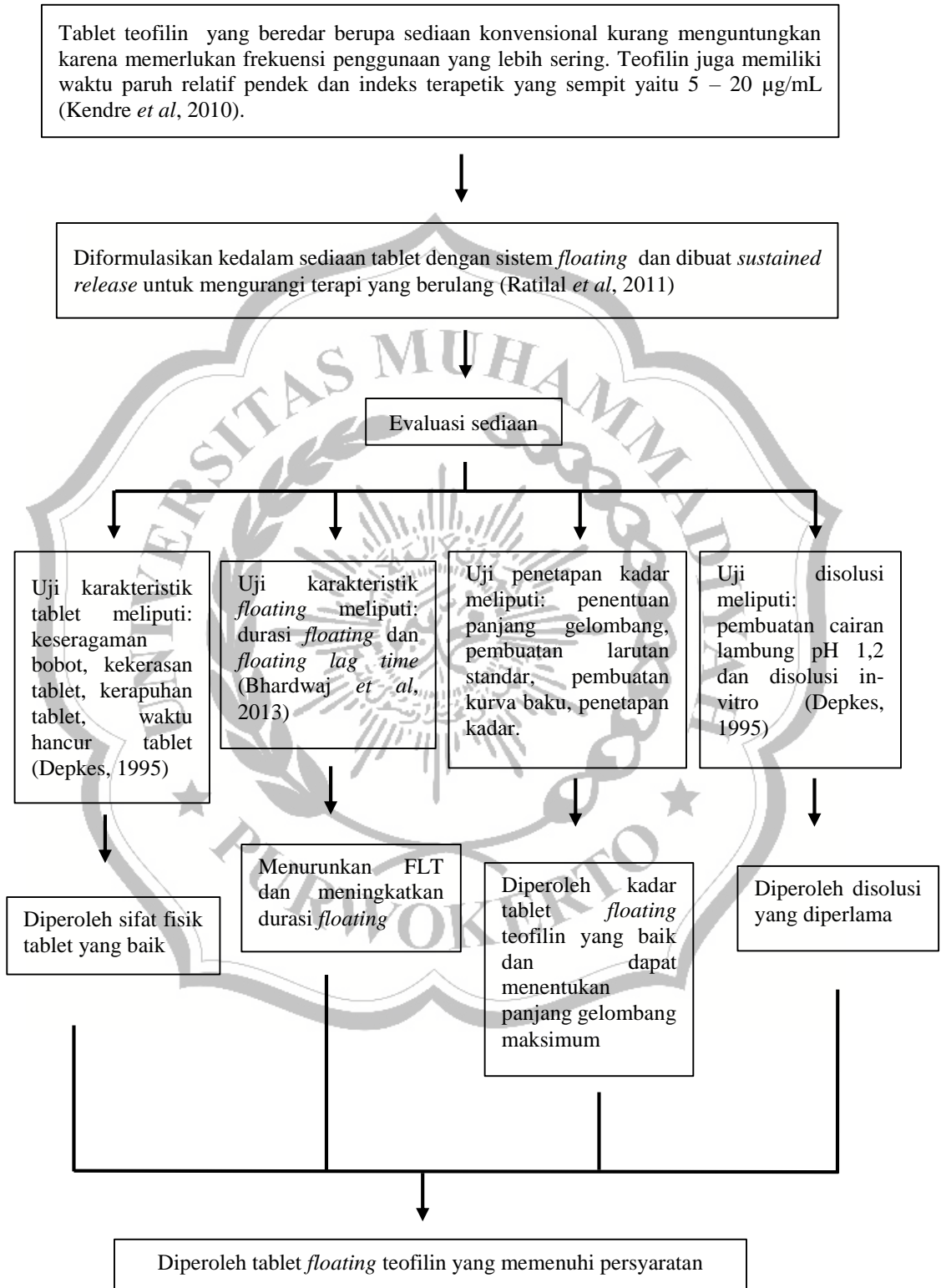
Natrium bikarbonat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%  $\text{NaHCO}_3$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian: serbuk hablur, putih. Stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan segar dalam air dingin, tanpa dikocok bersifat basa terhadap lakmus. Kebiasaan bertambah bila larutan dibiarkan, digoyang kuat atau dipanaskan. Kelarutan: larut dalam air, tidak larut dalam etanol (Depkes RI, 1995).

Dalam tablet *floating* dengan sistem *effervescent*, Natrium bikarbonat digunakan sebagai komponen *effervescent*. Reaksi *effervescent* terjadi karena adanya pelepasan gas  $\text{CO}_2$  yang didapat dari reaksi antara asam dan natrium bikarbonat yang bersifat basa (Ahmed *et al*, 2014).

Dalam penelitian formulasi dan uji bioavailabilitas tablet *floating* aspirin menggunakan methocel k4m cr, natrium bikarbonat, dan ethocel, bahwa  $\text{NaHCO}_3$  merupakan faktor yang berpengaruh dominan meningkatkan kecepatan alir dan kompaktilitas massa tablet.  $\text{NaHCO}_3$  merupakan faktor yang berpengaruh besar menurunkan *floating lag time* dan meningkatkan pelepasan obat dari tablet *floating* aspirin (Siswanto, 2015)

### C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada gambar 2.4



Gambar 2. 4 Kerangka konsep penelitian tablet floating teofilin



#### D. Hipotesis

1. Semakin tinggi konsentrasi  $\text{NaHCO}_3$  yang digunakan dapat menurunkan *floating lag time*.
2. Semakin tinggi konsentrasi  $\text{NaHCO}_3$  yang digunakan dapat mempercepat waktu *durasi floating*.
3. Semakin tinggi konsentrasi  $\text{NaHCO}_3$  yang digunakan dapat mempercepat teofilin yang terdisolusi dari sediaan.

