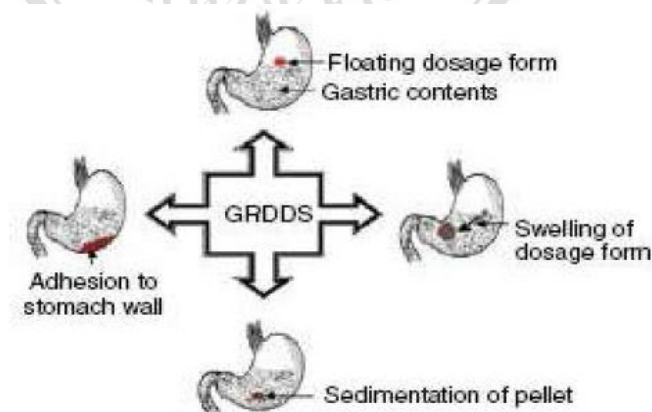


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan sebuah pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung dan menargetkan pelepasan obat yang spesifik pada saluran cerna untuk memberikan efek lokal maupun sistemik. Bentuk sediaan gastroretentive dapat tetap bertahan di dalam lambung untuk jangka waktu yang cukup lama sehingga secara signifikan sistem tersebut dapat memperpanjang GRT (gastric retention time) dari suatu obat (Garg, 2008). Untuk dapat mencapai retensi lambung, bentuk sediaan harus memiliki persyaratan tertentu seperti sediaan harus mampu untuk menahan kekuatan yang disebabkan oleh gerakan peristaltik di perut dan kontraksi terus-menerus untuk menolak pengosongan lambung (Chavanpatil *et al.*, 2005; Chavanpatil *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2013; Jang *et al.*, 2008).



Gambar 1: Ilustrasi sistem penghantaran obat gastroretentive (Pallavi *et al.*, 2012).

Ada beberapa pendekatan formulasi sediaan *gastroretentive* yaitu:

1. Floating: sistem *floating* pertama kali dijelaskan oleh Davis pada tahun 1968. Sistem ini penting untuk mendapatkan respon atau efek terapi

yang efektif. Pada sistem ini, dapat memperpanjang waktu tinggal obat di lambung dan memperbaiki bioavailabilitas obat (Vasir *et al.*, 2003; Stockwell *et al.*, 1986; Timmermanns dan Moes, 1990). Sistem *floating* dapat dibagi menjadi 2 yakni *effervescent* dan *non effervescent*. Pada sistem *effervescent*, sistem penghantaran obat akan tercapai dengan adanya pelepasan gas CO₂ yang dihasilkan dari reaksi *effervescent* antara asam organik dan garam karbonat atau bikarbonat (Reddy dan Murthy, 2002). Sedangkan pada sistem *non effervescent*, digunakan matriks pembentuk gel yang dapat mengembang seperti HPC, HEC, HPMC, dan Na CMC, polisakarida atau matriks pembentuk polimer misalnya polikarbofil, poliakrilat, dan polistiren (Hilton dan Deasy, 1992). Sistem ini dibagi menjadi empat sub tipe (Dehghan dan Khan, 2009):

- a. *Colloidal gel barrier system*: sistem ini mengandung obat dengan satu atau lebih pembentuk gel hidrokoloid (HPMC, HPC, HEC, poliakrilat, polikarbofil, dan polistiren) yang ditambahkan agar obat tetap mengapung di lambung sehingga dapat memperpanjang GRT dan memaksimalkan jumlah obat yang terabsorpsi.
- b. *Microporous compartement system*: teknologi ini didasarkan pada enkapsulasi reservoir obat dalam kompartemen mikro dengan pori-pori yang ada di dinding atas dan bawahnya. Dalam perut, ruang pengapungan berisi udara yang menyebabkan terjadinya sistem penghantaran dengan mengapungnya obat di lambung. Cairan lambung masuk melalui celah dan melarutkan obat kemudian membawanya ke usus untuk selanjutnya obat mengalami proses penyerapan.
- c. *Alginate beads*: pada sistem ini terbentuk bulatan dengan ukuran 2,5 mm yang dibuat dengan menjatuhkan larutan natrium alginat dalam larutan kalsium klorida sehingga terbentuk endapan kalsium alginat. Bulatan menyerupai manik-manik tersebut kemudian dipisahkan, lalu snap-beku dalam nitrogen cair dan di beku

keringkan di suhu -40°C selama 24 jam untuk membentuk sistem berpori yang dapat mempertahankan kekuatan mengapung selama lebih dari 12 jam. Mengapungnya bulatan tersebut member waktu tinggal berkepanjangan yakni lebih dari 5,5 jam.

d. *Hollow microspheres/ microballons*: pada sistem ini terdapat fasa gas yang dihasilkan dan terdispersi polimer droplet oleh adanya penguapan dikrolometana dan rongga internal dalam *microsphere* yang dihasilkan dari polimer dengan obat. Mikroballon akan terus mengapung di atas permukaan pada suatu media asam yang mengandung surfaktan selama lebih dari 12 jam.

2. *High density*: dapat dilakukan dengan meningkatkan kepadatan pellet sehingga dapat meningkatkan waktu retensi obat di lambung khususnya di wilayah pylorus. Untuk tujuan ini, eksipien yang umumnya digunakan adalah barium sulfat, seng oksida, dan bubuk besi (Dharmesh *et al.*, 2012).
3. Mukoadhesif/ *bioadhesive*: sistem penghantaran obat *bioadhesive*/ mukoadhesif digunakan untuk sistem penghantaran dalam lumen untuk meningkatkan penyerapan obat pada tempat yang spesifik (Dehghan dan Khan, 2009). Adanya polimer mukoadhesif pada formulasi sediaan mukoadhesif, menyebabkan adanya kontak antara polimer dengan membran karena adanya pembasahan yang baik pada permukaan membran (Hoffman, 1998; Hwang *et al.*, 1998; Mojaverian, 1988). Adanya pelekatan pada sistem mukoadhesif dengan permukaan sel epitel lambung atau musin dapat memperpanjang GRT dengan meningkatkan durasi kontak antara bentuk sediaan dengan membran biologis. Konsep ini didasarkan atas mekanisme perlindungan dari saluran pencernaan itu sendiri di mana pada saluran cerna ada lendir yang disekresi terus menerus oleh sel goblet khusus yang terdapat pada saluran cerna yang berperan sebagai sitoprotektif. Fungsi utama dari lendir pada saluran cerna tersebut adalah untuk melindungi sel-sel mukosa permukaan dari asam dan

peptidase serta berfungsi sebagai penghalang dari antigen, bakteri dan virus (Iannuccelli, 1998).

Kandidat obat yang sesuai untuk GRDDS (Singh dan Kim, 2000; Chen *et al.*, 2013; Mostafavi *et al.*, 2011; Hoffman *et al.*, 2004; Kagan dan Hoffman, 2008; Amrutkar *et al.*, 2012):

1. Obat diinginkan untuk bekerja secara lokal di perut
2. Obat memiliki waktu paruh yang singkat atau cepat diserap
3. Obat dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi sistemik
4. Obat tidak stabil di lingkungan usus atau kolon sehingga mengganggu penyerapan obat dalam gastrointestinal
5. Obat memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi

B. Sistem Mukoadhesif

Menurut Ahuja *et al* (1997) dan Lenearts *et al* (1990), mukoadhesif adalah suatu interaksi antara permukaan mucus dengan polimer sintesis atau alami. Sediaan mukoadhesif dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa. Bentuk sediaan mukoadhesif dapat memperpanjang waktu tinggal dan waktu kontak obat di tempat aplikasinya atau absorpsinya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Chowdary dan Rao, 2003). Dengan diperpanjangnya waktu absorpsi obat dalam lambung diharapkan efek terapeutik dari obat tersebut juga meningkat dan meminimalkan resiko efek samping akibat frekuensi pemberian yang terlalu sering. Frekuensi pemberian yang terlalu sering dikarenakan waktu tinggal obat yang singkat dalam saluran cerna.

Konsep dasar dari sistem mukoadhesif ini adalah mekanisme perlindungan gastrointestinal (Sulaiman, 2007). Mucus disekresikan secara terus menerus oleh sel-sel goblet khusus yang terdapat pada saluran gastrointestinal yang berperan sebagai sitoprotektif. Mucus bersifat visko elastis seperti gel, terdiri dari serabut yang penyusun utamanya adalah glikoprotein. Ketebalan lapisan mucus berkurang dari permukaan membrane ke lumen gastrointestinal. Fungsi utama mucus adalah untuk

melindungi sel-sel mukosa permukaan dari asam dan peptidase. Selain itu juga berfungsi sebagai barier atau penghalang dari antigen, bakteri dan virus (Iannuccelli, 1998). Adanya ide pembuatan sediaan mukoadhesif diawali dengan adanya kebutuhan pengobatan secara lokal pada bagian tertentu di saluran pencernaan. Tercapainya sistem mukoadhesif pada sediaan dapat meningkatkan efek terapi dan pemberian obat dapat dilakukan hanya satu kali sehari saja. Sejumlah bentuk sediaan mukoadhesif seperti tablet, sediaan semi solid, serbuk, dan mikro atau nanopartikel telah banyak dikembangkan. Meskipun demikian, sistem yang berhasil dipertahankan dalam saluran pencernaan sesuai dengan waktu yang diinginkan belum dikembangkan (Lehr, 1996).

Material mukoadhesif yang banyak digunakan untuk formulasi adalah dalam bentuk sintetis, hidrofilik alami. Polimer sintetis yang banyak digunakan misalnya karbomer, hidroksi propil selulosa (HPC), hidroksi propil metil selulosa (HPMC), hidroksi etil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, polimer metakrilat dan polikarbonil. Sedangkan polimer alami yang dapat digunakan misalnya xanthan gum, natrium alginat, gelatin, akasia, dan tragakan. Selain dapat memberikan efek adhesif, polimer *bioadhesive* juga dapat mengendalikan pelepasan obat (Lenearts, 1990). Polimer alami memiliki banyak fungsi dalam pembuatan sediaan farmasi seperti sebagai agen lapisan film, pelapis sediaan *buccal*, *microsphere*, untuk nanopartikel, formulasi sediaan cairan kental seperti obat untuk mata, suspensi, implant (Pandey dan Khuller, 2004; Chamrathy dan Pinal, 2008; Alonso, *et al.*, 2009). Selain itu, polimer alami juga banyak dimanfaatkan untuk meningkatkan viskositas pada sediaan, sebagai stabilisator, sebagai bahan penghancur, untuk meningkatkan kelarutan, sebagai agen pengemulsi dan pensuspensi, bahan pembentuk gel, dan bahan pelekat alami (Guo *et al.*, 1998). Polimer alami lebih unggul dibandingkan polimer sintetis karena memiliki toksisitas yang rendah dan biodegradasi yang baik sehingga banyak digunakan untuk bahan tambahan

sediaan farmasi. Laju pelepasan obat dari polimer alami tergantung pada beberapa faktor yakni faktor fisikokimia dari obat dan polimer, tingkat biodegradasi polimer (Muhidinov *et al.*, 2008), morfologi dan ukuran partikel, kompatibilitas termodinamika yang ada antara polimer dan zat aktif atau obat, serta sistem penghantarannya (Liu *et al.*, 2004). Meskipun demikian, polimer sintetis seperti HPMC juga memiliki toksisitas yang rendah dan kemudahan dalam manufaktur sehingga polimer ini banyak diaplikasikan sebagai bahan matriks dalam sediaan farmasi (Sujja *et al.*, 1998).

Adapun karakteristik ideal untuk polimer mukoadhesif yang dapat digunakan adalah sebagai berikut (Dharmesh *et al.*, 2012) :

1. Polimer dan produk degradasinya tidak boleh bersifat toksik dan tidak terabsorpsi dalam saluran pencernaan.
2. Tidak boleh mengiritasi membrane mukosa.
3. Sebaiknya membentuk ikatan non kovalen yang kuat dengan permukaan sel epitel musin.
4. Harus dapat melekat dengan cepat ke sebagian besar jaringan dan harus memiliki beberapa tempat yang spesifik.
5. Memungkinkan untuk bersatu dengan obat dan tidak menghalangi pelepasan obatnya.
6. Harga tidak harus terlalu tinggi namun bentuk sediaan tetap kompetitif.

Interaksi mukosa/ mukoadhesif terjadi karena ada ikatan kimia. Agar terjadi peristiwa adhesi, molekul harus memiliki ikatan antar muka. Ikatan tersebut dapat terjadi dengan beberapa cara (Smart, 2005):

1. Ikatan ionik, merupakan ikatan antara dua ion yang saling tarik menarik satu sama lain melalui interaksi elektrostatik untuk dapat membentuk ikatan yang kuat misalnya ikatan ionik dalam garam (NaCl).

2. Ikatan kovalen, merupakan ikatan yang memiliki pasangan elektron yang digunakan secara bersamaan antar atom dan membentuk ikatan yang kuat.
3. Ikatan hidrogen, merupakan ikatan pada atom hidrogen yang terikat kovalen dengan atom elektronegatif seperti oksigen, fluor atau nitrogen yang memiliki pasangan elektron bebas. Ikatan yang terbentuk umumnya lebih lemah daripada ikatan ionik dan kovalen.
4. Ikatan Van Der Waals, merupakan ikatan yang terbentuk lemah dan terjadi interaksi dipol-dipol dan dipol-dipol terinduksi.
5. Ikatan hidrofobik, lebih tepat disebut sebagai efek hidrofobik yang merupakan ikatan langsung yang terjadi ketika senyawa yang bersifat non polar dilarutkan dalam air. Molekul air yang berdekatan dengan senyawa non polar membentuk struktur ikatan hidrogen yang menurunkan sistem entropi.

Mukoadhesi adalah penghantaran obat bersama dengan pembawa yang sesuai yang dapat berlekatan dengan membran mukosa dan merupakan fenomena kompleks yang melibatkan pembasahan, adsorpsi, dan interpenetrasi rantai polimer. Mekanisme mukoadhesi adalah sebagai berikut (Andrews *et al.*, 2009):

1. Adanya kontak intim antara *bioadhesive* dan membran (ada pembasahan atau fenomena pengembangan) (Chowdary *et al.*, 2000; Gandhi *et al.*, 1988).
2. Penetrasi *bioadhesive* ke jaringan atau ke permukaan mukosa (interpenetrasi) (Chowdary *et al.*, 2000; Gandhi *et al.*, 1988).

Ada lima macam teori mukoadhesi (Andrews *et al.*, 2009):

1. Teori pembasahan

Kemampuan *bioadhesive* untuk mengembang saat kontak intim dengan substrat yang sesuai merupakan faktor penting dalam teori pembasahan. Teori ini berkembang secara dominan berkenaan dengan penggunaan cairan adhesif yang menggunakan tegangan antar muka

untuk memprediksi penyebaran dan perlekatannya (Peppas *et al.*, 1985; Mikos *et al.*, 1989; Baszkin *et al.*, 1990).

2. Teori elektronik

Teori ini tergantung pada asumsi bahwa *bioadhesive* dan target bahan biologis memiliki permukaan elektronik dengan karakteristik yang berbeda. Berdasarkan hal tersebut, ketika dua permukaan saling kontak satu sama lain, terjadi transfer elektron dalam percobaan untuk menyeimbangkan *Fermi levels* sehingga menghasilkan pembentukan lapisan ganda bermuatan listrik pada antarmuka dan permukaan biologis (Derjaguin *et al.*, 1966).

3. Teori pemisahan

Teori ini jauh dari teori yang diterima dalam bioadhesi. Teori ini menjelaskan adanya kekuatan yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan setelah adhesi terjadi (Mathiowitz *et al.*, 2010).

4. Teori adsorpsi

Teori ini menyatakan bahwa ikatan *bioadhesive* terbentuk antara substrat adhesif dan jaringan yang lemah karena pembentukan ikatan Van der Waals dan ikatan hidrogen. Teori ini adalah teori yang paling banyak diterima dari bioadhesi (Good, 1977; Tabor, 1977).

5. Teori difusi

Konsep interpenetrasi dan lilitan rantai polimer *bioadhesive* serta rantai polimer mukosa didukung oleh teori difusi. Kekuatan ikatan meningkat seiring dengan meningkatnya tingkat penetrasi. Penetrasi ini tergantung dari gradien konsentrasi dan koefisien difusi (Mikos *et al.*, 1986).

Proses mukoadhesi ditentukan oleh berbagai faktor, baik dari formulasinya maupun dari lingkungan tempat sistem mukoadhesif tersebut diaplikasikan. Berikut beberapa faktor yang mempengaruhi mukoadhesi antara lain (Smart, 2005; Zate *et al.*, 2010):

1. Konsentrasi polimer, semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka gaya adhesi akan semakin kuat.
2. Konformasi polimer, konformasi polimer seperti bentuk heliks dapat menyembunyikan gugus aktif polimer sehingga akan menurunkan kekuatan adhesi.
3. Bobot molekul polimer, pada polimer linear semakin besar bobot molekulnya maka kemampuan mukoadhesif akan semakin tinggi pula.
4. Fleksibilitas rantai polimer, penting untuk interpenetrasi dan pengikatan rantai polimer dengan rantai musin. Jika penetrasi rantai polimer ke mukosa berkurang, maka akan menurunkan kekuatan mukoadhesif.
5. Derajat hidrasi, jika berlebihan akan mengurangi kemampuan mukoadhesif karena pembentukan mucilage yang licin.
6. pH, dapat mempengaruhi muatan pada permukaan mukosa dan polimer sehingga akan mempengaruhi adhesi.
7. Waktu kontak awal antara sistem mukoadhesif dan lapisan mukosa, semakin tinggi waktu kontak awal maka kemampuan mukoadhesif juga akan meningkat.
8. Variasi fisiologis, seperti ketebalan mucus dan pergantian musin dapat mempengaruhi mukoadhesi.

Pendekatan sediaan mukoadhesif sebagai *gastroretentive* menawarkan berbagai keuntungan seperti meningkatkan kepatuhan pasien, mengontrol kondisi penyakit lebih baik, mengontrol kadar obat dalam plasma, penurunan jumlah total dosis yang diberikan, waktu pengobatan yang lebih singkat, dan mengurangi biaya perawatan kesehatan. Seperti yang telah kita ketahui bahwa polimer sintesis diproduksi dari bahan kimia yang mengandung logam berat dan bahan baku organik sehingga dapat membahayakan kesehatan apabila digunakan. Kerugian dari polimer sintetik antara lain biaya yang dikeluarkan sangat tinggi, dapat menyebabkan keracunan, dapat memberikan berbagai jenis efek samping.

Namun tidak semua polimer sintetis memiliki toksisitas yang tinggi contohnya adalah HPMC yang memiliki toksisitas rendah sehingga banyak dipilih sebagai polimer mukoadhesif dikarenakan sifat mukoadhesifnya yang lebih besar. Polimer alami tersebut memiliki beberapa keuntungan yaitu (Dharmesh *et al.*, 2012):

1. *Biodegradable*: tersedia di alam, dapat diproduksi oleh semua organisme.
2. *Biocompatible* dan tidak toksik: pada dasarnya, semua bahan tanaman dapat mengolah kembali gula polisakarida.
3. Biaya lebih murah: lebih murah untuk digunakan sebagai sumber daya alam, dan biaya produksinya tidak semahal dengan yang sintetis.
4. Pengolahannya ramah lingkungan: banyak jenis senyawa alami yang diperoleh dari sumber tanaman yang berbeda yang secara luas digunakan dalam industri farmasi dan menguasai dalam jumlah besar dalam industri farmasi karena proses yang terlibat sederhana.
5. Ketersediaan lokal (khususnya dalam pengembangan negara): di India dan negara berkembang lainnya, ada promosi untuk produksi tanaman sebagai eksipien sediaan farmasi yang dilakukan oleh pemerintah.
6. Memiliki toleransi yang lebih baik pada pasien: bahan yang digunakan adalah bahan alami sehingga efek sampingnya minimal dibandingkan dengan polimer sintetis.

Dalam formulasi tablet mukoadhesif Propranolol HCl ini digunakan bahan matriks yang merupakan polimer dan berfungsi sebagai bahan pelekat atau bahan matriks mukoadhesif yang akan membuat sediaan melekat pada mukosa.

Pada tablet mukoadhesif, perlu dilakukan beberapa evaluasi. Evaluasi pada tablet mukoadhesif adalah sebagai berikut (Krishnarajan *et al.*, 2014):

1. Diameter dan tebal

Diameter dan ketebalan tablet memungkinkan pengukuran yang akurat dan dapat memberikan informasi mengenai variasi antar

tablet. Ketebalan dan diameter tablet ditentukan menggunakan *vernier caliper*. Digunakan tiga tablet dari masing-masing Run dan dihitung nilai rata-ratanya.

2. Kekerasan

Kekerasan tablet harus memenuhi persyaratan sehingga tablet dapat menahan guncangan mekanik selama proses manufaktur, pengemasan atau pengiriman. Kekerasan tablet ditentukan menggunakan alat *Monstanto hardness tester* dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

3. Kerapuhan

Kerapuhan tablet menggambarkan ukuran kekuatan tablet. Untuk menguji kerapuhan tablet dilakukan dengan cara dua puluh tablet dibebaskan, ditimbang dengan neraca analitik, kemudian dimasukkan dalam *abrasive* tester. Kecepatan putaran sudut diatur yaitu 25 rpm dan uji selama 4 menit. Tablet dibebaskan dan ditimbang kembali. Kemudian ditentukan presentase kehilangan massa tablet (% kerapuhan).

4. Variasi

Uji variasi dilakukan dengan mengambil 20 tablet secara acak, kemudian ditimbang secara akurat. Kemudian berat rata-rata tablet dihitung. Tidak lebih dari 2 berat tablet yang menyimpang dari berat rata-rata sebesar 10%. Berat rata-rata tablet dan standar deviasi tablet dihitung.

5. Studi in-vitro pengembangan (studi penyerapan air)

Tablet setiap Run ditimbang (sebagai W1) dan ditempatkan secara terpisah pada cawan petri yang mengandung 2% agar gel. Pada waktu tertentu tablet dipindahkan dan kelebihan air dihilangkan menggunakan kertas saring. Tablet akan mengembang kembali (sebagai W2). Indeks pengembangan tablet tersebut dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ swelling index} = \frac{W2-W1}{W1} \times 100\%$$

Selain evaluasi fisik tersebut diatas, pada tablet maupun granul mukoadhesif juga perlu dilakukan evaluasi terhadap kekuatan mukoadhesif yang dapat dilihat dari lamanya waktu tablet atau jumlah granul yang masih melekat pada mukosa. Evaluasi tersebut dapat dilakukan dengan beberapa uji sebagai berikut:

1. Uji bioadhesi in vitro

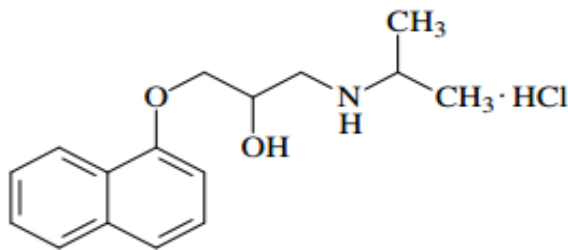
Dilakukan menggunakan mukosa lambung dan usus tikus putih. Lambung dan usus dicuci dengan larutan NaCl fisiologis kemudian masing-masing direndam dalam cairan lambung dan cairan usus buatan. Jaringan lambung dibuka, dipotong kira-kira 1x1 cm dan jaringan usus dibelah dan dipotong kira-kira 4 cm. Jaringan lambung dilekatkan pada penyokong teflon dengan bantuan lem akrilat. Sejumlah granul diletakkan di atas jaringan tersebut, dibiarkan kontak selama 20 menit kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan 45°. Granul yang telah melekat pada jaringan lambung dielus dengan cairan lambung buatan selama 10 menit dengan kecepatan 2ml/menit. Granul yang melekat di usus dielus dengan cairan usus buatan selama 10 menit dengan kecepatan 22 ml/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit. (Kamath dan Park, 1992; Nakanishi *et al.*, 1998; Chary *et al.*, 1999).

2. Uji *Wash off*

Jaringan lambung atau usus dilekatkan masing-masing pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat dan ujungnya dikunci dengan parafin film. Sejumlah granul atau tablet ditempelkan pada mukosa lambung atau usus halus secara merata, kemudian ditempatkan pada tabung kaca dan dimasukkan ke dalam alat uji desintegrasi. Alat digerakan naik turun sebanyak 30 kali per menit. Media yang digunakan adalah cairan lambung buatan atau cairan usus buatan dengan suhu 37 ± 5 °C. Jumlah granul yang masih

menempel dilihat setiap 30 menit dan dihitung setelah 2 jam. (Nakanishi *et al.*, 1998).

C. Propranolol hidroklorida



Gambar 2. Rumus struktur Propranolol hidroklorida (Sartori *et al.*,2011)

Propranolol hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk, putih atau hampir putih, tidak berbau, rasa pahit. Kelarutannya adalah larut dalam 20 bagian air dan dalam 20 bagian etanol (95%) P, sukar larut dalam kloroform P. Penyimpanannya adalah dalam wadah tertutup baik. Khasiat dan penggunaan sebagai *anti adrenergikum* dengan dosis maksimum sehari 320 mg (Depkes RI, 1979).

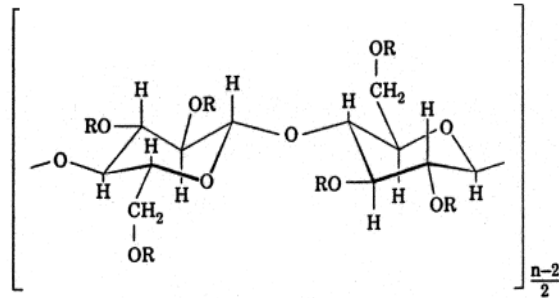
Secara farmakologi, Propranolol HCl merupakan penghambat adreno reseptor beta non selektif yang secara spesifik akan mengadakan kompetisi pada reseptor adrenergik beta sehingga dapat menurunkan efek kronotropik, inotropik dan respon vasodilator terhadap rangsangan beta adrenergik. Mekanisme aksi Propranolol HCl adalah memblok reseptor *epinephrine* β_1 dan β_2 -adrenergik yang memberi efek kronotropik, inotropik, dan penurunan respon vasodilator beta-adrenergik (Krishnaias *et al.*, 2005). Selain terbukti dapat mengobati hipertensi dengan adanya sedikit peningkatan kadar serum kalium, Propranolol HCl juga diindikasikan untuk beberapa penyakit kardiovaskuler seperti aritmia, kardiomiopati obstruktif hipertrofik, takikardi, ansietas, profilaksis setelah *infark miokard*, profilaksis migren dan *angina pectoris* (BPOM, 2008).

Propranolol HCl dapat dibuat dalam sediaan gastroretentive karena absorpsinya baik dalam saluran cerna, hampir 90% obat ini terabsorpsi di saluran cerna (Martindale, 2009), mempunyai waktu paruh yang pendek sekitar 3-6 jam sehingga obat cepat tereliminasi, bioavailabilitas mencapai 30% (Porwal *et al.*, 2011) sehingga menguntungkan untuk diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat seperti sediaan mukoadhesif.

D. HPMC (*Hydroxy propyl methyl cellulose*)

Merupakan turunan selulosa hidrofilik non ionik yang mengandung metoksil 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).

Adapun kelebihan 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 memiliki perhatian yang besar sebagai bahan tambahan dalam sediaan farmasi 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 (Champion *et al.*, 2008).



Gambar 3. Struktur Hidroxy Propil Methyl Selulosa (HPMC) (Siepmann dan Peppas, 2001).

Dalam suatu penelitian, diketahui bahwa penggunaan polimer mukoadhesif secara tunggal yakni dengan HPMC saja menunjukkan daya mukoadhesif yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan polimer mukoadhesif yang lain seperti carbopol. Hal tersebut karena HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol sehingga dapat mencegah terjadinya hidrasi yang berlebihan (*over hydration*) dan pembentukan mucilago yang licin yang dapat membuat granul mudah terlepas dari mukosa (Majithiya *et al.*, 2008). HPMC memiliki kemampuan menyerap air yang lebih rendah dibandingkan dengan carbopol, namun kemampuan menyerap air atau hidrasi pada HPMC ini lebih terkontrol sehingga pada pengembangan granulnya akan terjadi secara perlahan-lahan (Sutriyo *et al.*, 2013). Kemampuan suatu polimer dalam menyerap air menjadi faktor yang mempengaruhi daya mengembang pada granul. Hal tersebut menjadi hal penting untuk proses mukoadhesif karena tahap pertama pada sistem mukoadhesif adalah pembasahan dan pengembangan polimer yang menyebabkan terjadinya kontak antara polimer dengan mukosa (Junginger *et al.*, 2007). Saat ini HPMC menjadi salah satu eksipien terbesar pada sediaan farmasi karena HPMC memiliki keuntungan sebagai berikut (Qin *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2003; Shen, 2007):

1. Inert secara kimia

HPMC merupakan jenis eter selulosa non ionik yang kelarutannya tidak ada pengambilan muatan ionic dan tidak bereaksi dengan garam

logam atau organik ionik, sehingga tidak menimbulkan reaksi antara HPMC dengan bahan lain.

2. Stabilitas

HPMC relatif stabil dalam asam dan basa dan memberikan stabilitas viskositas yang baik pada pH 3-11 selama penyimpanan. Penggunaan HPMC kualitas dan stabilitasnya lebih baik dari pada bahan tradisional seperti dekstrin, pati, dll.

3. Keamanan

HPMC umumnya dianggap sebagai bahan tidak beracun dan tidak mengiritasi.

4. Viskositasnya dapat diatur

Viskositas pada HPMC dapat diubah sesuai aturan tertentu dan memiliki hubungan linier yang baik.

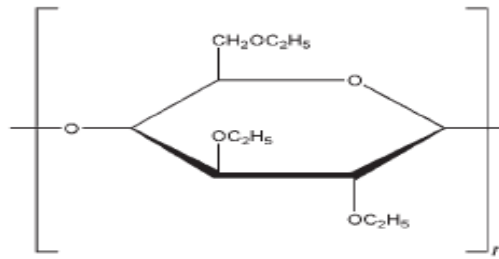
5. HPMC tidak diserap atau dimetabolisme oleh tubuh sehingga disimpulkan bahwa HPMC aman digunakan.

6. Larut dalam air dingin

E. Etil selulosa (*Ethyl cellulose*)

Etil selulosa merupakan matrik yang bersifat tidak larut dalam air atau hidrofob dan mampu menghalangi penetrasi cairan ke dalam matrik sehingga difusi obat akan menjadi lambat. Selain berfungsi sebagai matrik, etil selulosa juga dapat berperan sebagai bahan pengikat pada tablet sehingga dapat diperoleh tablet yang keras dengan kerapuhan yang rendah, biasanya juga menunjukkan pelepasan obat yang kecil (Wade dan Weller, 1994).

Penggunaan etil selulosa sebagai matrik tablet aspirin dapat memberikan sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan sifat fisik tablet, semakin besar konsentrasi etil selulosa maka kekerasan semakin besar, kerapuhan semakin kecil, dan waktu hancur semakin lama (Wibowo *et al.*, 2011).



Gambar 4. Struktur etil selulosa (Rowe *et al.*, 2009).

Etil selulosa merupakan selulosa yang diperoleh dari hasil reaksi antara etil klorida dengan alkali selulosa. Etil selulosa berfungsi sebagai agen penyalut (*coating agent*), menutupi rasa yang tidak menyenangkan, meningkatkan stabilitas formulasi. Etil selulosa berupa bubuk putih, bebas mengalir, tidak berasa, praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air.

Etil selulosa tidak mengembang dan tidak larut air karena memiliki kepadatan dan porositas yang menjadi kunci utama dalam pelepasan obat terutama dari bahan yang tidak larut air. Meskipun tidak larut air, tetapi etil selulosa dapat menyerap air karena terdapat ikatan hidrogen antara atom oksigen dan gugus etil pada strukturnya (Rowe *et al.*, 2009). Berdasarkan kandungan gugus etoksinya etil selulosa dibagi menjadi tiga kelas yaitu kelas K, N, dan T yang masing-masing mengandung gugus etoksi 44-47,9%, 48-49%, dan 49,6-51%. Sedangkan berdasarkan panjangnya rantai polimerisasinya atau jumlah unit anhidroglukosanya etil selulosa memiliki perbedaan pada tingkat viskositasnya (Murtaza, 2012).

F. Emcompress

Emcompress merupakan bahan pengisi yang termasuk golongan *calcium phosphates* dengan nama lain yaitu *dibasic calcium phosphate*. Calcium phosphates sendiri merupakan bahan pengisi yang tidak larut dalam air, bersifat kompresibel, memiliki sifat alir yang sangat baik, tidak higroskopis dan harganya tidak mahal. Karena memiliki sifat alir yang sangat baik, maka emcompress banyak digunakan sebagai bahan pengisi

dalam tablet yang dibuat secara cetak langsung (Sulaiman, 2007). Pada sediaan mukoadhesif selain dapat digunakan eksipien yang larut air, penambahan eksipien yang tidak larut air seperti emcompress dapat menjadi salah satu modifikasi untuk pelepasan obat secara terkontrol (Acarturk, 2009).

G. Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium stearat ini mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Pemerianya berupa serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Bahan ini tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Depkes RI, 1995). Dalam sediaan farmasi, magnesium stearat digunakan sebagai bahan pelicin (lubrikan) yang dapat mengurangi gesekan tablet dengan logam dan membuat tablet mudah dikeluarkan dari mesin cetak, bahan pengatur aliran (glidant) yang dapat memperbaiki daya alir dan memperkecil gesekan sesama partikel, dan bahan pemisah hasil cetakan (anti adheren) yang berfungsi mencegah melekatnya bahan pada mesin cetak (Voight, 1994; Lachman, 1994).

H. Simplex Lattice Design (SLD)

Optimasi merupakan suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis. *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan suatu metode optimasi yang digunakan untuk menentukan formula yang optimal dari campuran bahan, dalam desainnya jumlah total bagian komposisi campuran dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian (Bolton, 1997). Metode ini didasari oleh adanya dua variabel bebas A dan B. Rancangan ini dibuat dengan cara meneliti respon pada 3 titik yaitu 100% A, 100% B dan campuran antara A dan B 50-50%. Respon yang didapat haruslah mendekati tujuan yang telah

ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal (Bolton, 1997). Hubungan respon dan komponen digambarkan sebagai berikut :

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$$

Y merupakan parameter yang ingin dicapai yaitu kadar bahan yang digunakan, (A) dan (B) adalah fraksi komponen dengan syarat:

$$0 \leq (A) \leq 1$$

$$0 \leq (B) \leq 1$$

$$(A) + (B) = 1$$

A, b, dan ab merupakan suatu koefisien yang menyatakan nilai parameter mutu fisik. Untuk dapat mengetahui nilai a, b, ab diperlukan 3 Run sebagai berikut: A=1 bagian atau diambil 100% tanpa B, B=1 bagian atau diambil 100% tanpa A, dan campuran A dan B masing-masing 50%. Dengan memasukan respon yang didapat dari hasil percobaan dengan hasil diatas maka dapat dihitung harga koefisien a, b, dan ab. Dengan diketahuinya harga-harga koefisien ini dapat pula dihitung nilai Y (respon) pada setiap variasi campuran A dan B sehingga digambarkan profilnya (Bolton, 1997).

Hasil yang diperoleh dianalisis menggunakan pendekatan *simplex lattice design*. Dalam metode *simplex lattice design* ini, terdapat tiga model analisis yaitu *linear*, *quadratic*, dan *special cubic*. Setelah data dimasukkan menggunakan model yang diinginkan, maka dapat diperoleh persamaan dan *contour plot* yang menggambarkan respon dari penggunaan campuran bahan yang digunakan. Bentuk *contour plot* yang dihasilkan sesuai dengan model analisis yang digunakan. Dalam menentukan formula optimum, perlu diperhatikan sifat fisik granul dan tablet yang dihasilkan. Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar (penjumlahan respon sifat fisik tablet tiap formula) berdasarkan pendekatan SLD (Amstrong dan James, 1986). Setelah itu, masuk ke bagian *optimization* yang di dalamnya terdapat 2 model untuk mengetahui formula optimum yaitu *numerical* yang digunakan untuk dua variabel atau

lebih dan *graphical* yang dapat digunakan untuk lebih dari 2 variabel. Selain itu pada *optimization* terdapat *point prediction* untuk mengetahui nilai prediksi yang muncul dari hasil uji sifat fisik maupun uji lainnya pada tablet. Nilai prediksi yang muncul dapat digunakan untuk membandingkan hasil uji yang diperoleh pada formula optimum.

Dalam *design expert*, *simplex lattice design* digunakan sebagai metode sederhana untuk mendesain beberapa bentuk komponen campuran. *Simplex lattice design* dalam *design expert* merupakan metode untuk desain campuran (*mixture design*) sehingga dapat diperoleh formula optimum (Singh *et al.*, 2004). Metode ini lebih efisien dibandingkan metode *trial and error* yang membutuhkan waktu lama dan bahan dalam jumlah banyak.

