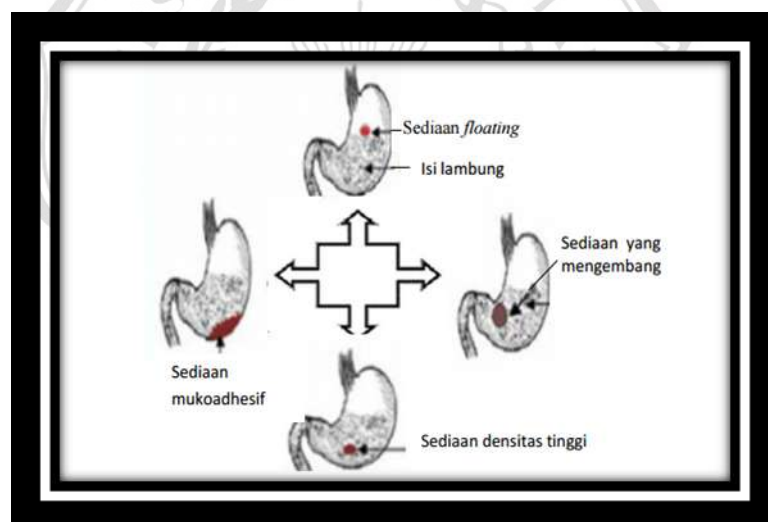


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. GRDDS (*Gastroretentive Drug Delivery System*)

*Gastroretentive drug delivery system* (GRDDS) merupakan sebuah pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung, sehingga menargetkan pelepasan obat yang spesifik pada saluran cerna bagian atas baik 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).



Gambar 1. Ilustrasi sistem penghantaran obat *gastroretentive* (Rajurkar *et al.*, 2013).

Ada beberapa pendekatan formulasi sediaan *gastroretentive* yaitu:

1. Mukoadhesif/bioadhesif: sistem penghantaran obat bioadhesif/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 dimana 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).

2. *Floating*: sistem *floating* pertama kali dijelaskan oleh Davis (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 CO<sub>2</sub> yang dihasilkan dari reaksi *effervescent* antara asam organik dan garam karbonat atau bikarbonat (Reddy dan Murthy, 2002). Pada *Gas-generating (Effervescent) systems*, komposisi pembentuk sistem ini adalah bahan matriks yang dapat mengembang seperti methosel, polisakarida dan komponen *effervescent* yang digunakan misalnya natrium bikarbonat, asam sitrat atau asam tartrat (Dharmesh *et al.*, 2012). 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 polystyrene (Hilton dan Deasy, 1992). Pada sistem *non effervescent* matriks pembentuk gel tersebut akan kontak dengan cairan lambung dan membentuk gel barrier yang akan mengontrol

laju penetrasi cairan dan mengontrol pelepasan obat (Sheth dan Tossounian, 1979). Sistem ini dibagi menjadi empat sub tipe (Dehghan dan Khan, 2009):

- a. *Colloidal gel barrier system*: sistem ini mengandung obat dengan pembentuk gel hidrokoloid yang ditambahkan agar obat tetap mengapung di lambung sehingga dapat memperpanjang GRT dan memaksimalkan jumlah obat yang terabsorpsi. Pada sistem ini menggabungkan satu atau lebih pembentuk gel seperti hidroksipropil selulosa, hidroksietil selulosa, HPMC, polisakarida dan matriks pembentuk polimer seperti polikarbofil, poliakrilat, dan polistiren.
- 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.

- e. *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).

Tablet *Gastro-retentive* merupakan tablet yang pelepasan zat aktifnya terjadi di dalam lambung atau di bagian atas usus halus. Sistem penghantaran obat dapat dimodifikasi salah satunya adalah dengan memperpanjang waktu kerja obat di lambung. Kriteria obat yang dapat diperpanjang waktu kerjanya di lambung antara lain: untuk aksi lokal di lambung, obat yang absorpsinya lebih baik di lambung, obat yang tidak stabil pada pH tinggi seperti pada usus halus, obat yang memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi, dan obat yang dapat terdegradasi ketika berada di kolon.

## **B. Floating System**

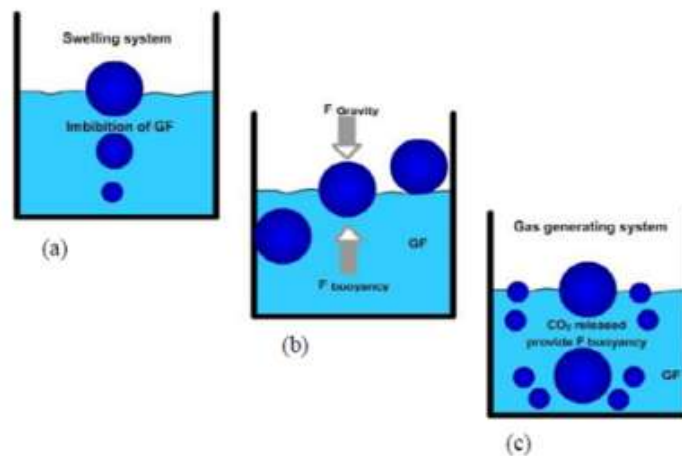
*Floating system*, pertama kali diperkenalkan oleh Davis (1968), merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung dilambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan GRT dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003).

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *floating drug delivery systems* (FDDS) atau biasa disebut *hydrodynamically balanced system* (HBS). FDDS atau HBS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem (Anonim, 2003).

Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balanced system* (HBS), karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriksnya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang di permukaan luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan gastrik. Hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating* adalah *cellulose ether polymer*, khususnya *hydroxypropyl methylcellulose* (Moes, 2003).

Sediaan tablet yang dimodifikasi menjadi tablet *sustained release* dengan sistem *floating* memiliki beberapa keunggulan, diantaranya dapat meningkatkan penyerapan obat, sehingga obat dengan sediaan *floating* dapat menimbulkan efek dengan cepat, selanjutnya dapat mengendalikan pengiriman obat. Pengiriman obat dengan sistem *floating* akan dilepaskan perlahan sesuai waktu yang diinginkan. Pengiriman obat untuk tindakan lokal di perut, meminimalisir iritasi mukosa dan pengobatan gangguan pencernaan. Selain keunggulan yang dimiliki oleh sediaan tablet *floating*, ada beberapa kelemahan yang dimilikinya, diantaranya obat tablet *floating* tidak cocok untuk obat dengan stabilitas atau masalah kelarutan dalam perut, karena sediaan *floating* bekerja pada bagian organ lambung. Tablet *floating* membutuhkan tingkat cairan yang cukup tinggi di perut sehingga sistem dapat mengapung (200-250 ml), dan obat yang memiliki efek iritasi pada mukosa lambung tidak cocok untuk dijadikan sediaan tablet *floating*.

Sistem penghantaran sediaan *floating* dibagi berdasarkan pada variabel formulasinya, yaitu *effervescent* dan *non-effervescent*.



Gambar 2. Sistem *Floating* (Shweta *et al.*, 2005)

Sistem *floating* dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu :

### 1. *Non-Effervescent system*

Sistem ini biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan sistem mengapung ini yaitu dengan mencampur zat aktif dengan gel hidrokloid. Hidrokloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dengan bentuk yang utuh dan memiliki *bulk density* yang lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui lapisan gel (Tanoo *et al.*, 1993).

### 2. *Effervescent system*

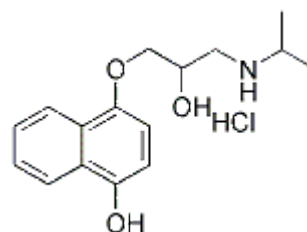
Sistem ini diformulasi menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti methocel, polisakarida, kitosan ditambahkan dengan komponen *effervescent*, seperti natrium bikarbonat dan asam sitrat atau asam tartrat. Matriks akan membentuk gel ketika kontak dengan cairan lambung, kemudian terbentuklah gas karbondioksida (CO<sub>2</sub>) yang dihasilkan dari sistem *effervescent*. Gas tersebut akan

terperangkap dalam *gelyfiedhydrocolloid* yang mengakibatkan tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Ichikawa *et al.*, 1991).

Lapisan *effervescent* dibagi menjadi dua sub-lapisan untuk menghindari langsung kontak antara natrium bikarbonat dan asam tartrat. Sodium bikarbonat yang terkandung dalam sublayer dalam dan asam tartrat di lapisan luar. Ketika sistem direndam dalam larutan penyangga pada 37° C, tenggelam sekaligus dalam larutan dan membentuk pil yang membengkak, seperti balon, dengan kepadatan yang jauh lebih rendah 1gr/ml reaksi karena karbondioksida yang dihasilkan oleh netralisasi dalam lapisan *effervescent* bagian dalam dengan difusi air melalui bagian luar lapisan *membraneswellable*. Sistem ini mulai mengembang dalam waktu 10 menit dan sekitar 80% masih mengembang selama 5 jam, terlepas dari pH dan viskositas media uji (Ichikawa *et al.*, 1991).

Sebuah sistem *floating* memanfaatkan resin pertukaran ion telah dikembangkan. Sistem ini terdiri dari butiran resin yang dimuat dengan bikarbonat dan obat bermuatan negatif yang terikat pada resin. Butiran yang akan dihasilkan kemudian dienkapsulasi dalam semipermeabel membran untuk mengatasi cepat hilangnya karbondioksida. Setibanya dalam lingkungan asam lambung, pertukaran klorida dan ion bikarbonat terjadi, seperti yang diharapkan (Tamizharasi *et al.*, 2011).

### C. Propranolol HCl



Gambar 3. Rumus struktur propranolol hidroklorida (Anonim, 2008)

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 antiaadrenergik dengan dosis maksimum sehari 320 mg (Anonim, 1979).

Propranolol HCl merupakan obat anti hipertensi yang bekerja terhadap reseptor  $\beta$ -non selektif, dengan menghambat respon *stimulans adrenergic*. Propranolol hidroklorida larut dalam air dan alkohol, sukar larut dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter, propranolol dalam bentuk larutan sangat stabil pada pH 3 dan rusak dengan cepat ketika suasana alkali, juga diabsorpsi dengan sempurna pada saluran cerna (Anonim, 1999). Dengan waktu eliminasi yang pendek serta sifatnya yang tidak stabil pada cairan usus tetapi sangat stabil pada cairan lambung, maka Propranolol hidroklorida memungkinkan dibuat sebagai sediaan lepas lambat *gastroretentive* untuk mempertahankan keberadaannya di lambung dalam waktu yang lama, mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kenyamanan pasien dan menjaga konsentrasi obat dalam darah tetap dalam konsentrasi terapeutik (Jamaludin, 2013).

#### D. *Simplex Lattice Design* (SLD)

*Simplex Lattice Design* merupakan salah satu metode untuk mengetahui profil efek campuran terhadap suatu parameter (Bolton, 1997). Metode ini ditetapkan pada formula granul instan dengan menggunakan dua campuran atau lebih, dengan campuran paling sederhana menggunakan dua komponen bahan pemanis dan pengisi. Dasar metode ini adalah adanya dua variabel bebas A dan B. Rancangan ini dibuat dengan memilih 3 kombinasi dan yang diamati respon yang didapat. Respon yang didapat haruslah mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal (Bolton, 1997).

Hubungan respon dan komponen yang digambarkan sebagai berikut:

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

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

Hubungan respon dan komponen yang digambarkan sebagai berikut :

Komponen dengan syarat:

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

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

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

A, b, dan ab sebagai suatu koefisien yang menyatakan nilai parameter mutu fisik. Untuk mengetahui nilai a, b, ab diperlukan 3 formula 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).

Dalam *software design expert* ada beberapa metode yang biasa digunakan, diantaranya *design factorial* dan *simplex lattice design*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simplex lattice design* dimana dengan menggunakan 2 variabel yaitu matriks A (HPMC), matriks B (Na CMC) dan campuran matriks AB (HPMC dan Na CMC). Pada metode *simplex lattice design* untuk mengetahui respon dari variabel terdapat 3 model yaitu model *Quadratic*, *Linear* dan *Special Cubic*.

1. *Linear* model:

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3)$$

2. *Quadratic* model:

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_{12}(X_1)(X_2) + \beta_{13}(X_1)(X_3) + \beta_{23}(X_2)(X_3)$$

3. *Special Cubic*:

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_{12}(X_1)(X_2) + \beta_{13}(X_1)(X_3) + \beta_{23}(X_2)(X_3) + \beta_{123}(X_1)(X_2)(X_3)$$

Keterangan:

$X_1, X_2, X_3$  = fraksi campuran komponen

$B_1, \beta_2, \beta_3$  = koefisien regresi (dihitung berdasarkan respon percobaan)

Hasil yang diperoleh berupa *floating lag time*, *durasi floating time*, profil disolusi dan sifat fisik tablet dianalisis menggunakan *simplex lattice design*. Diperoleh persamaan dan *contour plot* yang menggambarkan respon dari penggunaan campuran bahan yang digunakan. Respon yang didapat harus mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal, sehingga didapatkan formula optimum dengan bantuan *software design expert*.

Penentuan formula optimum dengan menggunakan *software design expert*, menggunakan metode *simplex lattice design* dengan cara memasukkan parameter-parameter yang akan dianalisis, seperti *floating lag time*, *durasi floating time*, profil disolusi dan sifat fisik tablet kemudian masuk pada bagian *analysis*, pilih metode yang akan digunakan. Ada tiga metode dalam *analysis* diantaranya *linear*, *quadratic* dan *special cubic*, selanjutnya masuk ke bagian *optimization*, dimana didalamnya terdapat dua metode. *Numerical* merupakan metode yang dapat digunakan untuk dua variabel atau lebih, sementara metode *graphical* dapat digunakan untuk di atas dua variabel.

Pada bagian *optimization* terdapat bagian *point prediction*, dimana terdapat analisis prediksi terhadap parameter-parameter yang telah dimasukkan sebelumnya menurut *simplex lattice design*. Dan hasil uji yang dilakukan pada formula optimum dapat dibandingkan dengan hasil prediksi dari *simplex lattice design*, sehingga dapat mengetahui apakah formula tersebut benar-benar formula optimum atau hanyalah gambaran dari *software*, dimana hasil yang diperoleh sesuai yang telah ditentukan.