

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)*

Gastroretentive drug delivery system (GRDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang memiliki kemampuan menahan obat di dalam saluran pencernaan khususnya di lambung untuk memperpanjang periode waktu. GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat-obat yang memiliki kriteria: untuk aksi lokal di lambung, diabsorpsi secara cepat dan baik di lambung, tidak stabil dan terdegradasi di dalam saluran intestinal/kolon, kelarutannya rendah pada pH alkalis, memiliki waktu eliminasi yang pendek serta memiliki indeks terapi yang sempit (Rocca *et al*, 2004).

Beberapa keuntungan dari GRDDS antara lain: meningkatkan bioavailabilitas, dapat mengendalikan penghantaran obat dan mengurangi frekuensi pengobatan, mengurangi fluktuasi konsentrasi obat, meningkatkan selektivitas pada aktivasi reseptor, mengurangi aktivitas perlawanan dari tubuh, memperpanjang batas waktu konsentrasi efektif, meminimalkan aktivitas merugikan pada usus besar, serta menempatkan penghantaran obat yang spesifik (Garg and Gupta, 2008).

Macam-macam metode formulasi sistem *gastroretentive* meliputi: sistem penghantaran *bioadhesive* yang melekat pada permukaan mukosa, sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* dan sistem penghantaran dengan mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung (Gohel *et al*, 2004).

B. *Floating System*

Floating system, pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 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 *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma.

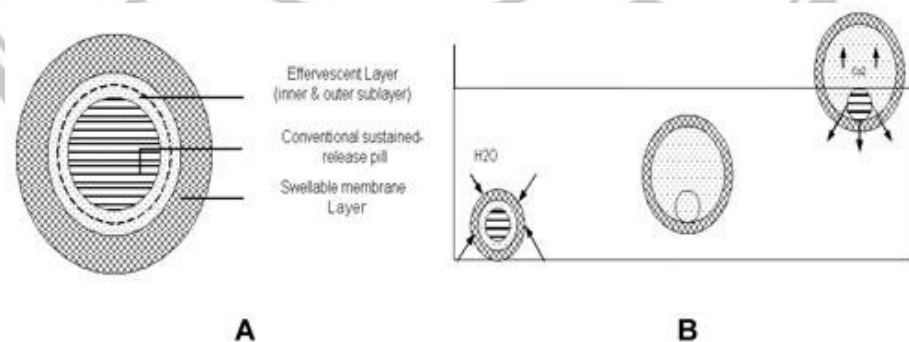
Sistem mengapung dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu :

1. *Non-Effervescent system*

Sistem ini biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, 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 hidrokoloid. Hidrokoloid 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.

2. *Effervescent system*

Sistem ini diformulasi menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti *methocel*, polisakarida, kitosan ditambah dengan komponen *effervescent*, seperti natrium bikarbonat dan asam sitrat atau asam tartrat.



Keterangan:

A = Sediaan oral dari *Gastroretentive drug delivery system* (FDDS)

B = Prinsip kerja dari FDDS secara *effervescent*

Gambar 2.1 Sistem *Effervescent* (Shweta et al, 2005)

Matriks akan membentuk gel ketika kontak dengan cairan lambung, kemudian terbentuklah gas karbondioksida (CO₂) 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).

Selain itu, lapisan *effervescent* dibagi menjadi dua sub-lapisan untuk menghindari kontak langsung antara natrium bikarbonat dan asam tartrat. Natrium bikarbonat yang terkandung dalam *sublayer* dalam dan asam tartarat 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 dari 1 g / ml. Reaksi karena karbon dioksida yang dihasilkan oleh netralisasi dalam lapisan *effervescent* bagian dalam dengan difusi air melalui bagian luar lapisan membran *swellable*. Sistem ini mulai mengambang dalam waktu 10 menit dan sekitar 80% masih mengambang 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 dihasilkan kemudian dienkapsulasi dalam semipermeabel membran untuk mengatasi cepat hilangnya karbon dioksida. Setibanya dalam lingkungan asam lambung, pertukaran klorida dan ion bikarbonat terjadi, seperti yang diharapkan (Tamizharasi *et al*, 2011).

Sebagai hasil dari reaksi ini, karbondioksida dilepaskan dan terjebak dalam membran, sehingga membawa butiran ke arah atas isi lambung dan memproduksi lapisan *floating* butiran resin. Sebaliknya, butiran tidak berlapis tenggelam dengan cepat. Pengukuran radioaktivitas dengan *scintigraphy* menunjukkan yang tinggal lambung secara substansial berkepanjangan, dibandingkan dengan kontrol, ketika sistem diberikan

setelah cahaya, terutama cairan makanan. Selain itu, sistem ini mampu memperlambat pelepasan obat (Tamizharasi *et al*, 2011).

Tablet *floating* merupakan formulasi yang cocok untuk obat – obat yang bermasalah dalam hal disolusi dan / atau stabilitasnya dalam cairan usus halus, diharapkan memberikan efek lokal di lambung, serta hanya diabsorpsi di bagian atas intestinal (Patil *et al*, 2010).

Sedangkan evaluasi sediaan dengan sistem *floating* antara lain :

1. Kemampuan mengapung

Kemampuan suatu sediaan mengapung dalam medium tertentu , biasanya digunakan dua medium yang berbeda, medium dapar ph 7,2 dengan medium cairan lambung buatan. Sediaan dilihat apakah dapat mengapung dalam medium atau tidak. (Shah *et al*, 2009).

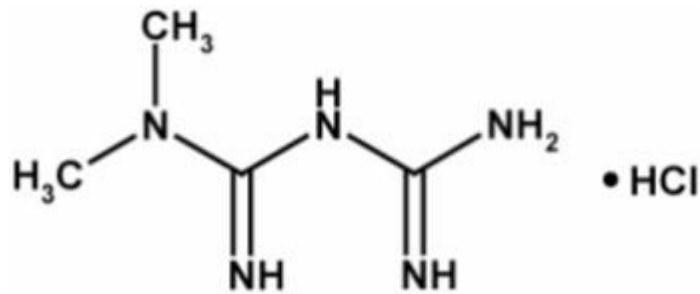
2. *Floating lag time* dan durasi *floating*

Floating lag time adalah kecepatan mengapung suatu sediaan *floating*, pada medium cairan asam lambung buatan dengan suhu 37° C. Sedangkan durasi *floating* adalah kemampuan lamanya sediaan mengapung di medium tertentu pada suhu 37° C. Dari hasil beberapa penelitian bahwa semakin cepat kecepatan mengapung maka sediaan dikatakan baik, sedangkan untuk lamanya mengapung disesuaikan dengan zat aktif tersebut (Shah *et al*, 2009).

C. Uraian Bahan

1. Metformin HCl

Metformin Hidroklorida memiliki nama IUPAC N,N-dimetillimidodikarbonimidik diamida dengan rumus molekul $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$. Metformin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 93,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Metformin Hidroklorida memiliki pemerian serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopis (Depkes RI, 1995).



Gambar 2.2. Struktur Metformin Hidroklorida (Clarke, 1998)

Metformin Hidroklorida mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform, sukar larut dalam etanol (Depkes RI, 1995). Metformin Hidroklorida mempunyai efek farmakologis sebagai obat anti-hiperglikemia dan diabetes tipe 2.

Metformin Hidroklorida adalah obat golongan biguanida yang tersedia mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan sulfonilurea, efek utamanya adalah menurunkan *glukoneogenesis* dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Metformin Hidroklorida merupakan obat pilihan pertama pasien dengan berat badan berlebih, dimana diet ketat gagal untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal (BPOM, 2008).

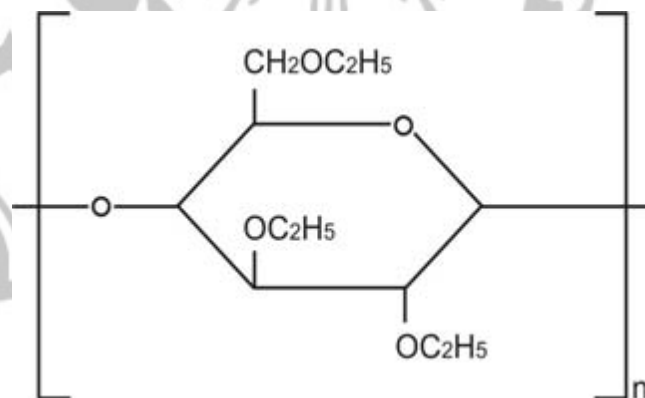
Metformin Hidroklorida diabsorpsi dalam saluran pencernaan, dengan bioavailabilitas antara 50 sampai 60%. Sedangkan konsentrasi maksimal dalam plasma (C_{max}) $1,6 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$ dan waktu paruh sampai dengan $2,6 \pm 0,8$ jam setelah pemberian dosis tunggal 500 mg secara per oral. Dan dalam bentuk terikat dengan protein dalam darah mencapai 90 %, di eliminasi melalui ginjal dengan waktu paruh eliminasi 3.6 sampai 6,2 jam. Formulasi Metformin Hidroklorida dalam bentuk sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan bioavailabilitasnya (Parvathi, 2012).

2. Etil Selulosa

Etil selulosa adalah salah satu matriks hidrofob yg digunakan untuk pembuatan sediaan lepas lambat. Etil selulosa mempunyai beberapa keuntungan yaitu: etil selulosa sudah digunakan secara luas sebagai bahan tambahan dalam sediaan oral dan topikal pada produk farmasi, sifatnya stabil, *cost effectiveness*, mengurangi resiko terjadinya dose dumping (Huang, dkk 2004 dalam Warsiti, 2008).

Etil selulosa yang mengandung kurang dari 46,5% gugus metoksi larut dalam tetrahidrofur, metil asetat kloroform dan campuran hidrokarbon aromatik dengan alkohol. Sedangkan etil selulosa yang mengandung 46,5% atau lebih gugus etoksi larut dalam alkohol, toluene, kloroform, dan metil asetat (Dahl, 2005 dalam Warsiti, 2008).

Nama lain dari etil selulosa adalah aquacoat ECD; aqualon; E462; ethocel; surelease dan nama kimia cellulosa ethyl ether. Rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n$ dan struktur molekul etil selulosa seperti pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Struktur Molekul Etil Selulosa (Dahl, 2005 dalam Warsiti, 2008)

Fungsi dari etil selulosa diantaranya sebagai *coating agent*; tablet binder; tablet filler; *viscosity-increasing agent*. Sebagai *sustained-release tablet coating* digunakan konsentrasi 3,0 – 20,0% (Dahl, 2005 dalam Warsiti, 2008). Etil selulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak

berasa dan bersifat mudah mengalir (*free flowing*). Tidak larut dalam air, gliserin, dan propilenglikol.

Etilselulosa merupakan polimer inert tidak larut yang digunakan sebagai matriks dalam formulasi tablet *floating*. Tablet yang dibuat dari bahan-bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna (Lachman, dkk, 1994). Penggunaan etil selulosa dalam sistem *floating* dapat memberi rintang untuk penetrasi cairan kedalam matriks, sehingga difusi obat akan menjadi lambat dan pelepasan obat menjadi lambat (Warsiti.2008).

3. Natrium bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan serbuk kristal berwarna putih yang memiliki rasa asin, mudah larut air, dan tidak higroskopis. Natrium bikarbonat pada RH di atas 85% akan cepat menyerap air di lingkungannya dan akan menyebabkan dekomposisi dan hilangnya karbondioksida sehingga sebagai bahan *effervescent* diperlukan penyimpanan yang rapat. Natrium bikarbonat selain dapat dipakai sebagai salah satu bahan gas forming yang menghasilkan karbondioksida, senyawa ini juga dapat dipakai sebagai pengisi tablet *effervescent*.

Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam sistem *effervescent*. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak higroskopis, tidak mahal, banyak tersedia di pasaran dalam lima tingkat ukuran partikel (mulai dari serbuk halus sampai granula seragam yang mengalir bebas), dapat dimakan dan digunakan secara luas dalam produk makanan sebagai soda kue. Natrium bikarbonat merupakan alkali natrium yang paling lemah, mempunyai pH 8,3 dalam larutan air dalam konsentrasi 0,85%. Zat ini menghasilkan kira-kira 52% karbondioksida (Siregar dan Wikarsa, 2010).

4. Poligel CA (Carbomer)

Poligel CA memiliki nama lain carbomer. Carbomer adalah acritamer, acrylic acid polymer, carbopol, carboxyl polimer. Carbomer

digunakan sebagian besar didalam cairan atau sediaan formulasi semi solid berkenaan dengan farmasi sebagai agen penuspensi atau agen penambah kekentalan. Carbopol berbentuk serbuk halus putih, sedikit berbau khas, higroskopis, memiliki berat 1,76-2,08 g/cm³ dan titik lebur pada 260°C selama 30 menit. Larut dalam air, etanol dan gliserin.

Carbomer bersifat stabil, higroskopik, penambahan temperatur berlebihan dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas. Carbomer mempunyai viskositas 30.500-39.400 digunakan sebagai bahan pengental yang baik, viskositasnya tinggi.

Carbomer merupakan salah satu matriks hidrofilik yang digunakan dalam formulasi tablet *floating*, matriks hidrofilik mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media. Bila bahan tersebut kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut. Keuntungan sistem matriks hidrofilik adalah sederhana, relative murah dan aman, mampu memuat dosis dalam jumlah yang besar, mengurangi kemungkinan terbentuknya “*ghost matrices*” karena dapat mengalami erosi, dan mudah diproduksi (Collett & Moreton, 2002).

D. Evaluasi sifat fisik tablet

Untuk menentukan suatu tablet baik atau tidaknya perlu dilakukan uji sifat fisik tablet, antara lain :

1. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot tablet dipengaruhi faktor mesin tablet, kualitas cetakan dan punch, sifat – sifat fisik dan homogenitas granul, keteraturan aliran granul dari corong cetakan. Tablet memenuhi syarat USP bila tidak lebih dari dua tablet yang beratnya diluar batasan presentase, serta tidak satupun tablet yang beratnya lebih dari dua kali batasan presentasi yang diizinkan (Lachman et al, 1994).

2. Kontrol kekerasan tablet

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah pada waktu dikemas, dikirim dengan kapal, harus cukup lunak untuk melarut dan akan menghancurkan dengan sempurna pada saluran pencernaan (Ansel, 1999). Tablet yang besar memerlukan tenaga yang lebih banyak untuk mematahkannya, karena lebih keras dari tablet yang lebih kecil (Lachman et al, 1994).

3. Kontrol kerapuhan

Uji kerapuhan tablet dilakukan untuk mengetahui ketahanan tablet atas guncangan mekanik dari lingkungan produksi, peralatan produksi yang digunakan dan pengujian ini memiliki maksud untuk mendapat gambaran bagaimana tablet bertahan didalam kemasannya serta dalam wadah pada saat distribusinya. Tablet yang mudah menjadi bubuk, menyerpih, dan pecah – pecah akan kehilangan keelokannya serta konsumen enggan menerima dan dapat mengotori wadah dan pengangkutanya (Lachman et al, 1994).

4. Waktu hancur

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah tablet untuk hancur menjadi granul atau partikel penyusunnya yang mampu melewati ayakan no 10 yang terdapat dibagian bawah alat uji, alat yang digunakan adalah disintegration tester (Sulaiman, 2007).

Obat harus berada dalam bentuk larutan agar segera diabsorpsi (Lachman et al, 1994). Sebagai medium penghancurnya digunakan air atau cairan pencernaan buatan bersuhu tertentu (37o C). Dengan demikian, pengujian dilakukan pada kondisi yang sedapat mungkin mendekati situasi fisiologis (Voigt, 1995).

E. Disolusi

Bila tablet atau sediaan obat lain dimasukkan ke dalam *beaker* yang terisi air atau kedalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), obat tersebut mulai masuk dalam larutan dari bentuk padatnya. Kalau obat tersebut tidak dilapisi polimer, matrik padat juga mengalami disintegrasi menjadi granul – granul

dan mengalami pemecahan menjadi partikel – partikel yang halus. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi dapat berlangsung serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan (Martin et al, 1993).

Uji disolusi memainkan peranan penting dalam beberapa hal, seperti alat kontrol kualitas sediaan, alat memonitor konsistensi pelepasan obat antar *bets* dari sediaan selama produksi dan sebagai pengganti pengujian *in vivo* secara *in vitro*, serta untuk mengetahui kinerja yang akan memandu pengembangan formulasi dan memastikan kebutuhan untuk melakukan uji bioekuivalensi (Goeswin agoes, 2012).

Disolusi yang dilakukan untuk evaluasi bentuk sediaan *floating system* berbeda dengan sediaan konvensional, baik dari segi alat maupun lamanya proses disolusi. Salah satu metode disolusi untuk sediaan *floating* yang sangat baik, seperti yang dipublikasikan Gohel et al, (2004). Dalam uji disolusi ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambah suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar gelas beker. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Gohel et al., 2004).

Faktor yang mempengaruhi uji disolusi :

Beberapa faktor terkait yang mempengaruhi kecepatan disolusi obat dari sediaan terdiri atas 6 kelompok sebagai berikut :

1. Sifat fisika kimia obat
2. Formulasi sediaan
3. Bentuk sediaan
4. Alat uji disolusi
5. Parameter uji disolusi
6. Faktor-faktor lainnya.

Faktor-faktor terkait parameter uji disolusi

Faktor-faktor seperti sifat fisika dan karakteristik media disolusi, PH lingkungan, dan temperatur sekitar, menunjukkan pengaruhnya pada kinerja disolusi produk.

1. Temperatur

USP/NF menyatakan secara spesifik bahwa media disolusi harus berada pada suhu 37°C. Sering dianggap bahwa suhu tangas air di tabung disolusi adalah sama. Tabung uji disolusi plastik menunjukkan koefisien transfer panas lebih kecil 3,5 kali dari koefisien transfer panas tabung uji disolusi gelas. Jadi dalam satu seri uji disolusi dengan alat uji disolusi tidak dapat digunakan tabung uji disolusi yang terbuat dari plastik dan kaca secara bersamaan karena kecepatan disolusinya akan berbeda secara signifikan.

2. Media Disolusi

Konsistuen, sifat, dan karakteristik media disolusi secara menyeluruh menunjukkan perbedaan kinerja disolusi API secara signifikan. Pilihan media disolusi untuk uji disolusi bergantung pada kelarutan obat disamping pertimbangan faktor ekonomi dan segi praktisnya. Faktor seperti gas terlarut, PH media, dan viskositas media terbukti secara signifikan berpengaruh selama masalah kecepatan disolusi menjadi pertimbangan dan acuan.

F. 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).

Profil efek campuran terhadap suatu parameter dapat dianalisa dengan metode *simplex lattice design* menggunakan bantuan software *design expert*. Pada software *design expert* untuk mengetahui respon dari variable terdapat 3 model yaitu model linier, model *Quadratic* dan model *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

$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ = koefisien regresi (dihitung berdasarkan respon percobaan)

Dalam optimasi model *simplex lattice design*, jumlah sesungguhnya suatu komponen dalam campuran, diterjemahkan sebagai proporsi yang merupakan bilangan nol atau positif dan tidak boleh berupa bilangan negatif. Jumlah seluruh proporsi dari semua komponen adalah 1. Jika X_1, X_2, \dots, X_q adalah proporsi komponen 1, 2, ..., q, maka $0 < X_i < 1$. Jika terdapat 3 komponen ($q = 3$) yaitu A, B dan C maka digambarkan dalam bentuk dia dimensi berupa segitiga samasisi (model special cubic) dengan 3 sudut. Pada masing-masing sudut segitiga sama sisi menunjukkan komponen tunggal dengan nilai proporsi = 1. Hal yang perlu diperhatikan adalah ketiga sisi segitiga harus mempunyai skala yang sama. Respon yang didapat haruslah mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal (Bolton, 1997).