

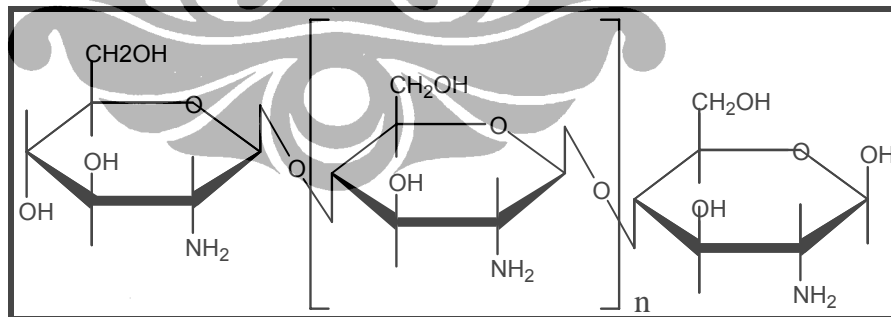
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. KITOSAN

Kitosan adalah polimer alami yang diperoleh dari deasetilasi kitin. Kitin adalah polisakarida terbanyak kedua setelah selulosa. Kitosan merupakan polimer yang aman, tidak beracun, biokompatibel, biodegradabel, dan dapat digunakan pada sediaan mukoadhesif. Polimer ini juga diketahui dapat digunakan pada sistem pelepasan terkendali (12).

Secara fisik, kitosan berupa serbuk berwarna putih atau kuning dengan ukuran partikel kurang dari 30  $\mu\text{m}$ , berat jenisnya 1,35 hingga 1,40  $\text{g/cm}^3$  (13). Kitosan atau poli-(1,4)-2-amino-2-deoksi-D-glukopiranosida mempunyai rumus struktur:



Gambar 1. Rumus stuktur kitosan (14)

Kitosan tidak larut dalam larutan netral dan basa, tetapi dapat membentuk garam dengan asam anorganik dan organik seperti asam

glutamat, asam klorida, asam laktat, dan asam asetat. Saat terlarut, gugus amin terprotonasi dan menjadi bermuatan positif. Garam kitosan yang biasa digunakan adalah kitosan glutamat dan kitosan klorida (14).

Garam kitosan larut dalam air dengan kelarutan yang dipengaruhi oleh derajat deasetilasi (dan nilai pKa kitosan) dan pH medium. Kitosan dengan derajat deasetilasi yang relatif rendah (40%) dapat larut pada medium dengan pH hingga 9, sedangkan kitosan dengan derajat deasetilasi sekitar 85% dapat larut pada medium dengan pH hingga 6,5. Viskositas larutan kitosan akan meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi kitosan dan penurunan suhu, serta peningkatan derajat deasetilasi. Hal ini disebabkan karena konformasi yang berbeda pada molekul kitosan dengan derajat deasetilasi yang tinggi dan yang rendah. Pada kitosan dengan derajat deasetilasi tinggi, yang sangat bermuatan, konformasi kitosan cenderung lebih fleksibel, sedangkan pada derajat deasetilasi yang lebih rendah molekul kitosan berbentuk seperti batang atau menggulung karena kurang bermuatan (14).

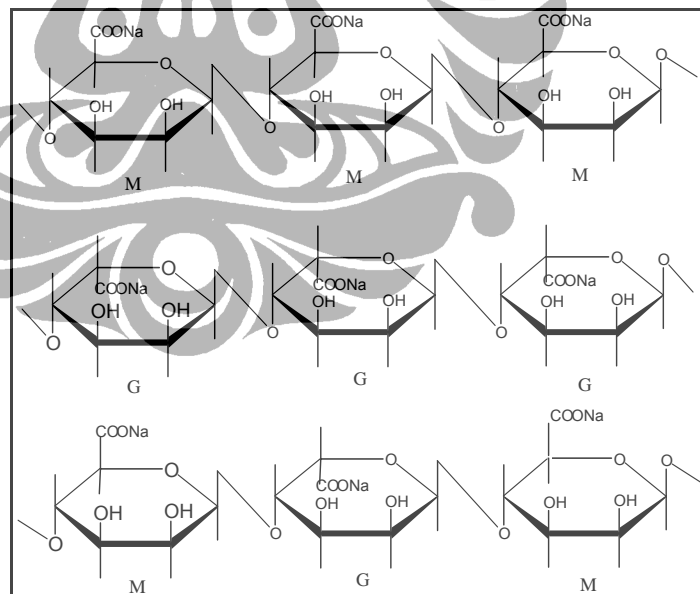
Secara umum, kitosan sangat potensial untuk dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang farmasi, makanan, pengolahan limbah maupun lainnya. Namun demikian, secara intensif kitosan lebih banyak dimanfaatkan dalam bidang kesehatan seperti dalam pembuatan bahan pembuat plester penutup luka, salep luka, benang bedah, lensa, ortopedi, dan lain- lain (15).

Sifat yang khas dari kitosan antara lain bioadhesif, dapat meningkatkan penetrasi pada mukosa, menghambat enzim proteolitik, dan

meningkatkan permeabilitas obat pada membran mukosa. Kitosan juga dapat terdegradasi oleh flora normal usus sehingga merupakan kandidat yang baik untuk penghantaran obat spesifik pada loka aksi. Berbagai aspek ini menjadikan kitosan sebagai polimer pembawa obat yang khas dan berpotensi untuk dikembangkan (15).

## B. NATRIUM ALGINAT

Natrium alginat merupakan suatu polisakarida yang diekstraksi dari ganggang coklat marga *Sargassum* dan *Turbinaria* (5) menggunakan larutan basa encer. Natrium alginat mempunyai gugus karboksilat yang dapat terion menjadi bermuatan negatif (10). Secara fisik natrium alginat berupa serbuk berwarna putih kekuningan hingga coklat, tidak berbau dan tidak berasa.



**Gambar 2** Rumus struktur natrium alginat (10)

Natrium alginat merupakan garam natrium dari asam alginat, polimer glukuronan linier yang terdiri dari asam  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  4)-D-manosiluronat dan residu asam  $\alpha$ -(1  $\rightarrow$  4)-L-gulosiluronat (10).

Natrium alginat larut dalam air membentuk koloid kental dan tidak larut dalam medium dengan pH kurang dari 3, etanol, dan pelarut organik lainnya. Larutan natrium alginat stabil pada pH 4 sampai 10 (16, 11). Viskositasnya dapat bervariasi, tergantung pada konsentrasi, pH, temperatur, atau adanya ion logam. Viskositas larutan akan menurun pada pH larutan di atas 10 (11). Derajat disosiasi untuk monomer asam mannuronat dan guluronat adalah sekitar 3,38 dan 3,65 (17).

Dalam bidang farmasi, natrium alginat digunakan pada berbagai formulasi oral dan topikal. Pada formulasi tablet, natrium alginat dapat digunakan sebagai pengikat dan disintegran. Selain itu juga digunakan dalam sediaan oral lepas terkendali karena dapat menghambat pelepasan obat dalam tablet dan suspensi dalam air. Pada formulasi topikal, natrium alginat banyak digunakan sebagai pengental dan pensuspensi pada berbagai sediaan pasta, krim, dan gel, dan juga sebagai penstabil pada sistem emulsi minyak dalam air. Beberapa tahun terakhir, natrium alginat bahkan digunakan untuk mikroenkapsulasi obat. Selain dalam bidang farmasi, natrium alginat juga digunakan dalam bidang kosmetik dan industri makanan (11).

### C. KOMPLEKS POLIION

Polimer merupakan rantai panjang yang tersusun dari monomer-monomer yang berikatan satu sama lain (18). Polimer hidrofilik mempunyai struktur tiga dimensi yang mampu mengembang dalam air atau cairan biologis, dan menahan sejumlah cairan (19). Struktur polimer yang berupa anyaman akan mengembang atau menggelembung ketika aliran air masuk ke dalam sistem sehingga struktur anyaman tersebut menegang. Struktur tidak melarut karena sistem terdiri dari jaringan (anyaman) ikatan karbon-karbon kovalen yang memegang bersama semua unit ulang dan rantai-rantai (18).

Interaksi antarpolimer saat ini menjadi suatu cara untuk mengembangkan sifat polimer sehingga dapat dicapai sifat yang diharapkan. Interaksi antar polimer yang dapat terjadi secara fisik maupun kimia. Interaksi secara kimia dapat berupa interaksi kovalen dan ionik. Interaksi ionik dari polimer dapat membentuk suatu kompleks poliiion.

Poliion adalah polimer dengan gugus-gugus yang mudah terionisasi. Pada pelarut polar, polimer terdisosiasi menjadi poliiion dan ion lawan, interaksi elektrik yang kuat antara keduanya membentuk karakter dari poliiion tersebut (20).

Kompleks poliiion diartikan sebagai kompleks netral yang tersusun dari makromolekul dengan muatan yang saling berlawanan yang menyebabkan terjadinya ikatan antarmolekul melalui interaksi elektrostatik (3, 4).

Secara umum, prinsip pembuatan kompleks poliiion adalah dengan mencampurkan larutan polimer kationik dan larutan polimer anionik tanpa menggunakan penyambung silang seperti halnya polimer yang tersambung silang secara kovalen (3). Pembentukan kompleks poliiion ini tergantung pada muatan poliiion (20).

Gaya elektrostatik antara muatan positif, dalam hal ini gugus amin dari kitosan, dan muatan negatif dari anion poliiion lain, yaitu gugus karboksilat pada natrium alginat akan mengarah pada pembentukan kompleks poliiion (3). Kitosan yang mempunyai gugus amino yang bermuatan positif dapat bereaksi secara ionik dengan gugus-gugus polimer bermuatan negatif seperti gugus karboksilat pada alginat (17, 21, 22); natrium hyaluronat (5,6); dan karboksimetil selulosa (7), gugus sulfat pada karaginan (23, 17) dan gugus fosfat pada tripolifosfat (8).

Untuk membentuk suatu kompleks poliiion, kedua polimer dengan muatan yang berlawanan harus terionisasi. Reaksi ionisasi ini sangat dipengaruhi oleh kondisi pH larutan dan nilai pKa masing-masing polimer. Pada pH yang optimal polimer akan lebih banyak terion. Jika pH optimal berada pada daerah netral maka dalam medium asam dengan pH rendah jumlah ion yang terjadi sedikit, dan jika pH ditingkatkan mendekati suasana netral maka jumlah ion yang terjadi akan meningkat, namun jika pH medium terus ditingkatkan menjadi basa, jumlah ion akan berkurang kembali. Umumnya, pH optimal adalah pada nilai pKa interval dari kedua polimer (3). Mekanisme ini dan reaksi ionisasinya dapat dilihat pada Gambar 4 dan 5.

## D. DISOLUSI

Disolusi adalah proses proses dimana terjadi proses melarutnya suatu zat padat. Prosesnya dipengaruhi oleh afinitas antara zat terlarut dengan pelarut. Tujuan yang ingin dicapai dari pengembangan uji disolusi secara in vitro adalah untuk mengamati apakah pelepasan obat dari tablet dapat mendekati 100% (24, 25).

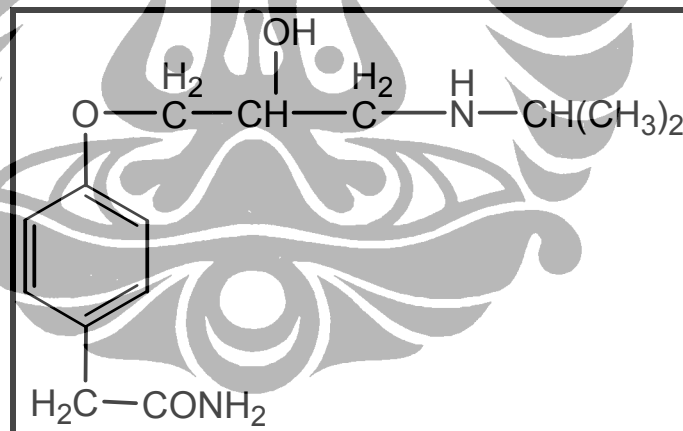
Bentuk sediaan padat setelah diberikan kepada pasien akan mengalami disolusi dalam cairan biologis yang kemudian diikuti oleh absorpsi obat ke dalam sistem sirkulasi. Untuk menentukan laju disolusi obat dari bentuk sediaan padat pada kondisi yang terstandar, perlu dipertimbangkan beberapa proses fisikokimia selain proses yang terlibat dalam disolusi bahan kimia murni. Faktor-faktor yang mempengaruhi karakter disolusi obat antara lain, karakter fisik dari bentuk sediaan, kemampuan sediaan untuk terbasahi (*wettability*), kemampuan penetrasi medium disolusi, proses mengembang (*swelling*), disintegrasi, dan deagregasi sediaan (25).

Tahapan yang terjadi selama proses disolusi antara lain inisiasi mekanik, pembasahan, penetrasi medium ke dalam sediaan, disintegrasi, deagregasi sediaan dan lepasnya granul, disolusi, oklusi beberapa partikel obat. Laju disolusi obat dapat menjadi membatasi laju absorpsi (*rate-limiting step*) sebelum obat berada di sirkulasi darah. Ada dua kemungkinan penyebab *rate-limiting step* ketika sediaan padat masuk ke dalam saluran cerna. Bagi obat-obat yang sangat mudah larut dalam air akan cenderung

terlarut dengan cepat, proses difusi pasif dan atau transport aktif yang akan menjadi *rate-limiting step* untuk absorpsi melalui membran. Sebaliknya, laju absorpsi dari obat-obat yang sangat sukar larut dalam air akan dibatasi oleh laju disolusi obat yang tidak terlarut atau disintegrasi sediaan. Selain dua kondisi tersebut, laju absorpsi juga dapat dihambat oleh kombinasi kedua faktor tersebut (25).

Ada dua tipe alat uji disolusi. Yang pertama adalah yang menggunakan keranjang silindris, sedangkan yang kedua adalah yang menggunakan dayung (26).

#### E. Atenolol



**Gambar 3.** Rumus struktur atenolol (28)

Atenolol atau 2-(p-(2-Hydroxy-3- (isopropilamino) propoxy phenyl) acetamide, dengan rumus molekul  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  umum digunakan dalam terapi pengobatan penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, aritmia, dan angina. Obat ini bekerja dengan mekanisme



penyekat  $\beta$ 1-adrenoreseptor yang selektif bekerja pada reseptor  $\beta$ 1 pada jantung. Waktu paruh eliminasinya dari tubuh sekitar 6 jam, dengan dosis yang lazim diberikan yaitu 25-100 mg perhari (27).

Secara fisik, atenolol berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau, atau hampir tidak berbau. Atenolol agak sukar larut dalam air dan isopropanol, namun larut dalam metanol serta praktis tidak larut dalam eter dan kloroform (28). Panjang gelombang atenolol dalam metanol adalah 275 nm (28), dan dalam larutan asam adalah 274 nm (29).

