

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. GRANUL

Granul merupakan sediaan multiunit berbentuk agglomerat dari partikel kecil serbuk (7). Pemberiaan granul dapat dilakukan dengan memasukkan granul ke dalam kapsul gelatin lunak atau dibuat menjadi tablet yang dapat segera hancur (8). Granul merupakan hasil dari proses granulasi yang bertujuan untuk meningkatkan aliran serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan-bulatan atau agregat-agregat dalam bentuk yang beraturan. Proses granulasi dapat dilakukan dengan metode granulasi kering dan granulasi basah (7).

Prinsip dari granulasi basah adalah membasahi serbuk atau campuran serbuk yang diinginkan dengan pasta pengikat, dan diayak dengan ayakan mesh tertentu untuk mendapatkan ukuran granul yang diinginkan. Tahapan yang berbeda dari metode lainnya adalah bahan yang dibasahi, penggilingan basah, serta pengeringan. Pada metode tersebut granul dibentuk dengan cara mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Metode itu membutuhkan larutan atau suspensi yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan pada campuran serbuk. Pelarut yang ditambahkan tidak boleh berlebihan karena massa yang terbentuk hanya boleh lembap bukan basah seperti pasta. Selanjutnya

proses pengeringan dilakukan untuk mengurangi kelembapan sampai pada tingkat optimum karena proses pengeringan memegang peranan penting dalam granulasi basah. Selama pengeringan, granul perlu sesekali diaduk untuk mencegah terjadinya adhesi dengan wadah pengeringan.

Sifat alir merupakan salah satu karakteristik yang penting dari granul, terutama untuk granul yang akan dicetak menjadi tablet. Sifat alir granul yang baik akan mempermudah proses pencetakan tablet. Salah satu karakteristik granul yang lebih menguntungkan daripada serbuk adalah kestabilan granul terhadap efek dari kelembapan udara, karena luas permukaan granul yang lebih kecil daripada serbuk (10).

Sediaan granul (multiunit) memiliki beberapa keuntungan dan kerugian dibandingkan dengan sediaan tunggal. Keuntungannya antara lain, lebih mudah diperkirakan waktu pengosongannya di lambung, pengosongannya di lambung tidak bergantung adanya makanan di lambung, variasi absorpsinya rendah, dan memiliki risiko yang lebih rendah untuk terjadinya *dose dumping*. Beberapa kerugian sediaan multiunit dibandingkan sediaan tunggal, antara lain proses pembuatannya lebih sulit dan lebih mahal, dan proses pengisian ke kapsul gelatin sulit terutama untuk partikel yang berbeda ukuran. Sediaan multiunit, seperti granul, lebih cocok digunakan sebagai sediaan lepas terkendali dibandingkan sediaan tunggal karena dapat mengurangi variasi absorpsi dan risiko terjadinya *dose dumping* (11).

B. SEDIAAN LEPAS TERKENDALI

Sistem pelepasan obat terkendali adalah sistem penghantaran obat untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang dengan cara melepaskan obat secara kontinyu dalam periode waktu tertentu. Sifat-sifat yang perlu diperhatikan bila suatu obat ingin diformulasikan sebagai sediaan lepas terkendali, yaitu dosis, kecepatan absorpsi dan eliminasi, sifat fisikokimia bahan aktif, prediksi profil dan kecepatan pelepasan sediaan yang diinginkan, jumlah obat yang dibutuhkan, dan strategi pendahuluan untuk bentuk sediaan yang digunakan (9).

Karakteristik obat yang dapat diproduksi sebagai sediaan lepas terkendali adalah sebagai berikut (12).

- 1) Memiliki absorpsi dan ekskresi yang sangat lambat atau sangat cepat, dan tidak memiliki waktu paruh terlalu cepat (kurang dari dua jam)
- 2) Dapat diabsorpsi dengan baik pada jalur gastrointestinal, memiliki kelarutan yang baik, tidak boleh terlalu larut atau terlalu tidak larut
- 3) Memiliki dosis terapi yang relatif kecil atau harus lebih kecil dari 0.5 gram
- 4) Memiliki indeks terapeutik yang lebar antara dosis efektif dan dosis toksik, sehingga obat dapat dikategorikan aman dan tidak menimbulkan *dose dumping*, yaitu lepasnya sejumlah besar obat dalam sediaan secara serentak

- 5) Digunakan lebih baik untuk pengobatan penyakit kronik daripada penyakit akut.

Sistem penghantaran obat terkendali untuk sediaan oral dapat dicapai dengan mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dan memperpanjang waktu tinggal obat di jalur gastrointestinal. Untuk mendapatkan kecepatan pelepasan obat yang diinginkan, modifikasi dapat dilakukan dengan prinsip sebagai berikut, yaitu modifikasi kelarutan obat dengan mengatur penetrasi cairan biologis, dan mengatur kecepatan difusi obat (7).

Berdasarkan mekanisme kendali pelepasan zat aktif maka sistem pelepasan terkendali dapat diklasifikasikan sebagai berikut (13).

1. Sistem pelepasan dengan difusi terkendali

Pada sistem ini kecepatan pelepasan obat melalui membran penghalang inert. Ada dua tipe yang dikenal yaitu:

- a. Sistem depot (reservoir), terdiri dari suatu inti obat dan suatu depot yang dikelilingi oleh membran polimer.
- b. Sistem matriks, terdiri dari obat yang terdispersi homogen dalam matriks. Ada dua jenis matriks yaitu matriks lipofilik (tidak mengembang) dan matriks hidrofilik (mengembang).

2. Sistem pelepasan dengan disolusi terkendali

Sistem ini bekerja dengan mengendalikan laju pelarutan obat. Umumnya hal tersebut dicapai dengan mengurangi laju pelarutan melalui pembentukan garam atau turunannya, menyalut obat dengan bahan yang lambat larut atau memuat bentuk sediaan dengan bahan yang lambat melarut.

3. Sistem pelepasan dengan erosi matriks (*bioerodabel*) dan kombinasi difusi dan erosi.
4. Sistem pelepasan berdasarkan respon terhadap rangsang. Sistem ini dibagi menjadi dua, yaitu:
 - a. Sistem pelepasan terkendali berdasarkan respon terhadap rangsang dari luar. Pada sistem ini laju pelepasan obat dikendalikan oleh pengaruh lingkungan, seperti tekanan osmotik, tekanan uap, gaya mekanik, sifat magnetik, perbedaan medan listrik, pH, ion, enzim, proses hidrasi dan hidrolisis.
 - b. Sistem pelepasan terkendali dengan mekanisme umpan balik. Pada sistem ini pelepasan obat diatur oleh konsentrasi zat-zat biologis tertentu dalam tubuh melalui mekanisme umpan balik. Contoh: pengendalian pelepasan insulin oleh kadar glukosa darah.

Dibandingkan dengan sediaan konvensional, sediaan lepas terkendali memiliki beberapa keuntungan, antara lain mengurangi frekuensi penggunaan obat; meningkatkan kepatuhan pasien dan kenyamanan pasien; menjaga kadar terapeutik obat agar dapat di atas kadar terapeutik minimalnya; mencegah terjadinya hal-hal yang tidak diinginkan, seperti efek toksik, efek samping, yang mungkin terjadi akibat kadar yang terlalu tinggi di dalam tubuh. dan menjaga terjadinya aksi farmakologi yang konstan (14). Beberapa kerugian dari sediaan lepas terkendali, yaitu kemungkinan zat aktif gagal dilepaskan pada kondisi yang tepat sehingga terjadi kelebihan dosis pada waktu yang lama dan dapat menimbulkan efek toksik, penghentian terapi tidak dapat dilakukan, dan harga sediaan yang relatif lebih mahal (9).

C. SISTEM TERTAHAN DI LAMBUNG (*GASTRORETENTIVE*)

Salah satu bentuk sediaan lepas terkendali oral yang memungkinkan obat untuk tinggal lebih lama di saluran gastrointestinal bagian atas adalah sediaan dengan sistem penghantaran obat tertahan di lambung (*Gastroretentive*). Pada sistem penghantaran lepas terkendali tertahan di lambung, zat aktif yang cocok digunakan adalah obat yang memiliki lokasi absorpsi utama di lambung atau usus bagian atas, tidak stabil pada lingkungan usus halus atau kolon, dan memiliki kelarutan yang rendah pada pH yang tinggi (15,16). Bentuk sediaan tertahan di lambung dapat mengatur

pelepasan obat yang memiliki indeks terapeutik yang sempit, dan absorpsi yang baik di lambung.

Secara umum, sistem penghantaran obat tertahan di lambung terdiri dari sistem mengembang (*swelling system*), sistem bioadhesif (*bioadhesive system*), dan sistem mengapung (*floating system*).

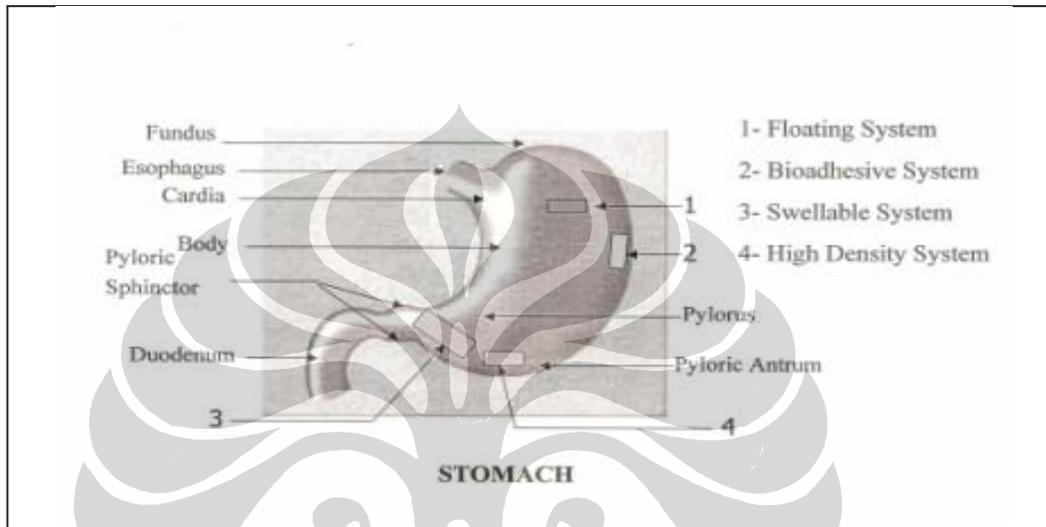
1. Sistem mengembang (*Swelling system*) (17,18)

Pada sistem mengembang obat dipertahankan berada di lambung dengan cara meningkatkan ukuran sediaan lebih besar dari pilorus, sehingga obat dapat bertahan lebih lama di lambung. Pada sistem mengembang sediaan akan mengembang setelah berada dalam lambung dalam waktu cepat dan sediaan tidak terbawa bersama gerakan lambung melewati pylorus. Sediaan ini membutuhkan polimer yang akan mengembang dalam waktu tertentu ketika kontak dengan cairan lambung, kemudian selanjutnya akan tererosi menjadi ukuran yang lebih kecil. Contoh polimer yang dapat digunakan adalah senyawa selulosa, poliakrilat, poliamida, poliuretan (17,19).

2. Sistem bioadhesif (*bioadhesive system*) (17,18)

Pada sistem bioadhesif sediaan akan teradhesi pada segmen tertentu pada saluran cerna. Sediaan akan tinggal dalam waktu yang lebih lama sampai proses adhesi berakhir selama beberapa jam (lebih dari 7-8 jam) berada pada segmen saluran cerna. Sistem bio/mukoadhesif merupakan

suatu sistem yang menyebabkan sediaan dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau mucin. Daya lekat epitel dari musin diperoleh dengan menggunakan polimer bio/mukoadhesif. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung akan meningkatkan waktu tinggal di tempat aksi.



Gambar 1. Fisiologi Lambung dan Sistem Penghantaran Tertahan di Lambung (20)

D. SISTEM MENGAPUNG

Sistem mengapung atau *Floating Drug Delivery System* (FDDS) merupakan sistem penghantaran obat melalui pendekatan sistem penghantaran obat tertahan di lambung atau *Gastro Retentive Drug Delivery System*. Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas rendah atau biasanya disebut *Hydrodynamically Balanced System* (HBS). HBS memiliki densitas bulk yang lebih rendah dari cairan lambung sehingga sediaan akan

mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat akan dilepaskan secara kontinyu.

Sistem mengapung dapat diformulasi dengan menggunakan matriks hidrofilik karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriksnya mengembang dan menjadi gel penghalang di permukaan luar. Keadaan ini berlangsung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung (7).

Sediaan dapat digolongkan sebagai sediaan sistem mengapung karena memiliki densitas bulk yang lebih rendah daripada densitas bulk cairan lambung, sehingga sediaan dapat mengapung dan tertahan di lambung tidak mengikuti laju pengosongan lambung. Penghantaran obat dengan sistem mengapung diklasifikasikan berdasarkan jenis formulasinya, yaitu (2,18):

1) Sistem *effervescent*

Pada sistem *effervescent* digunakan dua jenis pembawa, yaitu bahan pembentuk gel, yaitu polimer yang dapat mengembang atau golongan polisakarida; dan bahan pembentuk gas, yaitu sodium bikarbonat, asam tartrat, dan asam sitrat. Ketika obat kontak dengan asam lambung, asam lambung akan menembus polimer dan masuk ke dalam obat dan terjadi reaksi yang menghasilkan gas CO₂. Gas CO₂ ini tidak dapat keluar karena tertahan oleh lapisan gel polimer hidrokoloid, sehingga menyebabkan

sediaan dapat mengapung dan tertahan di lambung. Lapisan gel polimer memegang peranan penting dalam mempertahankan keterapungan untuk melepaskan obat secara terkendali. Jumlah dan jenis bahan pembentuk gas memiliki efek yang besar terhadap ukuran partikel, kemampuan mengapung, struktur pori, morfologi, kecepatan pelepasan, dan kekuatan sediaan tersebut.

2) Sistem *noneffervescent*

Pada sistem *noneffervescent* hanya digunakan bahan pembentuk gel yang memiliki daya pengembangan tinggi, seperti polimer pembentuk matriks (polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistiren). Formulasinya merupakan campuran antara obat dengan bahan pembentuk gel hidrokolid. Ketika kontak dengan cairan lambung, sediaan akan mengembang dan memiliki bulk density kurang dari satu. Udara akan terperangkap didalam matriks sehingga sediaan dapat mengapung. Bahan pembentuk gel memiliki struktur yang bertindak sebagai *reservoir* dan membuat pelepasan obat menjadi terkendali.

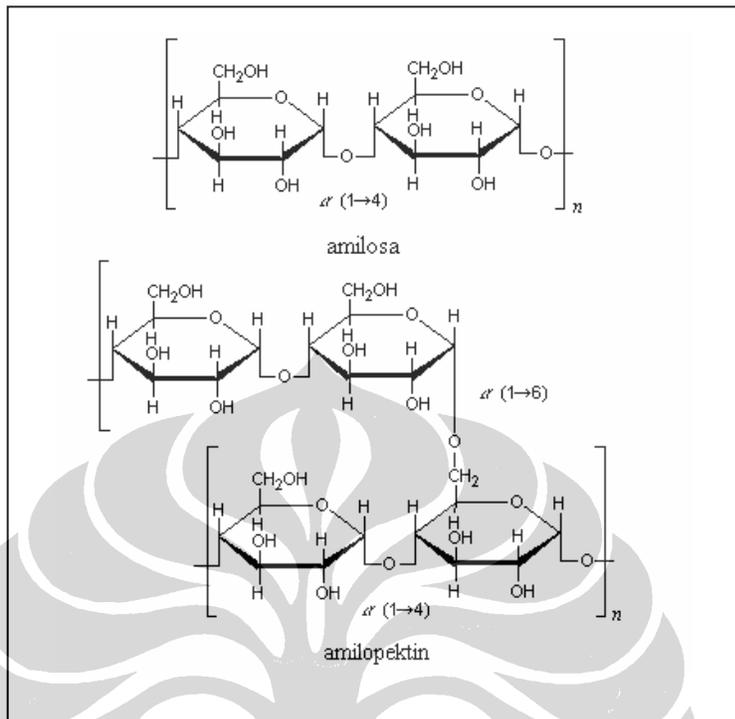
E. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG PROPIONAT

Pragelatinisasi pati singkong propionat dapat dihasilkan dari reaksi esterifikasi antara pragelatinisasi pati singkong dengan asam propionat, melalui substitusi gugus OH pada pati. Pragelatinisasi pati singkong adalah

pati singkong yang mengalami modifikasi secara fisika melalui proses gelatinasi, untuk memperbaiki laju alir dan kompresibilitasnya (21). Proses gelatinasi merupakan perubahan struktur yang terjadi pada granul pati, yang menyebabkan granul pecah pada suhu gelatinasinya, dan bersifat irreversibel. Terjadinya gelatinasi ditandai dengan hilangnya sifat *birefringence*, yaitu kemampuan granul untuk memantulkan cahaya terpolarisasi; peningkatan kejernihan, dan viskositas (5). Proses gelatinasi harus terjadi pada suhu gelatinasinya. Proses gelatinasi yang tidak terjadi pada suhu gelatinasi akan menyebabkan perubahan struktur yang terjadi hanya bersifat sementara dan akan kembali seperti semula atau bersifat reversible (22).

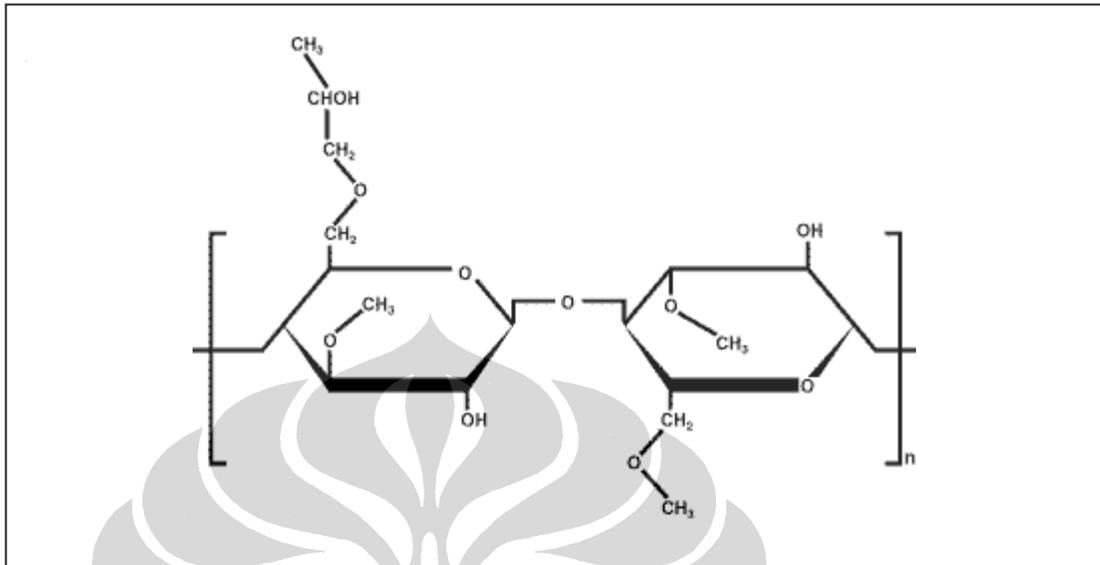
Pati singkong berasal dari akar tanaman singkong atau *Manihot utilissima*, dalam famili Euphorbiaceae. Pati singkong diperoleh dari penggilingan umbi singkong yang telah dilakukan pemisahan ampas dengan konsentrat, lalu dilakukan pengendapan dan pengeringan (3).

Pati merupakan polimer yang terdiri dari amilosa dan amilopektin (5). Amilosa merupakan polimer lurus unit anhidroglukosa yang berikatan pada α -D-(1 \rightarrow 4) ikatan glikosida. Molekulnya mengandung 200 sampai 2000 unit anhidroglukosa. Amilopektin merupakan molekul polisakarida dengan rantai bercabang, dengan unit anhidroglukosa yang berikatan pada α -D-(1 \rightarrow 4) ikatan glikosida, dan memiliki cabang pada C posisi 6 dengan ikatan α -D-(1 \rightarrow 6) ikatan glikosida. Setiap cabang mengandung 20 sampai 30 unit anhidroglukosa.



Gambar 2. Struktur amilosa dan amilopektin (23).

F. HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC)

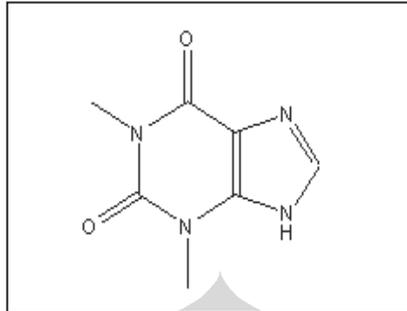


Gambar 2. Struktur Hidroksipropil metilselulosa (24)

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan derivat selulosa yang bersifat nonionik, berbentuk serbuk berwarna putih, dan dapat mengembang di dalam air membentuk koloid yang kental (25). Kelarutan HPMC tidak tergantung dari pH larutan (26). HPMC sukar larut dalam air dingin, tidak larut dalam air panas, larut dalam pelarut polar, dan tidak larut dalam alkohol anhidrat dan eter (25).

Dalam farmasetika, HPMC dapat digunakan sebagai penyalut film, pengikat, pengemulsi, pengsuspendi, penstabil, dan sebagai pembawa obat (25). Hidroksipropil metilselulosa merupakan matriks hidrofilik yang sering digunakan sebagai pembawa obat. Secara spesifik, laju hidrasi meningkat dengan meningkatnya kandungan hidroksipropil (26).

G. TEOFILIN



Gambar 3. Struktur teofilin (27).

Teofilin berbentuk serbuk kristal tidak berwarna yang rasanya pahit. Teofilin dapat larut dalam 1:120 air suhu 24°C, dalam 1:80 alkohol suhu 25°C, dan dalam 1:200 kloroform. Teofilin sangat sedikit larut dalam eter, dan sukar larut dalam medium asam (28).

Teofilin merupakan obat derivat xanthin yang dapat menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang sistem saraf pusat, otot jantung, dan meningkatkan diuresis. Indikasi teofilin adalah untuk asma, penyakit sistem kardiovaskular, bronkopneumonia, dan bronchitis. Teofilin akan cepat diabsorpsi setelah pemberian oral, rektal, maupun parenteral. Sediaan bentuk cair atau tablet tidak bersalut akan diabsorpsi secara cepat dan lengkap. Absorpsi pun juga berlangsung lengkap untuk sediaan lepas lambat, tetapi dengan kecepatan yang lebih lambat. Dalam keadaan kosong di lambung, teofilin akan menghasilkan kadar puncak plasma dalam waktu dua jam. Pada umumnya adanya makanan dalam

lambung akan memperlambat kecepatan absorpsi teofilin, tetapi tidak mempengaruhi derajat absorpsinya (29).

Dosis oral teofilin dalam satu hari adalah antara 100 sampai 300 mg dan memiliki waktu paruh 4,5 jam, yang pada tablet konvensional biasanya digunakan tiga sampai empat kali (6,28). Konsentrasi plasma terapeutik teofilin antara 5 sampai 20 $\mu\text{g/ml}$, dan akan memberikan efek toksik pada kadar di atas 20 $\mu\text{g/ml}$.

H. EVALUASI SEDIAAN

Evaluasi sediaan dilakukan untuk mengetahui karakteristik sediaan sehingga dapat diketahui kualitas sediaan dan kemampuan sediaan untuk bertahan pada lambung. Evaluasi yang dilakukan pada sediaan meliputi pengujian distribusi ukuran partikel, laju alir, uji keterapungan, uji daya mengembang, penentuan kandungan obat, dan uji pelepasan obat secara in vitro (uji disolusi).

1. Distribusi ukuran partikel (9)

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui distribusi ukuran granul yang dihasilkan dari proses granulasi. Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan mengayak granul dengan ayakan ukuran tertentu.

2. Laju alir (9,30)

Evaluasi laju alir dilakukan untuk mengetahui sifat aliran granul, terutama untuk granul yang akan dimasukkan ke dalam kapsul atau dicetak menjadi tablet. Laju alir granul ditentukan dengan menggunakan alat *flowmeter*.

3. Uji Kandungan obat

Uji kandungan obat dilakukan untuk mengetahui kadar obat yang terkandung dalam suatu sediaan. Hal ini dilakukan untuk menjamin bahwa kandungan obat yang terdapat dalam sediaan sesuai dengan dosis yang ditentukan agar dapat memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

Penetapan kadar granul dilakukan dengan menghancurkan granul menjadi serbuk kembali, kemudian dilarutkan dalam HCl 0,1 N dan kadarnya ditentukan dengan melihat serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis.

4. Uji keterapungan (31)

Uji keterapungan dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan sediaan untuk mulai mengapung dan lamanya sediaan mengapung dalam medium HCl 0,1 N. Semakin lama sediaan mengapung, maka semakin lama sediaan tersebut dapat bertahan di lambung.

5. Uji daya mengembang

Uji daya mengembang dilakukan untuk mengetahui kekuatan mengembang sediaan dengan polimer tertentu. Pada sediaan mengapung, uji ini dilakukan untuk mengetahui kekuatan mengembang polimer dalam medium asam sehingga dapat membentuk lapisan gel yang akan memerangkap gas CO₂ yang terbentuk.

6. Uji disolusi (32)

Disolusi adalah suatu proses melarutnya bahan padat. Laju disolusi didefinisikan sebagai jumlah bahan aktif dari suatu sediaan padat yang melarut per satuan waktu dalam kondisi temperatur dan suhu yang telah distandardisasi (32). Uji disolusi in vitro dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah obat yang terlarut dalam medium sehingga dapat menggambarkan profil pelepasan obat di dalam tubuh. Beberapa faktor yang mempengaruhi laju pelepasan obat, antara lain (33):

- a. Kelarutan obat yang dipengaruhi oleh struktur, berat molekul, dan pKa
- b. Karakteristik polimer, seperti hidrofilisitas/lipofilisitas, berat molekul, dan tortuoisitas
- c. Perbandingan antara polimer dan obat dalam sediaan

Hasil dari uji disolusi yang diperoleh kemudian dapat digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat sediaan dengan cara memasukkan data hasil disolusi tersebut ke dalam persamaan kinetika, seperti orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas (26).

Tabel 1 . Model kinetika pelepasan obat

MODEL	PERSAMAAN
Orde Nol	$Q_t/Q_o = k_o \cdot t$
Orde Satu	$\ln Q_t/Q_o = k_1 \cdot t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = k_H \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t /Q_o = k \cdot t^n$

Keterangan: Q_t/Q_o = fraksi obat yang dilepas pada waktu tertentu

$K_o, K_1, K_H,$ dan K = konstanta pelepasan obat

n = eksponen difusi Peppas