

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Peptikum (*Peptic Ulcer*)

Ulkus peptikum merupakan daerah ekskoriasi mukosa yang disebabkan kerja pencernaan getah lambung. Penyebab ulkus peptikum yang biasa adalah terlalu banyak sekret getah lambung dalam hubungannya dengan derajat perlindungan yang diberikan oleh lapisan mukus lambung dan duodenum serta netralisasi asam lambung oleh getah duodenum. Diingatkan bahwa semua daerah yang dalam keadaan normal terpapar getah lambung disuplai banyak kelenjar mukosa, mulai dengan kelenjar mukosa komposita pada bagian bawah esofagus, kemudian lambung, sel leher mukosa glandula gastrika, glandula pilorika dalam yang terutama menyekresi mucus, akhirnya kelenjar Brunner pada duodenum atas yang menyekresi mukus yang sangat alkali (Guyton, 1990).

Selain dari perlindungan mukus dari mukosa, duodenum juga dilindungi oleh sekresi usus halus yang alkali, yang mengandung banyak natrium bikarbonat yang menetralkan asam hidroklorida getah lambung, jadi menonaktifkan pepsin sehingga mencegah pencernaan mukosa. Dua mekanisme tambahan yang menjamin netralisasi getah lambung (Guyton, 1990) adalah:

1. Bila asam yang berlebihan masuk duodenum ia secara refleks menghambat sekresi dan peristaltik lambung, karena itu mengurangi kecepatan pengosongan lambung. Hal ini memungkinkan sekret pankreas mempunyai waktu yang lebih lama untuk masuk ke duodenum dan menetralkan asam yang sudah ada. Setelah netralisasi berlangsung, refleks menghilang dan isi lambung dikeluarkan lagi.

2. Adanya asam dalam usus halus mengeluarkan sekretin dari mukosa usus halus, kemudian sekretin melalui darah menuju ke pancreas untuk merangsang sekresi cepat getah pankreas mengandung natrium bikorbat konsentrasi tinggi, jadi membuat lebih banyak natrium bikarbonat tersedia untuk menetralkan asam.

2.2 Gastroretentive Drug Delivery Sistem

Sistem penghantaran obat tinggal di lambung (GDDS) adalah salah satu cara untuk memperpanjang waktu tinggal sediaan di dalam lambung, dengan maksud untuk pemberiaan obat lokal pada saluran cerna bagian atas ataupun untuk efek sistemik (Nayak, et al., 2010). Keuntungan dari penggunaan sistem penghantaran obat tinggal di lambung adalah untuk menurunkan perubahan pelepasan obat, pengobatan lokal dan aksi lokal, dan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang absorpsinya terbatas di dalam saluran cerna. Adapun metode untuk membuat sediaan tinggal di lambung adalah:

- Penambahan bahan yang memperlambat pelepasan, seperti makanan, atau obat, sebagai contoh propanthilen.
- Penggunaan bahan yang berat jenisnya tinggi: bahan dengan berat jenis tinggi ($>2.5\text{g/cm}^3$) akan mempunyai waktu tinggal yang lama di saluran cerna. Hal ini dapat dicapai dengan penambahan bahan seperti barium sulfat.
- Pengubahan ukuran/bentuk sistem penghantaran dengan menggunakan lapisan polimer, balon hidrogel yang mengembang, atau polimer yang mempunyai ukuran besar untuk melewati sphingter pylorus.
- Sistem bioadesi. Sistem ini mempunyai daya lengket terhadap mukosa.
- Penggunaan bentuk sediaan *floating* (mengapung). Sistem ini melawan waktu

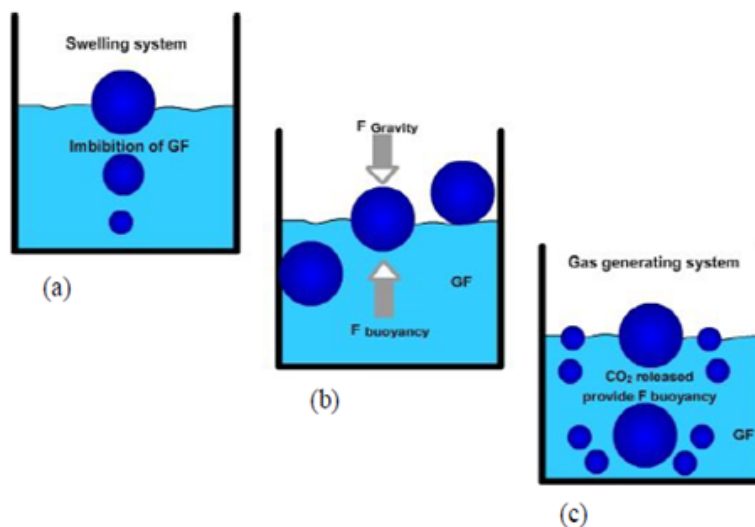
pengosongan lambung. Sistem ini tidak dipengaruhi waktu pengosongan lambung dan mempunyai pengaruh gravitasi yang kecil dibandingkan bahan lain yang terdapat di lambung (Aulton, 2008).

2.3 Sistem *Floating*

Sistem *floating* atau *Hydrodynamically controlled sistem* adalah sistem yang memiliki berat jenis rendah yang mempunyai kemampuan untuk mengapung (*floating*) diatas isi lambung dan kemampuan di dalam lambung tanpa dipengaruhi laju pengosongan lambung pada suatu periode waktu yang lama. Ketika sistem ini mengapung pada komposisi lambung, obat dilepas secara perlahan pada laju yang diinginkan. Setelah melepaskan obat, sisa dari sediaan akan dikeluarkan dari lambung (Arora, et al., 2005).

2.3.1 Pembagian sistem *floating*

Sistem penghantaran *floating* dibagi berdasarkan pada variable formulasinya: effervescent dan sistem non-effervescent.



Gambar 2.1. Mekanisme sistem *floating*

2.3.1.1 Bentuk sediaan *floating effervescent*

Ada beberapa jenis matriks yang dipakai untuk membantu pembuatan sediaan *floating* yaitu polimer yang dapat mengembang seperti metil selulosa dan kitosan dan berbagai bahan effervescent, sebagai contoh natrium bikarbonat, asam tartrat, dan asam sitrat. Sistem ini diformulasi dimana ketika sediaan kontak dengan asam lambung, akan dilepaskan gas CO₂ dan gas terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang sehingga sediaan akan mempunyai kemampuan untuk mengapung.

2.3.1.2 Bentuk sediaan *floating non-effervescent*

Bentuk sediaan *floating non-effervescent* menggunakan bentuk gel atau jenis hidrokoloid selulosa yang dapat mengembang, polisakarida, dan polimer bentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistiren. Metode formulasi mencakup pendekatan sederhana dengan cara mencampur obat dengan pembentuk gel-hidrokoloid. Setelah pemberian oral sediaan akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung dan membentuk massa dengan berat jenis <1. Udara yang terjebak di dalam matriks yang mengembang membuat sediaan akan mengapung (Arora, et al., 2005).

2.3.2 Keuntungan FDSS

Keuntungan FDSS adalah sebagai berikut:

1. Sistem *floating* sangat menguntungkan untuk obat yang dimaksudkan untuk aksi lokal seperti lambung. Contoh: antasida
2. Obat-obat yang bersifat asam seperti aspirin dapat menyebabkan iritasi pada dinding lambung ketika berkontak dengan lambung. Oleh karena itu FDSS dapat digunakan untuk penghantaran aspirin ataupun obat-obat yang serupa.

3. Sistem *floating* sangat menguntungkan untuk obat-obat yang diabsorpsi di saluran cerna. Contoh: Garam Fero, antasida
4. Penghantaran obat yang diperpanjang seperti sediaan *floating*, tablet atau kapsul, akan terdisolusi di dalam cairan lambung. Sediaan *floating* terlarut pada cairan lambung akan segera diabsorpsi di usus halus setelah waktu pengosongan lambung.
5. Semua obat akan diabsorpsi secara sempurna dari bentuk sediaan *floating* walaupun dalam larutan dengan pH alkali di saluran pencernaan.

2.3.3 Kerugian FDDS

Adapun kerugian dari sistem FDDS adalah:

1. Sistem *floating* tidak cocok untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan dan stabilitas yang rendah di saluran pencernaan.
2. Sistem ini membutuhkan cairan lambung yang banyak untuk menjaga sediaan tetap mengapung.
3. Obat-obat yang secara cepat dieliminasi dari tubuh seperti obat-obat yang mengalami first pass metabolisme tidak cocok menjadi kandidat obat ini (Gopalakrishnan dan Chenthilnathan, 2011).

2.4 Sistem *Mucoadhesive*

2.4.1 Pengertian *bioadhesive*

Isitilah *bioadhesive* digunakan untuk menjelaskan ikatan antara dua permukaan biologi atau ikatan antara permukaan biologi dengan permukaan bahan sintesis. Pada sistem penghantaran obat dengan *bioadhesive* ini digunakan untuk menjelaskan ikatan antara polimer, baik polimer sintesis maupun polimer alam, dengan jaringan (seperti mukosa saluran cerna). Meskipun target

penghantaran obat sistem *bioadhesive* adalah jaringan sel halus (seperti sel epitel), pada kenyataannya ikatan mungkin terjadi dengan lapisan sel, lapisan mukus, ataupun kombinasi dari keduanya. Ikatan antara mukus dengan polimer, disebut juga dengan *mucoadhesive* yang digunakan sebagai sinonim *bioadhesive*. Pada umumnya, *bioadhesive* adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan ikatan dari sistem biologis atau derivat substansi biologis, dan *mucoadhesive* hanya digunakan untuk menggambarkan ikatan yang mencakup mukus dan permukaan mukosa (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

2.4.2 Mekanisme *bioadhesive*

Untuk membuat sistem penghantaran obat sistem *bioadhesive*, ini sangat penting untuk menggambarkan dan mengetahui gaya yang berperan penting dalam pembentukan bentuk ikatan adhesif. Banyak penelitian yang fokus untuk menganalisis interaksi *bioadhesive* dengan polimer hidrogel dan jaringan halus. Adapun proses yang mencakup pembentukan ikatan *bioadhesive* telah digambarkan dalam tiga langkah yaitu: (a) pembasahan dan pengembangan polimer untuk memulai kontak dengan jaringan biologis, (b) Interpenetrasi rantai polimer *bioadhesive* dan penggabungan rantai polimer dan rantai mukus, (c) pembentukan ikatan kimia yang lemah pada penggabungan rantai polimer dan mukus (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

a. Ikatan kimia

Tipe ikatan kimia mencakup ikatan yang kuat yaitu ikatan primer seperti ikatan kovalen), dan juga ikatan kimia yang lemah seperti ikatan sekunder seperti ikatan ion, interaksi van der Waals, dan ikatan hydrogen. Seperti yang

digambarkan pada buku ini, kedua jenis interaksi tersebut telah dimanfaatkan untuk membuat sediaan sistem *bioadhesive* (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

Meskipun sistem ini didesain untuk membentuk ikatan kovalen dengan protein pada permukaan sel akan menghasilkan beberapa keuntungan, namun ada tiga faktor yang membatasi kegunaan dari ikatan yang permanen. Pertama, lapisan mukus mungkin menghambat secara langsung kontak antara polimer dengan jaringan. Kedua, ikatan kimia yang permanen dengan epitel mungkin tidak akan menghasilkan yang dapat bertahan lama karena pada umumnya sel epitel diregenerasi setiap 3 sampai 4 hari. Ketiga, biokompatibilitas dari ikatan yang dapat menghasilkan masalah signifikan (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

Untuk alasan itu, maka banyak penelitian yang difokuskan pada pembuatan hidrogel, sistem *mucoadhesive* yang memiliki ikatan kimia yang lain seperti interaksi van der Waals atau ikatan hydrogen. Selanjutnya, polimer yang memiliki berat molekul besar dan dengan konsentrasi reaktif yang tinggi, yaitu gugus polar (seperti $-COOH$ dan $-OH$) yang berperan dalam pembuatan ikatan *mucoadhesive* (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

b. Ikatan mekanis atau fisika

Ikatan mekanis dapat terjadi seperti interaksi fisika antara permukaan yang sama untuk menggabungkan dua bentuk susunan. Secara makroskopik, ikatan ini dapat dilihat penggabungan fisik dari rantai mukus dengan rantai polimer yang fleksibel dan/atau interpenetrasi dari rantai mukus kedalam pori dari substrat polimer. Laju penetrasi rantai polimer kedalam lapisan mukus tergantung pada fleksibilitas rantai dan koefisien difusi masing masing. Kekuatan dari ikatan adhesive secara langsung tergantung dari penetrasi rantai polimer. Faktor lain

yang mempengaruhi kekuatan ikatan mencakup keberadaan air, waktu kontak antar material, dan panjang dan fleksibilitas rantai polimer (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

2.4.3 Teori *bioadhesive*

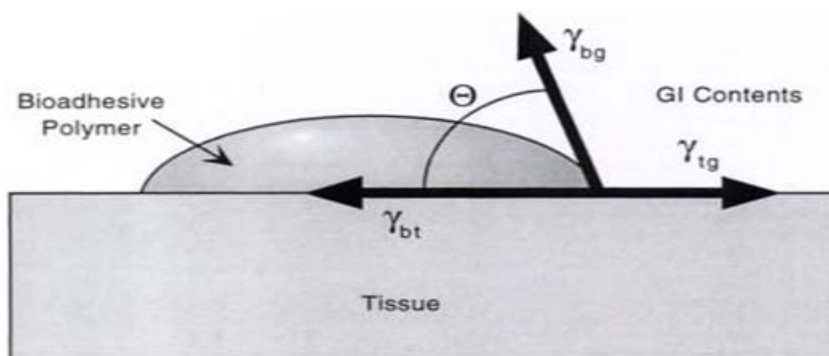
A. Teori elektronik

Hipotesis dari teori elektronik didasarkan pada asumsi bahwa material *bioadhesive* dan material target biologis mempunyai struktur elektorn yang berbeda. Pada asumsi ini, ketika dua material kontak satu sama lain, akan terjadi perpindahan electron untuk menghasilkan bentuk yang stabil, yang menyebabkan pembentukan dua lapisan pada muatan electron yaitu pada material *bioadhesive* – permukaan material biologis (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

B. Teori adsorpsi

Teori adsorpsi menyatakan ikatan *bioadhesive* dibentuk antara suatu substrat *bioadhesive* dan jaringan atau mukosa melalui interaksi van der Waals, ikatan hydrogen, dan gaya yang berkaitan. Meskipun gaya yang dihasilkan lemah, namun jumlah dari interaksi dapat menghasilkan adhesive yang kuat (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

C. Teori pembasahan

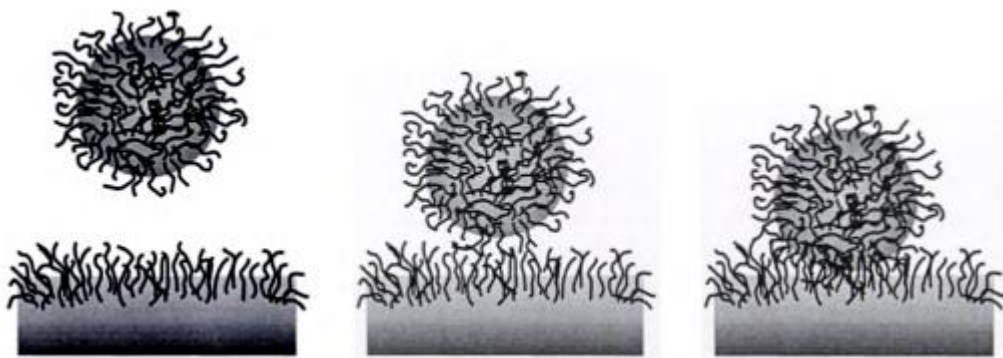


Gambar 2.2. Skematik tegangan permukaan antara material polimer *bioadhesive* dan mukosa saluran cerna

Kemampuan dari *bioadhesive* atau mukus untuk menyebar dan membentuk kontak yang mandalam dengan substrat yang cocok adalah salah satu faktor yang penting pada pembentukan ikatan. Teori pembasahan, ditemukan pada umumnya pada adhesive cairan, menggunakan tegangan antar permukaan untuk memperhitungan penyebaran dan sifat adhesifnya (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

D. Teori difusi

Konsep dari interpenetrasi dan penggabungan rantai polimer *bioadhesive* dengan rantai polimer mukus menghasilkan ikatan adhesive yang semipermanen yang disebut dengan teori difusi. Teori ini menganggap ikatan akan semakin kuat dengan meningkatnya tingkat penetrasi dari rantai polimer kedalam lapisan mukus. Penetrasi dari rantai polimer kedalam lapisan mukus, tergantung dari gradien konsentrasi dan koefisien difusi.



Gambar 2.3: Ikatan mekanis melalui interpenetrasi rantai polimer *bioadhesive* dan rantai polimer mukus

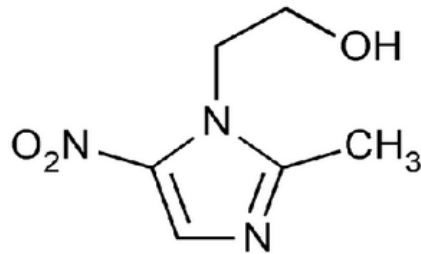
E. Teori fraktur

Barangkali teori yang paling banyak diaplikasikan pada pemahaman tentang *bioadhesive* melalui pengukuran secara mekanis adalah teori fraktur. Teori ini menganalisis gaya yang dibutuhkan untuk memisahkan dua permukaan setelah terjadi adhesive (Chickering dan Mathiowitz, 1999).

2.5 Metronidazol

2.5.1 Sifat fisika kimia metronidazol

Struktur metronidazol dapat dilihat pada gambar 2.1 dibawah ini:



Gambar 2.4. Struktur kimia metronidazol

Rumus kimia metronidazol adalah $C_6H_9N_3O_3$ dengan nama kimia 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol, mempunyai berat molekul 171,16. Metronidazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_9N_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemberiannya antara lain: hablur atau serbuk hablur; putih hingga kuning pucat; tidak berbau; stabil di udara, tetapi lebih gelap bila terpapar oleh cahaya. Sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform (Ditjen POM, 1995).

2.5.2 Farmakologi

Metronidazol memperlihatkan daya amubisid langsung. Pada biakan *E. histolytica* dengan kadar metronidazol 1 - 2 $\mu\text{g/mL}$, semua parasit musnah dalam 24 jam. Sampai saat ini belum ditemukan amuba yang resisten terhadap metronidazol. Metronidazol juga memperlihatkan daya trikomonoiasid langsung. Pada biakan *Trichomonas vaginalis*, kadar metronidazol 2,5 $\mu\text{g/mL}$ dapat mengancurkan 99% parasit dalam waktu 24 jam. Trofozit *Giardia lamblia* juga dipengaruhi langsung pada kadar antara 1 - 50 $\mu\text{g/mL}$. Namun, saat ini telah dilaporkan bahwa *Trichomonas vaginalis* dan *Giardia lamblia* secara klinis resisten terhadap metronidazol (Syarif dan Elysabeth, 2011).

2.5.3 Farmakokinetik

Metronidazol diserap dengan baik setelah pemberian oral dan dianjurkan sebagai obat penyeling atau pengganti pada penyakit intestinal yang ringan dan berat, serta yang tanpa gejala. Satu jam setelah pemberian dosis tunggal 500 mg per oral diperoleh kadar plasma kira-kira 10 µg/mL. umumnya untuk kebanyakan protozoa dan bakteri yang sensitif, rata rata diperlukan kadar tidak lebih dari 8 µg/mL (Syarif dan Elysabeth, 2013; Foye, 1996)

Waktu paruhnya berkisar antara 8-10 jam. Pada beberapa kasus terjadi kegagalan karena rendahnya kadar sistemik. Ini mungkin disebabkan oleh absorpsi yang buruk atau metabolisme terlalu cepat. Obat ini diekskresi melalui urin dalam bentuk asal dan bentuk metabolit hasil oksidasi dan glukuronidasi. *Metronidazol* juga diekskresi melalui air liur, air susu, cairan vagina, dan cairan seminal dalam kadar yang rendah (Syarif dan Elysabeth, 2013).

2.5.4 Efek Samping

Efek samping nampaknya banyak dan terutama menyangkut saluran lambung-usus, persendian, dan saraf rasa. Adapaun efek samping tersebut adalah mual, muntah, gangguan pengecap, lidah kasar, gangguan saluran cerna, ruam, urtikaria dan angiodem; kadang kadang timbul rasa lesu, mengantuk pusing, ataksia, urin bewarna gelap dan anafilaksis. Neuritis perifer pada penggunaan jangka panjang, serangan epilepsy transein, leukopenia (Foye, 1996; Sukandar, dkk., 2008).

2.6 Alginat

Alginat adalah polimer yang melimpah di alam dan banyak terdapat pada ganggang cokelat (*Phaeophyceae*) dan sebagai kapsul polisakarida pada bakteri.

Alginat adalah kopolimer yang tersusun dari α -L-Guluronat dan β -D-Mannuronat. Alginat komersil umumnya diproduksi dari *Laminaria hyperborean*, *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria japonica*, *Edonia maxima*, *Lessonia nigrescens*, *Durvillea Antarctica*, dan *Sargassum sp* (Draget, et al., 2005).

Berikut ini adalah tabel perbandingan asam uronat dari berbagai spesies alga, yaitu:

Tabel 2.1. Menunjukkan perbandingan asam uronat dalam berbagai sepsies alga yang ditentukan dengan spektroskopi NMR high-field.

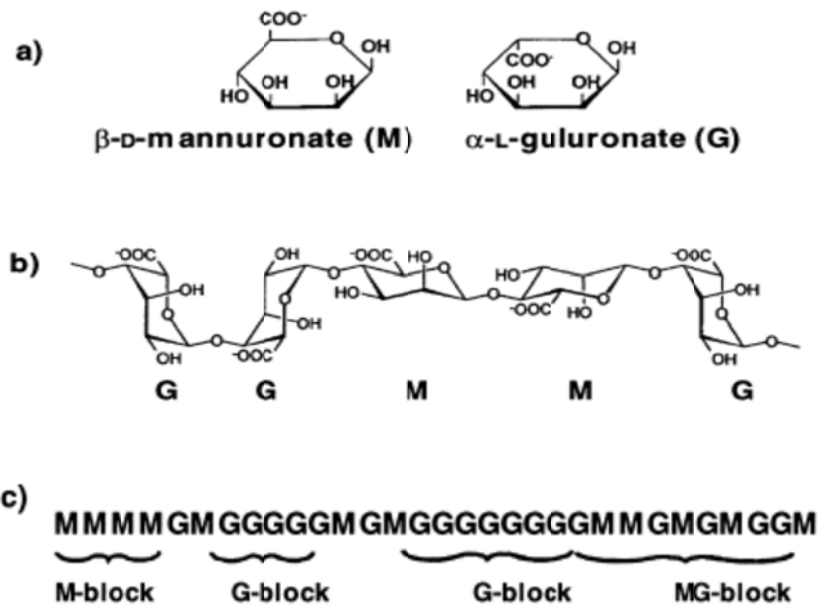
Jenis	F _G	F _M	F _{GG}	F _{MM}	F _{GM, MG}
<i>Laminaria japonica</i>	0,35	0,65	0,18	0,48	0,17
<i>Laminaria digitata</i>	0,41	0,59	0,25	0,43	0,16
<i>Laminaria hyperborea, blade</i>	0,55	0,45	0,38	0,28	0,17
<i>Laminaria hyperborea, stipe</i>	0,68	0,32	0,56	0,20	0,12
<i>Laminaria hyperborean, outer cortex</i>	0,75	0,25	0,66	0,16	0,09
<i>Lessonia nigerescens</i>	0,38	0,62	0,19	0,43	0,19
<i>Ecklonia maxima</i>	0,45	0,55	0,22	0,32	0,32
<i>Macrocystis pyrifera</i>	0,39	0,61	0,16	0,38	0,23
<i>Durviella antarctia</i>	0,29	0,71	0,15	0,57	0,14
<i>Ascophyllum nodosum, fruiting body</i>	0,10	0,90	0,04	0,84	0,06
<i>Ascophyllum nodosum, old tissue</i>	0,36	,64	0,16	0,44	0,20

Perbandingan yang bervariasi dari asam uronat menyebabkan perbedaan sifat produk yang dihasilkan. Alginat yang mengandung asam guluronat yang tinggi akan cenderung mempunyai struktur yang kaku (rigid) serta mempunyai

porositas yang besar, sedangkan yang mengandung asam manuronat yang tinggi mempunyai struktur yang tidak kaku atau lebih fleksibel (Draget, et al., 2005).

2.6.1 Struktur kimia

Alginat termasuk dalam copolimer yang tidak bercabang, alginat tersusun dari (1→4) β-D-asam manuronat (M) dan α-L-asam guluronat (G). Melalui hidrolisis parsial dengan asam klorida, alginat dapat dibagi menjadi tiga fraksi. Dua dari fraksinya adalah berupa homopolimer yang terdiri dari molekul Asam Guluronat (G) dan asam Mannuronat (M), dan fraksi ketiga terdiri dari gabungan asam manuronat dan asam glukoronat dengan jumlah yang sama. Dari sini dapat disimpulkan bahwa alginat terdiri dari homopolimer M dan G serta bagian MG yang mempunyai gugus sama (Draget, et al., 2005).



Gambar 2.5: Struktur kimia alginat (a. monomer alginat, b. konformasi Alginat, c. distribusi monomer)

2.6.2 Sifat alginat

Kelarutan alginat dalam air ditentukan oleh tiga parameter, yaitu:

- pH pelarut merupakan parameter penting karena akan menentukan adanya muatan elektrostatis pada residu asam uronat
- Kekuatan ionik total zat terlarut juga memainkan peranan penting (efek *salting-out* kation-kation non-gelling), dan
- Kandungan dari ion-ion pembentuk gel dalam pelarut membatasi kelarutan (Draget, et al., 2005).

Alginat secara luas digunakan pada pembuatan produk makanan dan sediaan farmasi oral maupun topikal. Alginat dipilih karena sifatnya yang nontoksik dan juga tidak mengiritasi. Pada pembuatan tablet dan kapsul, alginat digunakan sebagai pengikat dan bahan desintegran pada konsentrasi 1-5% w/w. Alginat juga banyak digunakan sebagai bahan pengental dan suspending agent pada pembuatan pasta, krim, dan gel; dan juga sebagai stabilizing pada pembuatan emulsi minyak dalam air (Rowe, et al., 2009).

2.7 Kitosan

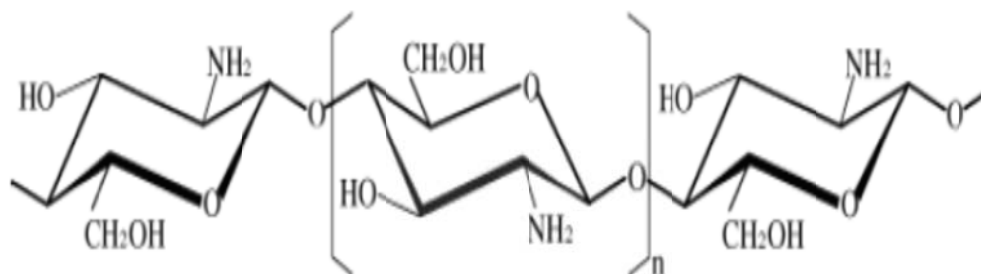
Kitin adalah salah satu polisakarida yang melimpah terdapat di alam. Kitosan adalah polisakarida alam yang diperoleh melalui deasetilasi kitin yang banyak ditemukan pada kulit kepiting dan udang, kulit ari serangga, dan pada dinding sel fungi. Kitosan mempunyai sifat yang aman, biokompatibel dan biodegradable. Penggunaan kitosan telah banyak dipakai pada penelitian biopharmaceutical seperti *mucoadhesive*, peningkat penetrasi, teknologi vaksin, terapi gen, dan penyembuh luka. Adapun aplikasi kitosan adalah pada sediaan ophthalmic, nasal, sublingual, bukal, periodontal, gastrointestinal, colon-specific,

vaginal, penghantaran obat transdermal dan mucosal-vaksin dan pembawa gen. kitosan juga digunakan pada industri farmasi pada pembuatan tablet cetak langsung, sebagai disintegrant tablet, untuk produksi bentuk sediaan padat penyampaian terkontrol untuk meningkatkan disolusi obat (Shaji, et al., 2010; Yogeshkumar, et al., 2013).

2.7.1 Struktur kimia kitosan

Nama kimia Kitosan adalah 2-amino-2-deoxy-b-D-glucopyranose dengan rumus molekul adalah $(C_6H_{11}O_4N)_n$. kitosan juga dikenal dengan kitin yang dapat larut. Kitin terdiri terutama dari rantai liner β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamino-2-deoxy-D-glukosa (N-acetil-d-glukosamine). Ini serupa dengan selulosa, dimana gugus hidroksil pada C-2 diganti dengan gugus acetamido. Kitin praktis tidak larut dalam air, larutan asam, alcohol, dan dengan ketergantungan pada produk aslinya. Kitosan, polimer yang sebagian diasetilasi dengan N-Acetil-D-glukosamin, larut dalam air.

Struktur molekul kitin, menunjukkan adanya dua unit N-acetilglukosamin yang berulang pada rantai β -1 \rightarrow 4. Struktur dari kitosan, terdiri dari D-glukosamin (hasil deasetilasi) dan N-acetil-D-glukosamin (hasil asetilasi) yang terdistribusi tidak merata pada rantai β -1 \rightarrow 4 (Yogeshkumar, et al., 2013).



Gambar 2.6: Struktur kimia kitosan

2.7.2 Sifat kitosan

Kitosan dapat larut pada asam organik seperti asam formiat dan asam asetat pada pH dibawah 6,2 melalui protonasi gugus amino bebas pada struktur molekulnya. Kitosan sukar larut pada asam asetat murni. Pada umumnya, sifat larutan kitosan tergantung pada beberapa parameter seperti tingkat deasetilasi, kekuatan ion, konsentrasi, temperature, konsentrasi asam, jenis asam, dan distribusi gugus asetil di sepanjang rantai.

Sama seperti polimer alam pada umumnya, kitosan mempunyai sifat ampifilik yang mana dapat mempengaruhi sifat fisiknya dalam larutan dan padatan. Hal ini ditunjukkan dengan adanya gugus hidrofil amino dan gugus hidrofob acetamido pada struktur molekul. Tidak seperti polisakarida pada umumnya, kitosan dapat mempunyai muatan positif yang kuat karena dia memiliki jumlah gugus amino yang banyak, dengan demikian polimer ini mempunyai banyak sifat yang sangat dapat digunakan seperti kemampuan untuk bergabung dengan polimer lain ketika dicampur. Kitosan juga memiliki banyak sifat yang menguntungkan seperti biodegredebel, biokompatibilitas, tidak toksik dan mempunyai aktivitas antibakteri (El-Hefian dan Yahaya, 2010).

2.7.3 Aplikasi farmasetik kitosan

Kitosan mendapat perhatian yang serius sebagai bahan tambahan dalam aplikasi farmasetik beberapa tahun belakangan ini, karena mempunyai biokompatibilitas yang baik dan sifatnya yang tidak toksik pada penggunaan pembuatan sediaan konvensional maupun bentuk sediaan yang baru. Adapaun aplikasi dari kitosan (Yogeshkumar, et al., 2013) adalah sebagai berikut:

- Bahan pengisi pada cetak langsung tablet

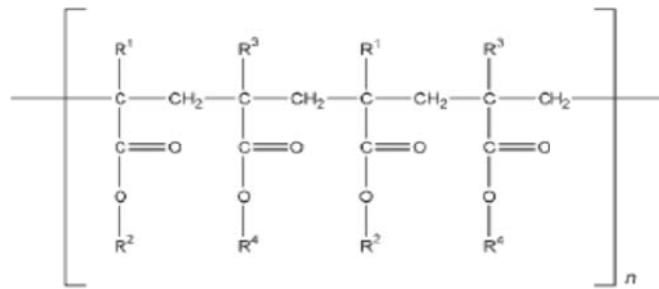
- Bahan pengikat pada granulasi basah
- Pembawa obat pada sistem mikropartikel
- Sistem penghantaran obat melalui Film
- Untuk membuat hidrogel, bahan yang digunakan untuk meningkatkan viskositas.
- Bahan pembasah, dan untuk meningkatkan disolusi obat yang mempunyai kelarutan yang rendah
- Disintegrant
- Polimer bioadesif
- Penghantaran obat terkontrol
- Untuk meningkatkan laju absorpsi.

2.8 Eudragit

Eudragit adalah suatu nama dagang dari perusahaan Jerman yaitu Rohm GmbH & Co. KG. Darmstadt, yang pertama kali dipasarkan pada tahun 1950an. Eudragit dibuat dengan cara polimerisasi asam akrilat atau asam metakrilat atau bentuk esternya seperti butyl ester atau dimetilaminoetil ester. Polimer Eudragit tersedia dalam banyak jenis dengan bentuk fisik yang berbeda (larutan dalam air, larutan dalam pelarut organic, granul, dan serbuk). Tipe polimer Eudragit terbagi atas (lihat Tabel 2.2).

2.8.1 Struktur Kimia

Polimer Eudragit adalah suatu kopolimer derivat bentuk ester dari akrilat dan asam metakrilat, yang sifat fisika-kimianya ditentukan oleh gugus fungsinya (R).



Gambar 2.7. Struktur kimia eudragit

Eudragit E

R1, R3= CH₃

R2= H

R4=CH₃

Eudagit FS

R1= H

R2= H, CH₃

R3=CH₃

R4=CH₃

Eudragit RL dan Eudragit RS

R1=H, CH₃

R2=CH₃, C₂H₅

R3=CH₃

R4= CH₂CH₂N(CH₃)₃⁺Cl⁻

Eudragit NE 30 D dan Eudragit NE

40 D

R1, R3= H, CH₃

R2, R4= CH₃, C₂H₅

(Rowe, et al.,2009)

2.8.2 Jenis polimer

1. Poli(meth) akrilat yang larut

Polimer ini larut dalam cairan pencernaan melalui proses pembentukan garam. Sebagai contoh adalah polimer Eudragit L, S, FS, dan E.

2. Poli(meth) akrilat tidak larut

Polimer ini tidak larut tetapi permeabel terhadap cairan pencernaan. Adapun contoh dari polimer ini adalah Polimer Eudragit RL dan RS.

2.8.3 Aplikasi Eudragit pada penghantaran obat

- Pada sistem penghantaran ke ophthalmik

Masalah utama yang dihadapi pada pengobatan mata adalah kemampuan untuk mencapai konsentrasi yang optimal pada tempat kerja. Bioavailabilitas yang rendah dari obat pada sediaan obat mata adalah disebabkan oleh produksi air mata, absorpsi yang kurang baik, lama tinggal obat, dan impermeabilitas dari

Table 2.2. Jenis dan pemerian polimer Eudragit

Nama	Bentuk Sediaan	Pelarut yang Direkomendasikan	Kelarutan / Permeabilitas	Aplikasi
Eudragit E 12,5	Larutan Organik	Aseton, alkohol	Larut dalam cairan lambung sampai pH 5	Film Coating
Eudragit E 100	Granul	Aseton, alkohol		Film Coating
Eudragit E PO	Serbuk	Aseton, alkohol		Film Coating
Eudragit L 12,5 P	Larutan Organik	Aseton, alkohol	Larut dalam cairan pencernaan sampai pH 6	Salut Enterik
Eudragit L 12,5	Larutan Organik	Aseton, alkohol		Salut Enterik
Eudragit L 100	Serbuk	Aseton, alkohol		Salut Enterik
Eudragit L 100-55	Serbuk	Aseton, alkohol	Larut dalam cairan lambung sampai pH 5,5	Salut Enterik
Eudragit L 30 D-55	Larutan Dispersi	Air		Salut Enterik
Eudragit RL 12,5	Larutan organik	Aseton, alkohol	Permiabilitas tinggi	Sustained release
Eudragit RL 100	Granul	Aseton, alkohol	Permiabilitas tinggi	Sustained release
Eudragit RL PO	Serbuk	Aseton, alkohol	Permiabilitas tinggi	Sustained release
Eudragit RL 30 D	Larutan dispersi	Air	Permiabilitas tinggi	Sustained release
Eudragit RS 12,5	Larutan organik	Aseton, alkohol	Permiabilitas rendah	Sustained release
Eudragit RS 100	Granul	Aseton, alkohol	Permiabilitas rendah	Sustained release
Eudragit RS PO	Serbuk	Aseton, alcohol	Permiabilitas rendah	Sustained release
Eudragit RS 30 D	Larutan Dispersi	Air	Permiabilitas rendah	Sustained release

epitel kornea. Eudragit memperlihatkan sifat yang baik, seperti tidak toksik, bermuatan positif dan memiliki sifat sebagai pelepasan terkontrol yang membuatnya cocok untuk aplikasi pada sediaan obat mata.

- **Bukal dan sublingual drug delivery**

Masalah yang umum dihadapi pada penghantaran obat ke bukal adalah kurangnya waktu kontak sediaan dengan tempat absorpsi obat. Akibatnya, polimer bioadesif merupakan pilihan yang tepat pada sistem penghantaran obat melalui bukal. Polimer yang dapat lengket jaringan keras dan lunak telah digunakan beberapa tahun terakhir pada dunia pembedahaan dan kedokteran gigi. Ada beberapa golongan polimer yang telah diselidiki yang dapat digunakan sebagai mukoadesif. Adapaun polimer sintetik yang tersusun dari monomer cyanoakrilat, asam poliakrilat, dan derivate polimethacrylate .

- **Gastroretentive Drug Delivery**

Adapun sediaan gastroretentive yang diinginkan saat ini adalah; mempunyai berat jenis yang rendah sehingga dapat membuat sediaan mengapung di dalam cairan lambung, mempunyai berat jenis yang tinggi sehingga sediaan dapat tinggal di bagian bawah lambung, membesar atau mengembang di dalam saluran cerna (lambung) sehingga tidak akan dapat melewati sphinkter pylorus. Semua teknik yang diinginkan tersebut dapat kita dapat dengan menggunakan Eudragit yang berbeda beda (Joshi, 2013).

2.9 Disolusi

Disolusi adalah suatu proses dimana suatu fase padat dimasuki oleh suatu pelarut dan membentuk suatu kesetimbangan larutan. Proses disolusi obat melalui beberapa langkah reaksi heterogen/ interreaksi antara fase zat terlarut- zat terlarut

dan fase pelarut-pelarut dan interaksi zat terlarut –pelarut. Reaksi yang heterogen yang merupakan keseluruhan proses pemindahan masa dapat dikategorikan menjadi: (i) Pemindahan zat terlarut dari fase padat, dan (ii) Penyesuaian antara zat terlarut didalam fase cair, dan (iii) Difusi dan/atau perpindahan zat terlarut melalui antarmuka padat/cair ke dalam fase bulk (Kramer dan Dressman, 2005).

Disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini merupakan tahapan yang paling lambat dan berbagai tahapan yang ada dalam tahapan pelepasan obat dari bentuk sediaanya dan perjalanannya kedalam sirkulasi sistemik.

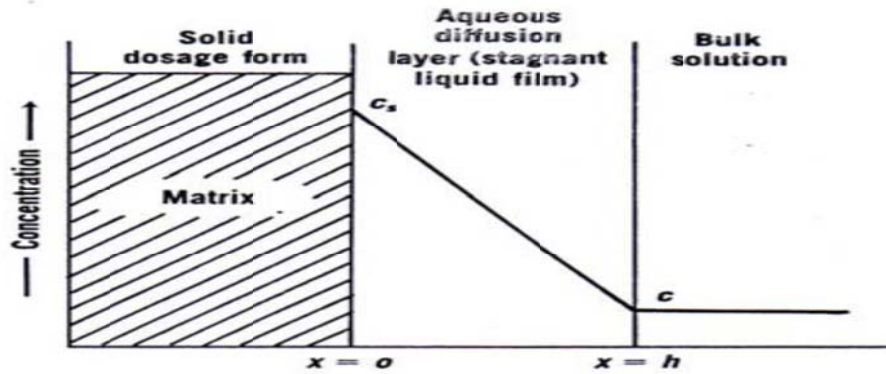
Laju dimana suatu padatan melarut didalam suatu pelarut dapat dihitung dengan persamaan:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \text{ atau } \frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

Ket: M: massa zat terlarut

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| D: Koefisien difusi dari zat terlarut | C _s : kelarutan zat padat |
| S: luas permukaan kontak | C: konsentrasi zat terlarut |
| h: ketebalan lapisan difusi | V: volume larutan |

Dalam teori disolusi dianggap bahwa lapisan difusi air atau lapisan cairan stagnan dengan ketebalan h ada pada permukaan zat padat yang sedang berdisolusi. Ketebalan h ini menyatakan lapisan pelarut stasioner didalam mana molekul molekul zat terlarut berada dalam konsentrasi dari C_s sampai C. Dibelakang lapisan difusi statis tersebut, pada harga x yang lebih besar dari h, terjadi percampuran dalam larutan, dan obat terdapat pada konsentrasi yang sama, C, pada seluruh fase bulk (Martin, dkk., 1993).



Gambar 2.8: Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Martin, dkk., 1993).

2.9.1 Faktor faktor yang mempengaruhi laju disolusi

1. Faktor fisikokimia dari obat

a. Kelarutan obat

Kelaruran obat dalam air adalah faktor yang sangat menentukan laju disolusi dari suatu sediaan. Semakin tinggi kelarutan maka akan semakin tinggi pula laju disolusi.

b. Ukuran partikel obat

Peningkatan laju disolusi dapat dicapai dengan cara pengurangan ukuran partikel, dimana dengan pengurangan ukuran partikel dari sediaan maka akan semakin besar luas permukaan kontak antara larutan dan sediaan sehingga akan meningkatkan laju disolusi.

c. Bentuk kristal obat

Sediaan padat memiliki berbagai karakteristik seperti amorf, kristal, hidrat dan polimorf yang juga sangat berpengaruh terhadap laju disolusi. Sebagai contoh bentuk amorf dari novobiocin mempunyai kelarutan yang lebih besar dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk kristalnya.

2. Faktor yang berhubungan dengan bentuk sediaan obat

a. Faktor formulasi

Laju disolusi obat murni dapat dipengaruhi secara signifikan dengan penambahan bahan tambahan selama proses produksi pada pembuatan sediaan padat.

b. Diluent dan desintegran

Dengan peningkatan konsentrasi desintegran (pati dari 5% - 20%) menghasilkan peningkatan laju disolusi. Dengan penambahan bahan yang bersifat hidrofobik akan menurunkan luas permukaan obat yang kontak sedangkan dengan penambahan bahan hidrofilik akan meningkatkan luas permukaan kontak sehingga akan meningkatkan laju disolusi dari obat.

c. Efek bahan pengikat dan bahan penggranulasi

Perbedaan bahan pengikat yang digunakan pada pembuatan tablet akan menghasilkan profil disolusi yang berbeda pula. Granulasi basah adalah yang paling umum digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dari bahan obat yang kurang larut dengan cara pemasukan bahan hidrofilik ke permukaan granul.

3. Faktor faktor yang berhubungan uji disolusi

a. Temperature

Kelarutan obat sangat tergantung pada temperature, oleh karena itu selama disolusi temperature harus dijaga dengan ketat dan dijaga perbedaannya tidak lebih dari 0.5°C. Pada umumnya, temperature disolusi dijaga 37°C selama disolusi.

b. pH medium disolusi

Pada umumnya dalam penelitian digunakan medium berupa 0,1 N HCl atau larutan buffer yang pH nya disesuaikan dengan pH cairan lambung (pH 1,2).

c. Tegangan permukaan medium disolusi

Tegangan permukaan medium menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap laju disolusi dari obat dan laju pelepasan dari sediaan padat.

d. Viskositas medium disolusi

Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat (Gennaro, 2000).

2.9.2 Metode disolusi

United States Pharmacopeia (USP) XXX memberi beberapa metode resmi untuk melaksanakan uji pelarutan yaitu:

a. Metode Keranjang

Metode keranjang menggunakan bejana yang dibuat dari gelas atau bahan yang inert, dan transparan dan silinder berbentuk keranjang. Bejana disolusi dimasukkan kedalam penangas air yang cocok dan dengan ukuran yang tepat atau dipanaskan dengan alat yang cocok seperti jaket pemanas. Penangas air atau alat pemanas diatur sedemikian rupa sehingga suhu pada bejana dapat dijaga $37 \pm 0,5$ °C sepanjang pengujian dan dijaga suhu tetap konstan. Kecepatan pengadukan didasarkan pada kecepatan putaran batang penyangga dimana harus dijaga dengan teliti sesuai dengan monografi dari obatnya dengan deviasi $\pm 4\%$.

b. Metode Dayung

Menggunakan alat yang sama seperti alat 1 (metode keranjang), kecuali keranjang yang ada pada alat 1 diganti dengan dayung sebagai pengaduk. Batang penyangga diatur sedemikian rupa supaya jaraknya dari pusat tidak lebih dari 2 mm dari poros vertikal dari bejana dan berputar secara halus sehingga tidak ada pengaruh signifikan yang dapat mempengaruhi hasil pengujian. Jarak antara dasar dayung dengan sampel (dasar labu) selama pengujian berada pada rentang 25 ± 2 mm dan dijaga tetap konstan.

Uji disolusi merupakan salah satu uji yang kritis dalam penentuan kualitas suatu produk. Pada umumnya, uji disolusi dari suatu sediaan padat oral menggunakan metode keranjang (USP Apparatus 1) atau metode dayung (USP Apparatus 2) dengan kecepatan pengadukan (100 rpm untuk metode keranjang dan 50 – 75 rpm dengan metode dayung), dengan menggunakan larutan buffer dengan kisaran pH 1,2 - 6,8. Sampel disolusi dianalisis setiap interval 15 menit untuk sediaan lepas cepat (konvensional) atau interval satu jam pada sediaan extended release sampel didapat persen kumulatis tidak kurang dari 85%. Untuk sediaan yang tidak larut didalam air ditambahkan sedikit surfaktan untuk membentuk kondisi sink (Kramer dan Dressman, 2005).