

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

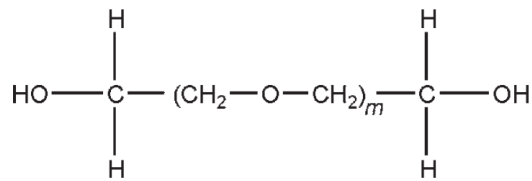
2.1 Studi Literatur

Studi literatur adalah serangkaian kegiatan yang berkaitan dengan metode pengumpulan data pustaka, membaca, mencatat serta mengelola bahan penelitian. (Zed, 2008 dalam ED Kartiningrum, 2015) Arti lainnya berupa mencari referensi teori yang relevan terkait dengan kasus atau permasalahan yang ditemukan. Studi literatur dianggap penting dalam membangun sebuah teori, dengan adanya studi literatur peneliti dapat menyelesaikan fokus permasalahan yang diangkat dimana penelitian tersebut dapat menghasilkan sebuah teori.

Rumusan masalah disusun berdasarkan faktor/efek yang telah dipilih dalam pembatasan masalah. Rumusan masalah menggambarkan variabel yang akan diteliti. Rumusan masalah ditulis secara konkrit dalam bentuk kalimat tanya (research questions) yang akan dibuktikan dalam penelitian. Ada dua pendekatan dalam merumuskan masalah, yaitu rumusan yang ditulis secara umum (faktor/konsep/konstrak) dan ada yang ditulis lebih terinci (variabel yang akan diteliti). (ED Kartiningrum, 2015)

2.2 Polietilena Glikol

Polietilen Glikol (PEG), dirumuskan dengan $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ di mana m mewakili jumlah rata-rata gugus oksietilen. (Rowe, 2009) Nilai m dapat berkisar dari 1 sampai nilai yang sangat besar, karena itu berat molekul dari PEG ini dapat berkisar antara 150- 10.000. Senyawa yang memiliki berat molekul dari 150-700 berbentuk cairan, dimana senyawa yang berat molekulnya 1.000-10.000 berbentuk padatan. (Jecfa, 1987 dalam Septiana, 2017)



Gambar 2.1 Struktur Polietilen Glikol (Rowe, 2009)

Merupakan polimer sintetik yang banyak digunakan pada industri kosmetik serta obat-obatan. PEG dibuat secara komersial melalui reaksi etilen oksida dengan air atau etilen glikol dengan sejumlah kecil katalis natrium klorida. Jumlah dari etilen glikol menentukan berat molekul PEG yang dihasilkan. Sifatnya yang larut air, mudah menguap, mampu mengikat pigmen dan menyebar secara merata, membuatnya sering dicampurkan ke dalam bahan obat untuk meningkatkan kelarutan zat aktifnya di dalam tubuh manusia. Umumnya PEG dengan bobot molekul 1.500-20.000 yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat (Leuner dan Dressman, 2000 dalam Septiana, 2017)

2.3 *Calcium Channel Blocker*

Obat-obatan golongan *Calcium Channel Blocker* atau Antagonis Kalsium merupakan salah satu obat anti hipertensi dan anti aritrimia. Cara kerjanya dengan memblokade kanal kalsium pada membran, sehingga menghambat kalsium masuk ke dalam sel. (Elliott, dkk, 2011)

Kita semua tahu jika kalsium penting bagi tubuh manusia, dan tersebar di seluruh tubuh. Fungsinya sebagai *intracellular messenger* yang menghubungkan suatu rangsangan menjadi respons. Sel mampu berinteraksi jika ada kalsium di intrasel, jika kalsium tidak ada sel-sel kontraktile seperti otot-otot miokard dan pembuluh darah tidak dapat berkontraksi.

Pada penyakit-penyakit seperti Diabetes melitus, Hipertensi, juga homeostasis kalsium. Intrasel mengalami gangguan yang menyebabkan pembuluh darah menjadi sensitif terhadap substansi vasoaktif dan akan cenderung terus berkontraksi. Hal ini menyebabkan resistensi perifer bertambah dan meningkatkan tekanan darah. Jika obat CCB diberikan, akan mencegah kalsium masuk ke dalam sel, menyebabkan efek vasodilatasi,

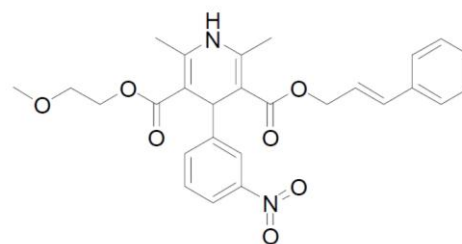
memperlambat laju jantung dan menurunkan kontraktilitas miokard, sehingga mampu menurunkan tekanan darah. (Tim Medical mini note, 2017)

Obat-obatan golongan *calcium channel blocker* terbagi menjadi tiga, yang pertama golongan dihidropiridine. Memiliki afinitas kuat terhadap kanal kalsium di pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi yang kuat. Contoh obatnya Cilnidipine, Nifedipine, dan Nisoldipine. Golongan kedua adalah fenilalkilamin, contoh obatnya adalah Verafamil yang memiliki afinitas besar pada kanal kalsium di jantung, sehingga memiliki efek yang mirip kronotropik dan inotropik negatif yang mirip beta blocker. Golongan yang terakhir adalah bensotiazepine, contoh obatnya adalah dilitazem. (Depkes, 2006)

2.3.1 Contoh obat golongan *Calcium Channel Blocker*

2.3.1.1 Cilnidipine

Merupakan obat golongan antagonis kalsium dihidropiridine tipe L dan tipe N dengan rumus $C_{27}H_{28}N_2O_7$ dan bobot $492.528 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cilnidipine digunakan sebagai terapi pengobatan darah tinggi di Jepang, Cina, Korea, India dan beberapa negara di Eropa (Liandong, dkk, 2013)



Gambar 2.2 Struktur Cilnidipine (Liandong, dkk, 2013)

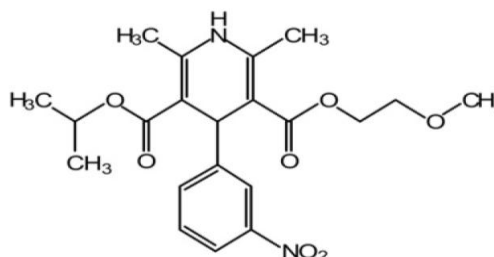
2.3.1.2 Nifedipine

Nifedipin adalah obat yang digunakan angina dan tekanan darah tinggi, serta efektif digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi parah pada kehamilan. Bekerja dengan menghambat kalsium melewati membran sel otot jantung tanpa mengubah konsentrasi serum kalsium. Memiliki rumus kimia $C_{17}H_{18}N_2O_6$ serta bobot molekul

492.528 g·mol⁻¹ dan titik lebur 173°C. Bioavailabilitasnya sebesar 40-77%, onset 20 menit dan waktu paruh 2-5 jam. (Save dan Venkitachalam, 2008)

2.3.1.3 Nimodipine

Masuk ke dalam golongan antagonis kalsium, nimodipine memiliki efek menurunkan tekanan darah, serta konduksi pada jantung. Memiliki sifat lipofilik sehingga mampu melewati aliran darah yang menuju ke otak. Bioavailabilitas obat sebesar 13% dengan waktu paruh 1-2 jam. Rumus molekulnya C₂₁H₂₆N₂O₇ dan bobot 418.446 g·mol⁻¹ (Yunzhe, 2008)



Gambar 2.3 Struktur Nimodipine (Barmapalexis, 2011)

2.3.1.4 Nisoldipine

Sama seperti nifedipine dan antagonis kalsium golongan dihidropiridine lain, nisoldipine sebagai memiliki kemampuan untuk menghambat kalsium melewati membran sel otot jantung serta otot-otot polos tanpa mengubah konsentrasi dari ion kalsium itu sendiri. Memiliki rumus struktur C₂₀H₂₄N₂O₆ dan bobot molekul 388.414 g·mol⁻¹. Bioavibilitasnya 4-8% dengan waktu paruh 7-12 jam. (Gamal. M, 2013)

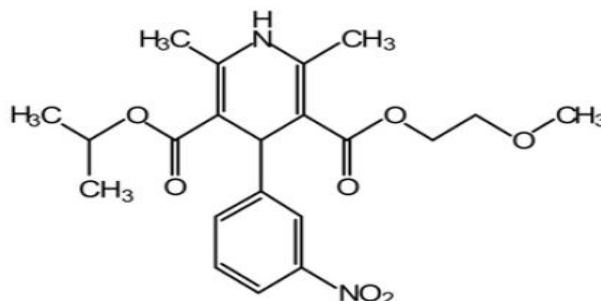
2.3.1.5 Lacidipine

Lacidipine berfungsi untuk memperlambat pergerakan kalsium melalui sel-sel otot yang ada di dinding pembuluh darah. Lacidipine bekerja menghambat kanal kalsium dalam sel-sel otot tersebut. Kalsium dibutuhkan oleh sel otot untuk berkontraksi. Dengan memperlambat asupan kalsium,

memberikan efek relaksan terhadap otot. Lacidipine dengan rumus struktur $C_{26}H_{33}NO_6$ serta bobot molekul $455.551 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, memiliki kemampuan bioavailabilitas sekitar 10%, Onsetnya berkisar 30-50 menit, waktu paruh 13-19 jam, dan ekskresi 70% di feses. (Kambham Venkateswarlu¹ dan K.B.Chandrasekhar, 2013)

2.3.1.6 Lercanidipine

Termasuk dalam golongan dihidropiridine yang memiliki kemampuan merelaksasi dan membuka aliran darah yang menuju ke jantung serta seluruh tubuh, sehingga mampu menurunkan tekanan darah secara efektif. Memiliki rumus kimia $C_{36}H_{41}N_3O_6$ dan bobot molekul $611.739 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Bioavailabilitas sekitar 10% dengan waktu paruh 8-10 jam dan eksresi 50% di urin.(Pandey, dkk, 2012)



Gambar 2.4 Struktur Lercanidipine (Pandey, dkk, 2012)

2.4 Dispersi Padat

Sistem dispersi merupakan suatu sistem dimana salah satu zatnya terdispersi ke dalam fase pendispersi. Klasifikasi sistem dispersi dalam farmasi diatur berdasarkan keadaan fisik medium dispersi, fase terdispersi, serta ukuran partikel fase terdispersi. Klasifikasi ketiga sistem ini dibatasi sebuah medium cair berdasarkan interaksi antar fase. Umumnya dispersi padat terdiri dari matriks yang hidrofilik dan senyawa obat yang hidrofobik. Matriks bisa berupa senyawa bentuk amorf atau kristal dan senyawa obat akan terdispersi secara molekular. Sistem dispersi padat terbukti mampu meningkatkan laju disolusi suatu zat aktif, karena pengurangan ukuran partikel, terbentuknya kristal

amorf, terbentuknya kompleksasi serta terbentuknya larutan padat. (Chiou dan Riegelman 1971 dalam Wardiyah, dkk, 2012).

Sistem dispersi dapat dibentuk baik secara peleburan, yaitu dengan mencampurkan langsung bahan obat dengan matriks pembawanya, hingga melebur dan bercampur jadi satu, campuran ini didinginkan dan berubah menjadi bentuk padat. (Chiou dan Riegelman, 1971 dalam Huang, 2011) Metode pembentukan yang lain adalah dengan pelarutan, yaitu dengan melarutkan zat aktif dengan pencampurnya dalam pelarut yang sama, kemudian pelarutnya diuapkan. Hanya kelemahannya sulit melakukan penguapan pada pelarutnya dan ada kemungkinan akan ada pengaruh buruk dari pelarut yang digunakan. (Nadia, dkk, 2011) Cara terakhir adalah dengan metode campuran, yaitu dengan melarutkan zat aktif pada pelarut kemudian dicampurkan langsung pada pencampurnya. (Dhirendra K, Lewis S, Udupa N, Atin K., 2009 dalam Iqbal, dkk, 2011)

2.4 Disolusi

Disolusi merupakan kemampuan suatu obat terlarut dalam cairan tubuh, berarti kecepatan disolusi merupakan kecepatan zat aktif yang terkandung dalam obat larut dalam cairan tubuh, baik itu merupakan cairan lambung maupun usus. Uji disolusi sendiri merupakan metode fisika yang penting untuk menentukan parameter kualitas suatu obat berdasarkan perhitungan kecepatan pelepasan suatu obat hingga zat aktifnya terlarut dari sediaannya. (Adji, 2016)

Faktor yang mempengaruhi laju disolusi adalah faktor fisiko kimia, faktor formulasi obat, faktor bentuk sediaan, faktor alat uji disolusi, faktor parameter uji disolusi dan faktor-faktor lain. (Siregar dan Wikarsa 2010 dalam Adji 2016)

2.4.1 Metode disolusi

Metode disolusi dibagi menjadi beberapa cara, berdasarkan alat yang digunakan metode disolusi terbagi menjadi :

2.4.1.1 Metode keranjang (*rotating basket*)

Alat terdiri atas wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, dilengkapi dengan suatu motor atau alat penggerak. Wadah tercelup sebagian dalam penangas sehingga dapat mempertahankan suhu tablet, kapsul, granul,

atau agregat. Bagian dari alat termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak dapat memberikan gerakan, guncangan, atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Wadah disolusi dianjurkan berbentuk silinder dengan dasar setengah bola, tinggi 160-175 mm, diameter dalam 98-106 mm, dengan volume sampai 1000 ml.

2.4.1.2. Metode dayung (*paddle assembly*)

Sama seperti alat keranjang, tetapi pada alat ini digunakan dayung yang terdiri atas daun dan batang sebagai pengaduk. Batang dari dayung tersebut sumbunya tidak lebih dari 2 mm dan berputar dengan halus tanpa guncangan yang berarti. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar.

Metode dayung dan keranjang merupakan yang paling umum digunakan untuk sediaan oral padat. Jika kedua metode tersebut tidak bisa digunakan, metode yang lain mulai dipertimbangkan penggunaannya.

2.4.1.3 Metode silinder bolak-balik (*reciprocating cylinder*)

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak-balik; penahan dari baja tahan karat; (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak-balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak-balik secara vertikal dalam labu dan jika diinginkan, silinder dapat diarahkan secara horizontal pada deretan labu kaca yang lain. Labu – labu tercelup sebagian dalam tangas air dengan ukuran sesuai yang dapat mempertahankan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian

Metode silinder paling berguna untuk uji pelepasan dari tablet kunyah, kapsul lunak, sediaan lepas tunda, dan produk yang tidak terdisintegrasi seperti pellet bersalut.

2.4.1.4 Metode sel lintas-alir (*flow-through cell*)

Alat ini terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi, sebuah sel yang dapat dialiri, sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada suhu $37^0 \pm 0,5^0$. Pompa mendorong media disolusi ke atas melalui sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 mL /jam dan 960 mL/jam, dengan laju aliran baku 4 mL, 8 mL, dan 16 mL/menit. Pompa harus secara volumetrik memberikan aliran konstan tanpa dipengaruhi tekanan aliran dalam alat penyaring. Sel terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel. Diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm, bagian bawah yang runcing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter lebih kurang 1 mm, dan sebuah butiran dengan ukuran lebih kurang 5 mm diletakkan pada bagian ujung untuk mencegah cairan masuk ke dalam tabung.

Metode sel lintas-alir memberikan keuntungan untuk pengujian bentuk sediaan lepas termodifikasi dan lepas segera dengan bahan aktif memiliki kelarutan terbatas. (BPOM, 2005)

2.4.1.5 Metode Dayung diatas cakram

Merupakan modifikasi dari alat metode dayung dengan penambahan suatu cakram baja tahan karat dirancang untuk menahan sediaan transdermal pada dasar labu. Suhu diatur pada 32°C . Jarak $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$ antara bilah dayung dan permukaan cakram dipertahankan selama penetapan berlangsung. Labu dapat ditutup untuk mengurangi penguapan. Cakram untuk menahan sediaan transdermal dirancang agar volume tak terukur antara dasar labu dan cakram minimal. Cakram diletakkan sedemikian rupa sehingga permukaan pelepasan sejajar dengan bilah dayung.

2.4.1.6 Metode Silinder

Alat yang digunakan sama seperti metode basket hanya saja keranjang dan tangkai pemutar diganti dengan pemutar silinder yang terbuat dari baja tahan karat, dan suhu diatur pada 32°C selama pengujian berlangsung. Sediaan uji ditempatkan pada silinder. Jarak antara bagian dasar labu dan silinder dipertahankan $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ selama pengujian.

2.4.1.7 Metode Cakram turun naik

Terdiri dari suatu rangkaian wadah volumetrik untuk larutan yang sudah dikalibrasi, terbuat dari kaca atau bahan inert yang sesuai, sebuah rangkaian motor dan pendorong untuk menggerakkan sistem turun naik secara vertikal dan mengarahkan sistem secara horizontal secara otomatis ke deret labu yang berbeda jika diinginkan, dan satu rangkaian penyangga cuplikan berbentuk cakram. Wadah larutan sebagian terendam dalam sebuah tangas air yang sesuai dengan ukuran yang memungkinkan untuk mempertahankan suhu bagian dalam wadah larutan 32°C selama pengujian berlangsung. Tidak ada bagian alat termasuk tempat diletakkannya alat, yang memberikan gerakan, guncangan, atau getaran yang berarti. (Rahmatullah, 2008)

2.4.2 Media untuk uji disolusi

Media yang umum digunakan biasanya larutan HCl encer atau dapar, umumnya fosfat dan asetat, dalam rentang pH fisiologis, yakni antara 1,2 dan 7,5. Penggunaan pH di luar rentang tersebut harus dijustifikasi. Beberapa produk disetujui menggunakan media dengan pH lebih tinggi dari 7,5, misalnya Celecoxib Kapsul (pH 12), Glyburide Tablet (pH 9,5), Rabeprazole Sodium Tablet, Proguanil HCl Tablet (pH 8,0), Glimepiride Tablet, Azilsartan Kamedoxomil Tablet, Tretinoin dan Isotretinoin Kapsul (pH 7,8).

Formula dan prosedur pembuatan dapar dapat mengikuti yang ditetapkan USP. Namun, untuk pengembangan kondisi disolusi baru,

kompatibilitas zat aktif terhadap jenis dan kadar dapat perlu dievaluasi. (BPOM, 2005)

2.4 *Biopharmaceutical Classification System*

Biopharmaceutical Classification System (BCS) merupakan sebuah kerangka ilmiah untuk mengklasifikasikan zat obat berdasarkan kelarutannya dalam air serta berdasarkan permeabilitas usus. BCS memperhitungkan tiga faktor utama: kelarutan, permeabilitas usus, dan laju disolusi, yang semuanya mengatur laju dan tingkat penyerapan obat oral dari bentuk sediaan oral yang padat.

Klasifikasi permeabilitas didasarkan langsung pada tingkat penyerapan usus suatu zat obat pada manusia atau secara tidak langsung pada pengukuran laju perpindahan massa melintasi membran usus manusia. Zat obat dianggap sangat permeabel ketika tingkat penyerapan usus ditetapkan 90% atau lebih tinggi. Kalau tidak, zat obat dianggap memiliki permeabilitas yang buruk.

Berdasarkan BCS obat dapat dikategorikan menjadi empat kelompok menurut kelarutan dan permeabilitasnya.

2.4.1 BCS kelas I

Memiliki nilai serapan tinggi dan disolusi tinggi, serta kemampuan pelepasan obat yang sangat cepat. Sehingga bioavailabilitas dan studi bioekivalensi tidak diperlukan untuk zat tersebut. Contohnya termasuk ketoprofen, naproxen, carbamazepine, propranolol, metoprolol, diltiazem, verapamil dll

2.4.2 BCS kelas II

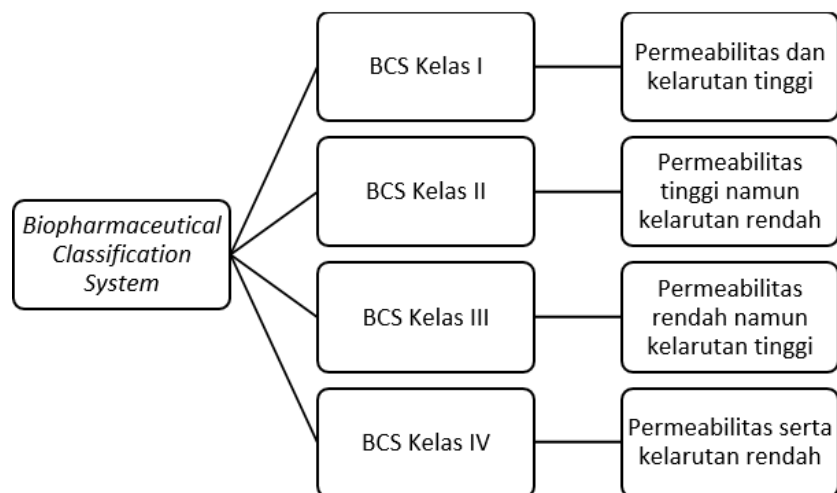
Memiliki nilai serapan tinggi namun kelarutannya rendah, sehingga membatasi kemampuan penyerapan zat obat yang tinggi tersebut. Untuk itu dibutuhkan berbagai teknik untuk meningkatkan kemampuan dari kecepatan disolusinya agar mampu meningkatkan bioavailabilitasnya. Contohnya termasuk phenytoin, danazol, ketoconazole, asam mefenamic, nifedipine, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine dll

2.4.3 BCS kelas III

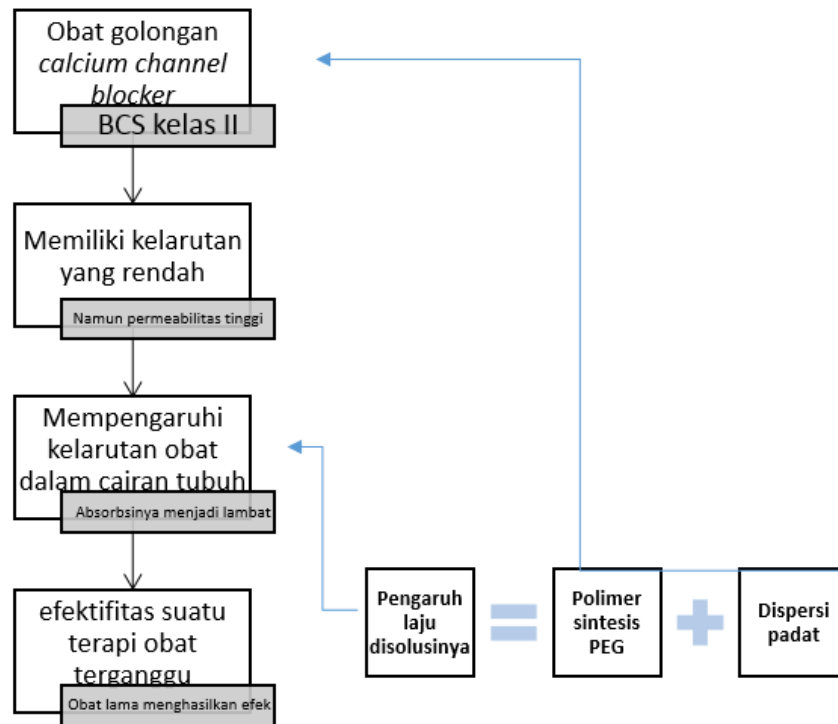
Memiliki kelarutan yang tinggi namun permeabilitas rendah. Kelarutan yang tinggi disebabkan oleh kemampuan pelepasan zat obatnya yang tinggi, namun tidak mampu diserap tubuh secara cepat, sehingga tidak cocok jika dijadikan sediaan lepas kontrol. Dibutuhkan teknik untuk meningkatkan permeabilitasnya. Contohnya termasuk acyclovir, alendronate, captopril, enalaprilat neomycin b dll.

2.4.4 BCS kelas IV

Memiliki bioavailabilitas yang buruk dari faktor permeabilitas dan kelarutan yang rendah serta kecepatan dari pengosongan lambung, sehingga membatasi laju penyerapan obat. Contohnya termasuk chlothaizude, furosemide, tobramycine, cefuroxime, dll (Mohd Yasir et al, 2010)



Gambar 2.5 Penggolongan Kelas *Biopharmaceutical Classification System*



Gambar 2.6 Kerangka Konsep