



SISTEM PENGHANTARAN OBAT

Penyusun :
apt. Asti Rahayu, M.Farm
Dr. Sukarjati, M.Kes
Prof. Dr.Ir. Pungky Slamet Wisnu Kusuma, M.Si
apt. Nadya Ambarwati, M.Farm

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

SISTEM PENGHANTARAN OBAT

**Apt. Asti Rahayu, M. Farm,
Dr. Sukarjati, M. Kes,
Prof. Dr. Ir. Pungky Slamet Wisnu Kusuma M.Si, Apt.
Nadya Ambarwati, M. Farm**

SISTEM PENGHANTARAN OBAT

**Apt. Asti Rahayu, M. Farm,
Dr. Sukarjati, M. Kes,
Prof. Dr. Ir. Pungky Slamet Wisnu Kusuma M.Si, Apt. Nadya
Ambarwati, M. Farm**

Desain Cover :

Tim Gerbang Media Aksara

Tata Letak :

Tim Gerbang Media Aksara

Editor :

lim Nawiroh

Ukuran :

x + 202: 15.5 x 23 cm

ISBN : 978-623-8100-10-1

Cetakan Pertama :

Desember 2022

Hak Cipta 2022, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2019 by Gerbang Media Aksara

All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT GERBANG MEDIA AKSARA

(Anggota IKAPI (142/DIY/2021)

Jl. Wonosari Km 07, Banguntapan, Yogyakarta
Bekerjasama dengan Fakultas Ekonomi dan Bisnis Islam

UIN Raden Mas Said Surakarta

Telp/Faks: (0274) 4353671/081578513092

Website: www.gerbangmediaaksara.com

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah. Segala Puji dan Syukur kami panjatkan selalu kepada Tuhan Yang Maha Esa atas Rahmat, Taufiq, dan Hidayah yang sudah diberikan sehingga kami bisa menyelesaikan buku ajar yang berjudul “**Sistem Penghantaran Obat**” dengan tepat waktu. Tujuan dari penulisan buku ini tidak lain adalah untuk membantu para mahasiswa di dalam memahami terkait dengan sistem penghantaran obat melalui rute oral, parenteral, transdermal, dan vaksin.

Kami sadar bahwa penulisan buku ini bukan merupakan buah hasil kerja keras kami sendiri. Ada banyak pihak yang sudah berjasa dalam membantu kami di dalam menyelesaikan buku ini, seperti pengambilan data, pemilihan contoh, dan lain-lain. Maka dari itu, kami mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu memberikan wawasan dan bimbingan kepada kami dalam menyelesaikan buku ajar ini.

Kami juga sadar bahwa buku ini masih jauh dari kata sempurna. Maka dari itu, kami meminta dukungan dan masukan dari para pembaca, untuk perbaikan kami kedepannya

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi

BAB 1

ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM (ODDS)_(Bagian 1)	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Keuntungan dan Kerugian.....	3
1.3 Fisiologis dan Struktur.....	4
1.4 Faktor Fisiologi Yang Berpengaruh Pada Bioavaibilitas Oral.....	11
1.5 Faktor Bahan Alam	12
1.6 Faktor Formulasi Yang Berpengaruh Pada Bioavaibilitas	13
1.7 Teknologi Konvensional Oral Drug Delivery.....	14
1.8 Teknologi Baru Oral Drug Delivery.....	15

BAB 2

ORAL DRUG DELIVERY_(Bagian II)	18
2.1 Pendahuluan	18
2.2 Pengertian Oral Controlled Delivery System	18
2.3 Diffusion Controlled Release	23
2.4 Dissolution Controlled Release.....	27
2.6 Ion Exchange Resins	31
2.7 pH-Controlled G.I Delivery System	37
2.8 Sistem Merekat (<i>Bioadhesive System</i>)	51
2.9 Sistem Magnetik (<i>Magnetic Systems</i>)	60
2.10 Highdensity System.....	61

BAB 3

SIFAT DASAR POLIMER_(Bagian I)	63
3.1 Pendahuluan	63
3.2 Definisi Polimer	64
3.3 Klasifikasi Polimer	65
3.4 Karakteristik dan Sifat Polimer	69
3.5 Polimer Larut Air	79

BAB 4

SIFAT DASAR POLIMER_(Bagian II)	85
4.1 Pendahuluan	85
4.2 Polimer Yang Tidak Larut Air	85
4.3 Penggunaan Resin penukar ion.....	88
4.4 Hydrogel	88
4.5 Biodegradable Polymers.....	95

BAB 5

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM_(Bagian I).....	106
5.1 Pendahuluan	106
5.2 Klasifikasi Kulit.....	107
5.3 Optimasi Transdermal	113
5.4 Peningkatan Penetrasi	114
5.5 Golongan Sulfoksida	116
5.6 Pengertian Minyak Essensial.....	121
5.7 Pengertian Terpenoid	122
5.8 Alkohol, Fatty Alkohol dan Propylene Glycol	123
5.9 Urea Dan Fosfolipid.....	126
5.10 Pengertian Liposom.....	128
5.11 Nanoemulsi.....	129
5.12 Komponen-Komponen Liposom.....	130
5.13 Kelebihan Liposom.....	131

BAB 6

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM (Bagian II)	136
6.1 Pendahuluan.....	136
6.2 Liposom	136
6.3 Niosom	141
6.4 Transfersome	143
6.5 Electroporation.....	144
6.6 Iontophoresis	144
6.7 Sonophoresis	145
6.8 Microneedles Patches.....	146

BAB 7

MIKROSFER DAN NANOSFER.....	149
7.1 Pendahuluan	149
7.2 Pengertian Mikrosfer dan Nanosfer	150
7.3 Kelebihan dan Kekurangan Mikrosfer dan Nanosfer.....	151
7.4 Bahan Penyusun dari Mikrosfer dan Nanosfer	152
7.5 Metode Pembuatan Mikrosfer dan Nanosfer	154
7.6 Karakteristik Mikrosfer dan Nanosfer.....	158
7.7 Contoh Pengaplikasian Mikrosfer dan Nanosfer	160

BAB 8

PARENTERAL DRUG DELIVERY SYSTEM (PDDS)	164
8.1 Pendahuluan PDDS.....	164
8.2 Larutan berbahan dasar air	166
8.3 Suspensi berbahan dasar air	167
8.4 Larutan Minyak.....	167
8.5 Emulsi.....	167
8.6 Liposom	167
8.7 Nanopartikel	168
8.8 Formulasi Depot.....	168

BAB 9

APLIKASI POLIMER DALAM DRUG DELIVERY SYSTEM.....	175
9.1 Definisi Drug Delivery System.....	175
9.2 Mekanisme Pelepasan Obat.....	178
9.3 Aplikasi Polimer dalam Drug Delivery Sistem	183

BAB 10

VACCINE DRUG DELIVERY SYSTEM (VDDS)	191
10.1 Pengertian Vaksin.....	191
10.2 Live, Attenuated Vaccines (Vaksin Hidup Dilemahkan).....	192
10.3 Inactivated Vaccines (Vaksin Mati)	193
10.4 <i>Subunit Vaccines</i> (Vaksin Sub Unit)	193
10.5 <i>Toxoid Vaccines</i> (Vaksin Toksoid)	193
10.6 DNA Vaccines (Vaksin DNA).....	193
10.7 Liposomal Delivery System	194
10.8 Virosomes Delivery System	196
10.9 Emulsion Delivery System	197
10.10 Polymeric Nanoparticle Delivery System.....	198
10.11 Dendrimer-Based Delivery System.....	198
10.12 DNA Vaccines.....	201



ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM (ODDS) (Bagian 1)

1.1 Pendahuluan

Rute oral merupakan rute pemberian obat yang paling diterima oleh konsumen, beberapa bentuk sediaan konvensional dikembangkan untuk penghantaran obat yang periode waktunya dipanjangkan dan untuk menghantarkan obatnya pada tempat targetnya secara khusus, beberapa obat memiliki indeks terapi absorpsi sempit dan obat yang transpornya dimediasi pembawa di daerah lambung dan bagian atas usus kecil memiliki bioavailabilitas rendah ketika diberikan dalam bentuk sediaan konvensional (Latif dkk., 2012)

Merupakan sistem penghantaran obat yang memiliki kemampuan menahan obat di dalam saluran pencernaan khususnya di lambung untuk memperpanjang periode waktu, setelah obat lepas selama periode waktu yang diisyaratkan, bentuk sediaan harus terdegradasi tanpa menyebabkan gangguan pencernaan

Seiring dengan semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, di dunia farmasi pun tidak ketinggalan. Semakin hari semakin banyak jenis dan ragam dari penyakit dan perkembangan pengobatan terus dikembangkan. Untuk mendapatkan obat baru diperlukan biaya yang tidak sedikit dan waktu yang cukup lama. Akan tetapi upaya untuk mengobati penyakit tidaklah harus dengan menggunakan obat yang baru saja, salah satunya dengan cara memodifikasi obat yang sudah ataupun bentuk sediaanannya.

Berbagai macam turunan obat telah dibuat untuk meningkatkan efektifitas obat. Ada yang dibuat dalam bentuk garamnya, dan tidak sedikit juga yang dibuat dalam bentuk

kompleksnya. Selain memodifikasi senyawa obat upaya yang banyak dilakukan adalah memodifikasi bentuk sediaan dan cara penghantaran obat. Berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi.

Berbagai macam cara pemberian obat telah banyak dilakukan, ada yang diberikan secara oral, injeksi, ditetekan, dioleskan, disisipkan, dilekatkan disemprotkan dan lain-lain. Cara pemberian obat yang paling banyak dilakukan adalah cara pemberian obat oral. Cara pemberian obat peroral ini selain mudah dilakukan, juga antara lain karena bila ada kekeliruan mudah menanggulangnya. Obat yang diberikan secara oral secara garis besar ada dua tujuan pengobatan, yaitu ada yang ditujukan untuk bekerja lokal dan untuk tujuan sistemik. Efektifitas obat dari kedua tujuan pengobatan ini dapat ditingkatkan dengan cara mengontrol pelepasan obat dan tempat pelepasan obat.

Sistem penghantaran obat lepas lambat merupakan salah satu sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang dimodifikasi untuk memperpanjang efek obat. Hanya saja efektivitas sediaan obat pelepasan diperlambat dibatasi oleh kondisi fisiologis saluran cerna, antara lain waktu pengosongan lambung, waktu transit disaluran cerna dan waktu tinggal sediaan di usus bagian atas. Umumnya faktor ini tidak dapat dikontrol sehingga sekalipun pelepasan obat diperlambat, efikasi obat akan rendah, karena walaupun pelepasan obat diperlambat, obat tidak diabsorpsi karena sudah tidak berada di lokasi absorpsi. Permasalahan ini dapat diatasi dengan sistem penghantaran obat dimodifikasi yang mempunyai waktu tinggal diperlama di tempat terjadinya absorpsi serta kontak optimal antara sediaan dan lokasi terjadinya absorpsi. Dengan demikian absorpsi obat menjadi lebih optimal dan bioavailabilitas / ketersediaan hayati obat akan meningkat sehingga efektifitas obat menjadi optimal dengan

menggunakan sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung dengan pelepasan obat yang terkontrol.

Berbagai sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung telah banyak diteliti dan produknya sudah banyak yang beredar. Pada bagian awal buku ini, yaitu pada bab II akan menguraikan tentang anatomi fisiologi saluran pencernaan sebagai pengetahuan dasar yang perlu dipahami sebelum mempelajari sistem penghantaran obat yang diberikan peroral. Pada bab berikutnya menguraikan mengenai sistem 4 penghantaran obat baru atau New Drug Delivery System (NDDS), sistem penghantaran obat lepas lambat, sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol, dan sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung, sistem penghantaran mengapung (floating drug dosage systems (FDDS)) yang ditahan di lambung, sistem penghantaran mukoadhesif di lambung, sistem penghantaran mengembang yang ditahan di lambung (Swelling/ Expanding Systems), sistem penghantaran densitas tinggi (High-density systems) yang ditahan di lambung, sistem penghantaran magnetik (Magnetic systems), Ion exchange resins, Osmotic regulated systems dan Super porous hydrogel system.

1.2 Keuntungan dan Kerugian

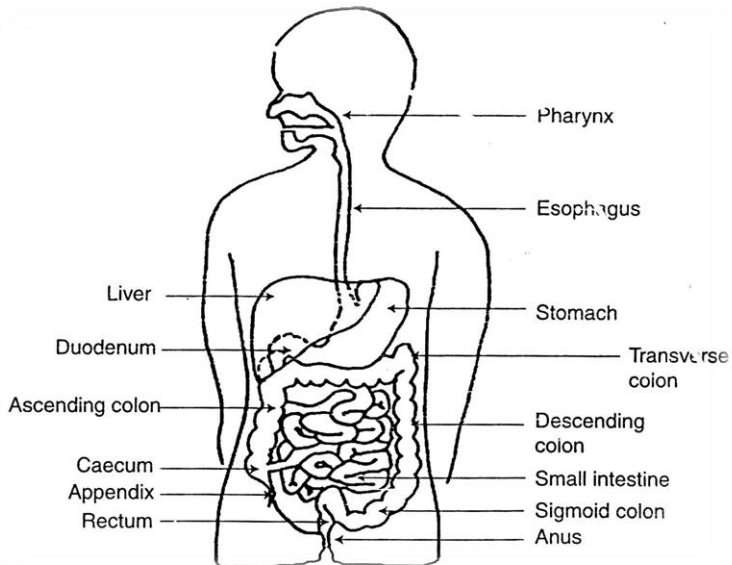
1.2.1 Keuntungan :

- Meningkatkan absorpsi obat, karena meningkatkan GRT dan meningkatkan waktu kontak bentuk sediaan pada tempat absorpsinya
- Obat diantarkan secara terkontrol
- Penghantaran obat untuk aksi local dilambung
- Meminimalkan iritasi mukosa oleh obat dengan melepaskan obat secara lambat pada laju yang terkontrol
- Treatment gangguan gastrointestinal seperti refluks gastroesofagus
- Mudah diberikan dan pasien merasa lebih nyaman.

1.2.1 Kerugian :

- Diperlukan konsentrasi cairan yang cukup tinggi dalam lambung untuk daya apung penghantaran obat, mengapung didalamnya dan untuk bekerja secara efisien
 - System floating tidak cocok untuk obat-obatan yang memiliki masalah kelarutan atau stabilitas dalam cairan gastrik atau lambung
 - Obat-obatan yang diabsorpsi secara baik sepanjang saluran pencernaan dan yang menjalani first pass metabolisme signifikan mungkin kurang pas untuk GRDDS karena pengosongan lambung yang lambat dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas sistemik
 - Obat-obatan yang iritan terhadap mukosa lambung tidak cocok untuk GRDDS
- (Latif dkk., 2012)

1.3 Fisiologis dan Struktur



a. Pharynx

Faring merupakan pipa berotot berbentuk seperti cerobong yang letaknya bermula dari bagian dasar tengkorak sampai persambungannya dengan esofagus pada ketinggian tulang rawan (kartilago) krikoid. Faring terbagi atas tiga bagian, yaitu nasofaring, orofaring dan laringofaring (hipofaring). Faring mempunyai unsur-unsur, yaitu mukosa, palat lendir (mukosa blanket) dan otot.

Faringitis merupakan penyakit umum pada dewasa dan anak-anak. Faringitis merupakan peradangan dinding faring yang dapat disebabkan oleh virus (40-60%), bakteri (lima sampai 40%), alergi, trauma, toksin dan lain-lain.² Anak-anak dengan usia lima sampai lima belas tahun merupakan kelompok usia yang paling rentan untuk terinfeksi faringitis.

b. Esophagus

Esophagus merupakan saluran muskular yang menghubungkan faring dengan gaster. Membentang mulai dari laryngopharyng di junctura pharyngo-esophagealis sampai ke orificium cardiaca dari gaster. Dibentuk oleh otot lurik di bagian sepertiga superiornya, otot polos bada sepertiga distalnya, dan gabungan antara otot lurik dengan otot polos di sepertiga mediannya. Pars cervivalisnya dimulai dari margo inferior cartilago cricoidea kira-kira setinggi C6 pada garis median.

Oesophagus adalah saluran muskular yang panjangnya berkisar 25 cm, menghubungkan pharynx dengan gaster. Saluran ini dimulai di leher, sejajar dengan batas bawah tulang rawan cricoidea dan corpus vertebrae cervicalis VI, dan turun sebagian besar di anterior dari columna vertbralis melalui

mediastinum superior dan posterior, menembus diaphragma, sejajar dengan vertebrae thoracalis X, dan berakhir pada bagian cardia dari gaster setinggi vertebrae thoracalis XI

Dari luar junctura pharyngo-esophagealis terlihat menyempit yang disebabkan oleh pars cricopharyngealis dari musculus constrictor pharyngealis inferior (spincter esophagus superior). Saat berakhir di bagian cardia dari gaster menjadi junctura esophago-gastrica, superior dari junctura ini otot-otot diaphragma membentuk hiatus esophagealis yang berfungsi sebagai spincter fisiologis (spincter esophagus inferior) yang akan mengalami kontraksi dan relaksasi.^{1,2} Penyakit yang terjadi pada esophagus ditandai dengan dua gejala utama yaitu disfagia (kesulitan menelan) dan nyeri pada daerah dada dan punggung). Gejala yang lain dapat berupa ditemukannya tanda-tanda obstruksi mekanis (stictur, tumor, esofagitis eosinofilik), kelainan motorik utama (achalasia, obstruksi esofagogastrik junction outflow, hilangnya kontraktilitas, spasme esophagus di bagian distal, jackhammer esophagus), dan GERD (Gastro Esophageal Reflux Disease).

c. Stomach

Setelah makanan masuk ke gaster terjadi pencernaan secara mekanik oleh gerak otot-otot dinding gaster dan secara kimiawi oleh sekret yang dikeluarkan oleh mukosa gaster.²⁰ Mukosa gaster menghasilkan:

- Asam hidroklorik yang berfungsi sebagai anti kuman
- Faktor intrinsik (oleh sel parietal pada fundus gaster) yang berperan dalam absorpsi vitamin B12
- Pepsinogen yang berfungsi memecah protein

- Lipase gastrik (oleh sel chief pada fundus gaster) berfungsi memecah lemak, meskipun tidak seefektif lipase pancreas.
 - Hormon gastrin (oleh sel G) yang berfungsi memacu kerja enzim pencernaan
 - Histamin (oleh sel enterokromafin), endorfin, serotonin, cholecystokinin, dan somatostatin (yang dihasilkan oleh sel enteroendokrin gaster)
 - Mukus (oleh sel goblet) bersifat protektif terhadap mukosa lambung Absorpsi juga terjadi pada lambung walau hanya sedikit, bahan yang diabsorpsi pada lambung bersifat sangat larut lemak, seperti alkohol dan beberapa jenis obat seperti aspirin dalam jumlah kecil.
- Setelah makanan masuk ke dalam lambung.

d. Small Intestine

Intestinum tenue(small Intestine) merupakan bagian terpanjang tractus gastrointestinalis (6-7 m) dan terbentang dari orificium pyloricum sampai ileocecal junction. Saluran ini terdiri atas duodenum, jejunum, dan ileum (Drake et al., 2018; Hansen, 2019).

e. Anus

Anus merupakan lubang di ujung saluran pencernaan, dimana bahan limbah keluar dari tubuh. Sebagian anus terbentuk dari permukaan tubuh (kulit) dan sebagian lainnya dari usus. Suatu cincin berotot (sfingter ani) menjaga agar anus tetap tertutup.

Fungsi utama anus merupakan feses dibuang dari tubuh melalui proses defekasi (buang air besar BAB). Setelah dicerna di usus halus, makanan kemudian dibawa ke usus besar yang terdiri dari sekum, kolon, rectum, dan anus. Di usus besar, terjadi penyerapan air dan sisa-sisa hasil pencernaan yang melewati usus besar disebut feses. Feses disimpan di

rectum, dan ketika rectum penuh, otot sfingter eksternal dan internal di saluran anal dan anus akan relaksasi sehingga feces bisa keluar dari tubuh melalui anus. Guyton A. C, Hall J. E. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11. Jakarta : EGC.

f. Liver

Hati merupakan organ tubuh yang paling sering mengalami kerusakan apabila terkena toksik. Zat toksik yang masuk kedalam tubuh akan mengalami proses detoksefikasi (dinetralisasi) di dalam hati oleh fungsi hati. Senyawa racun ini akan diubah menjadi senyawa lain yang sifatnya tidak lagi beracun terhadap tubuh. Jika jumlah racun yang masuk kedalam tubuh relatif kecil atau sedikit fungsi detoksifikasi baik, dalam tubuh tidak akan terjadi gejala keracunan. Namun, apabila racun masuk ke hati dalam jumlah yang besar dapat menyebabkan kerusakan struktur mikroanatomi hati

g. Duodenum

Duodenum merupakan salah satu dari tiga bagian utama pada usus halus dan berbentuk seperti huruf C yang menghubungkan lambung dengan bagian lain dari usus halus. Secara anatomis, duodenum terletak pada regio epigastrika dan umbilikal (Corwin, 2009).

Duodenum dibagi dalam empat bagian yang tersusun secara berurutan. Bagian pertama dari duodenum berasal dari pylorus lambung lalu berjalan ke atas dan belakang hingga setinggi vertebra lumbalis II, bagian kedua yang berjalan vertikal ke bawah di depan hilum renale dextrum di sisi kanan vertebra lumbalis II dan III, bagian ketiga yang berjalan horizontal lalu melintas di depan columna vertebralis dan berjalan menyusuri sisi bawah kaput pankreatis, dan bagian keempat yang berjalan ke atas lalu ke kiri

hingga mencapai flexura duodenojejunalis, yang tetap berada pada posisinya karena ditahan oleh ligamentum Treitz (Snell, 2014)

h. scending Colon

Usus besar terletak dari ujung distal ileum sampai anus dan ukuran pada orang dewasa sekitar 1,5 meter. Memiliki lumen dengan diameter yang lebih besar dibanding usus halus. Struktur usus besar mulai caecum dan appendix vermiformis di regio inguinalis dekstra lalu naik ke atas sebagai kolon ascendens melewati regio lateralis dekstra menuju regio hypochondrium dextra, di bawah hepar belok ke kiri membentuk fleksura coli dekstra (flexura hepatica) lalu menyeberangi abdomensebagai colon transversum menuju hypochondrium sinistra. Di posisi tersebut yakni tepat di bawah lien, belok ke bawah membentuk flexura coli sinistra (flexura lienalis) lalu berlanjut sebagai colon descendens melewati regio lateralis sinistra menuju regio inguinalis sinistra, saat masuk di bagian atas cavitas pelvis sebagai colon sigmoideum lalu berlanjut sebagai rectum di dinding posterior cavitas pelvis dan berakhir menjadi canalis analis. (Drake et al , 2014)

i. Caecum

Merupakan struktur intraperitoneale dan bagian pertama dari usus besar. Pada dinding posteromedial melekat appendix vermiformis yakni di ujung ileum. Appendix vermiformis berbentuk tabung sempit yang berongga dan ujungnya buntu. Terdapat agregasi jaringan limfatik yang luas di dindingnya dan menggantung pada ileum terminal oleh mesoappendix yang berisi vasa appendicularis. (Drake et al , 2014)

j. Appendix

Appendix, adalah suatu tabung kecil yang buntu berasal dari caecum pada pertemuan tiga taenia coli (bagian distal ileocaecal junction). Appendix adalah bagian dari usus besar yang bentuknya seperti cacing dan dalam bahasa latin disebut appendix vermiformis, terletak di regio ossa iliaca dextra pada titik Mc Bourney atau sepertiga dari garis yang ditarik dari spina iliaca anterior superior dextra ke umbilicus. Panjang appendix bervariasi, yaitu dari 8-10 cm (rata-rata 2-20 cm. 10,11 Kedudukan pangkal appendix tetap, sedang ujung appendix dapat berada di paracolica (8,4%, terletak pada sulcus di sisi luar caecum); retrocaecal (63%, terletak di belakang caecum dan mungkin sebagian atau seluruh appendix terletak retroperitoneal); pelvical (33 %, appendix mengarah ke cavum pelvis); preileal, promontorial (1%, ujung appendix mengarah ke promontorium), post ileal (1%) dan subcaecal (2%).

Appendix merupakan sisa organ vestigial atau struktur yang sebelumnya mempunyai fungsi digestivus kemudian dalam perkembangannya mengalami rudimenter.10, 11 Kejadian appendicitis meningkat pada orang yang intake makanannya rendah serat.10 Beberapa penyebab obstruksi termasuk hiperplasia lymphoid yang secara sekunder diikuti Irritable Bowel disease (IBD) atau infeksi (sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda), Fecal stasis atau fecalith (sering terjadi pada orang tua), parasit (terutama di negara-negara timur) dan penyebab yang lain, yaitu: benda asing dan neoplasma.10,11 Stadium awal appendicitis disebabkan sumbatan pada lumen appendix yang menyebabkan mucosa appendix menjadi oedem,

ulserasi mukosa, diapedesis bacterial, akumulasi cairan dan peningkatan tekanan intraluminal appendix mengakibatkan distensi lumen appendix. Tekanan intraluminal appendix terus meningkat dapat menyebabkan obstruksi pada aliran limfatik dan aliran vena sehingga perfusi kapiler akan meningkat dan memberikan peluang pada bakteri dan cairan intraluminal invasi ke dinding appendix.

k. Rectum

Adalah ruangan yang berawal dari ujung usus besar (setelah kolon sigmoid) dan berakhir di anus. Biasanya rektum ini kosong karena tinja disimpan di tempat yang lebih tinggi, yaitu pada kolon desendens. Rektum adalah bagian terakhir dari kolon, menghubungkan kolon sigmoid (di atas) dan anus (di bawah). Rektum menyimpan feces sampai dikeluarkan dari tubuh. Secara anatomi rektum terbentang dari vertebra sakrum ke-3 sampai garis anorektal. Secara fungsional dan endoskopik, rektum dibagi menjadi bagian ampula dan sfingter. Bagian sfingter disebut juga annulus hemoroidalis, dikelilingi oleh muskulus levator ani dan fascia coli dari fascia supra-ani. (Handayani & Kautsar, t.t.)

1.4 Faktor Fisiologi Yang Berpengaruh Pada Bioavailabilitas Oral

Pemberian obat melalui oral harus melalui beberapa tahap hingga dapat memberikan efek terapi. Namun ada beberapa obat yang memberikan sedikit efek terapinya. Hal ini karena terbatasnya penyerapan atau permeabilitas obat sehingga menyebabkan bioavailabilitas yang rendah dalam tubuh (Vincent J. Wachter et al., 1998). Penyerapan obat dari saluran gastrointestinal (GI) dipengaruhi oleh beberapa factor :

Pertama terdiri dari sifat fisikokimia obat, termasuk pKa, kelarutan, stabilitas, difusivitas, dan lipofilisitas.

Kedua terdiri dari faktor fisiologis seperti pH GI, pengosongan lambung, , metabolisme dinding usus, dan transportasi aktif termasuk proses transporter efluks oleh P-glycoprotein (p-gp) (Manthena V.S. Varma, Ramesh Panchagnula, 2005).

1.5 Faktor Bahan Alam

Faktor obat yang dapat mempengaruhi ketersediaan hayati mencakup bentuk obat, bentuk sediaannya, formula, cara pembuatan sediaan dan lain-lain. Obat dapat berada dalam bentuk asam/basa atau garamnya atau dalam bentuk ester atau dalam bentuk kompleks. Masing-masing bentuk obat ini memiliki karakteristik fisik dan kimia tersendiri yang akan menimbulkan perbedaan ketersediaan hayatinya. Bentuk

sediaan yang berbeda dari obat yang sama akan berbeda kecepatan absorpsinya sehingga dapat mempengaruhi ketersediaan hayati obat tersebut. Walaupun bentuk sediaannya sama jika formula dan cara pembuatan sediaannya berbeda maka kecepatan melarut obat tersebut akan berbeda sehingga kecepatan absorpsinya berbeda yang mengakibatkan ketersediaan hayatinya berbeda(5,6,7,8).

Kecepatan absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh kondisi pasiennya. Semakin cepat sirkulasi darah maka akan semakin banyak obat yang terabsorpsi. Oleh karena itu diperkirakan semakin cepat dan semakin banyak obat tersedia dalam bentuk terlarut di tempat absorpsi maka akan semakin cepat dan semakin banyak juga terjadinya proses absorpsi. Lambung selain memiliki luas permukaan yang lebih kecil dibandingkan dengan usus juga waktu transit obat di lambung lebih cepat dibandingkan di usus. (Susanti, t.t.)

Absorpsi obat dapat terjadi di lambung, usus kecil maupun usus besar, walaupun absorpsi pada kenyataannya yang paling banyak terjadi di usus. Dalam dua dekade terakhir banyak sekali penelitian yang dilakukan tentang sistem penghantaran obat yang ditahan di lambung. Apabila obat/sediaan obat dipertahankan dilambung dalam jangka yang cukup lama, maka diharapkan absorpsi obat di lambung dan di usus akan optimal (Kurniawan, t.t.)

1.6 Faktor Formulasi Yang Berpengaruh Pada Bioavailabilitas

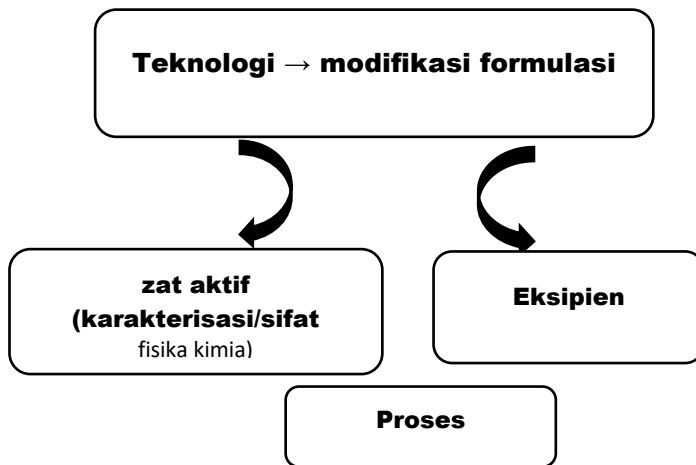
Dalam merancang suatu produk obat yang akan melepaskan obat aktif pada sediaan yang dibuat secara sistemik harus mempertimbangkan:

- 1) jenis produk obat;
- 2) sifat bahan tambahan dalam produk obat;
- 3) sifat fisikokimia obat itu sendiri

(Shargel & Andrew, 2005). Untuk obat yang diberikan secara oral, bioavailabilitasnya mungkin kurang dari 100% karena:

1. Obat diabsorpsi tidak sempurna,
2. Eliminasi lintas pertama (First-Pass Elimination) obat di absorpsi menembus dinding usus, darah vena porta mengirimkan obat ke hati sebelum masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Obat dapat dimetabolisme di dalam dinding usus atau bahkan di dalam darah vena porta. Hati dapat mengekskresikan obat ke dalam empedu .
3. Laju absorpsi

1.7 Teknologi Konvensional Oral Drug Delivery



Penghantaran sediaan oral/oral drug delivery system Merupakan rute yang paling banyak dalam menghantarkan obat secara sistemik Bagi API yang absorpsinya rendah di GI, dan tidak stabil terhadap enzim pencernaan dan Perlu dimodifikasi maka terjadilah Pengembangan system penghantaran oral.

Sistem penghantaran yang digunakan:

- a. Immediate Release (Pelepasan Segera), cepat mencapai onset dan efek terapi, cepat dieliminasi.
- b. Controlled Release (Pelepasan Terkendali), Mempertahankan kadar obat dalam darah dengan mengendalikan pelepasan dan disolusi obat, meningkatkan keamanan penggunaan obat.
- c. Targeted Release (Pelepasan Tertarget), menghantarkan obat pada lokasi aksi dan mempertahankan obat tetap berada pada lokasi tersebut.
 - Mekanisme untuk sistem pelepasan terkontrol dengan menggunakan polimer : Mengendalikan laju difusi
 - Bioerosi atau degradasi
 - Mengembang (Swelling) atau dengan tekanan osmotik (Hati, t.t.)

1.8 Teknologi Baru Oral Drug Delivery

1.8.1 Improvements in retention mucoadhesives

Sistem mucoadhesive dapat meningkatkan absorpsi dengan cara:

- Melokalisasi pada daerah tt dari GI tract
- Meningkatkan kontak yang erat antara sediaan dengan tempat absorpsi
- Memperlama waktu tinggal sediaan dalam GI tract
- Meningkatkan konsentrasi obat pada tempat absorpsi/adhesi
- Mencegah sediaan diencerkan atau degradasi oleh sekresi GI

1.8.2 Improving the absorption of poorly absorbed drug moieties

- Lipidization strategies : membuat prodrug yang lebih lipofilik merubah gugus polar: asam karboksilat dan fosfat menjadi bentuk ester
Contoh: ACE inhibitor enalapril absorpsi >> enalaprilat
- Peptides dan protein konjugasi suatu asam lemak dari obat protein dan peptide dengan obat seperti thyrotropin-releasen hormon (TRH), tetragastrin, calcitonin dan insulin. (BAB 2 P1337430115011.pdf, t.t.)

1.8.3 Exploiting natural transport mechanisms

Sistem metabolisme dan *P-glycoprotein drug efflux*. Obat dimetabolisme oleh enzim-enzim (CYP3A4) & efflux mechanism

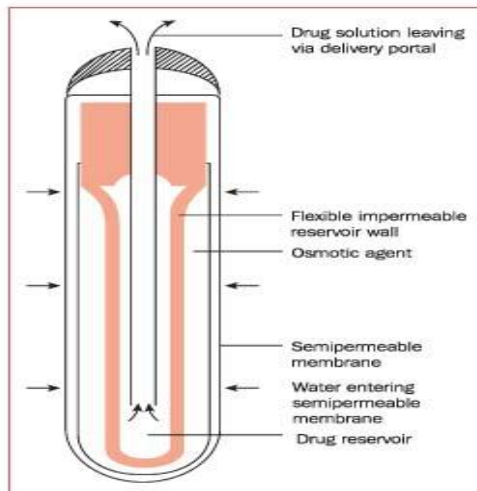
Contoh : saquinavir (protease inhibitor) (HIV drug) + Ritonavir (Ritonavir- menghambat CYP3A4)

1.8.4 Penetration enhancers

Paracellular absorption enhancer : chelating agent. EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)- berikatan dengan calcium dan magnesium untuk membuka *tight junction* (lubang paracellular).

1.8.5 Improvement in targeted drug release

- Osmotic pump



1.8.6 Targeted drug delivery to the colon

- Ditujukan terutama u terapi lokal di colon (Inflammatory bowel disease, kanker colon)
- Bisa juga untuk tempat absorpsi u pengantaran obat secara sistemik

Kelebihan dari CDDs :

- Prolonged residence time (30-40 jam)
- Relatively low enzyme
- Dapat dihindari first pass effect

PUSTAKA

- Handayani, R., & Kautsar, A. P. (t.t.). Strategi Baru Sistem Penghantaran Obat Transdermal Menggunakan Peningkatan Penetrasi Kimia. *15*, 13.
- Kurniawan, D. W. (t.t.). Gastro-Retentive Drug Delivery System. *38*.
- Latif, M. S., Rusdiana, T., & Gozali, D. (2012). Artikel Tinjauan: Pengaruh P-Glycoprotein (P-GP) Terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin. *15*, 6.
- Susanti, N. (t.t.). Bab II Bentuk Sediaan Obat. *36*.



ORAL DRUG DELIVERY

(Bagian II)

2.1 Pendahuluan

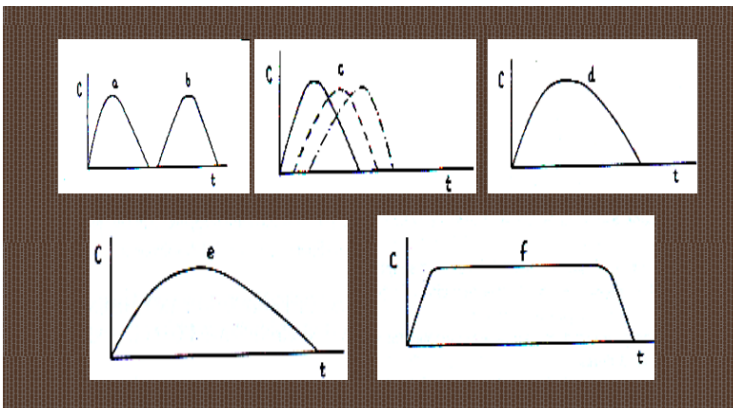
Akhir-akhir ini, semakin banyak terjadinya resistensi penyakit terhadap suatu obat ataupun terapi. Selain itu juga sering terjadi kasus over dosis sehingga menyebabkan efek samping atau gangguan kesehatan lainnya bagi konsumen atau pasien. Sehi diperlukan suatu metode penghantaran obat yang dapat dengan selektif mengenali lokasi spesifik tertentu sehingga dapat meningkatkan efektivitas dari obat tersebut di lokasi tertentu. Oleh karena itu, saat ini banyak dilakukan penelitian dan perkembangan teknologi dalam bidang sistem penghantaran obat tertarget atau *Targeted Drug Delivery System (TDDS)*. Komponen yang menjadi target suatu sediaan TDDS dapat berupa enzim, reseptor, kanal ion, transporter, dll. Perkembangan teknologi TDDS banyak dikembangkan antaralain dengan tujuan untuk menurunkan dosis yang diperlukan oleh tubuh, meningkatkan efektivitas terapi dan pengobatan, serta meminimalisir efek samping daari suatu sediaan konvensional.

2.2 Pengertian Oral Controlled Delivery System

Pelepasan terkontrol berarti setiap sistem penghantaran obat yang mempertahankan pelepasan obat yang memadai dan diinginkan selama periode waktu yang diperpanjang. Matriks polimer hidrofilik banyak digunakan untuk memformulasi bentuk sediaan yang terkontrol. Peran sistem penghantaran obat yang ideal adalah menyediakan jumlah obat yang tepat pada interval waktu yang teratur dan pada tempat kerja yang tepat untuk

mempertahankan rentang terapeutik obat dalam plasma darah. Sistem penghantaran obat IR tidak memiliki beberapa fitur seperti pemeliharaan dosis, laju pelepasan terkontrol, dan penargetan lokasi. Penghantaran obat terkontrol oral memiliki beberapa keuntungan potensial seperti laju pelepasan terkontrol dan pemeliharaan dosis dalam plasma. Formulasi CR memiliki beberapa polimer atau lilin yang membengkak atau keduanya yang mengontrol laju pelepasan. Penggunaan sistem reservoir juga terkenal untuk mengontrol laju pelepasan. Sistem penghantaran obat pelepasan terkontrol bekerja pada banyak mekanisme berbeda untuk mengontrol laju pelepasan obat.

Controlled Release (Pelepasan Terkendali), Mempertahankan kadar obat dalam darah dengan mengendalikan pelepasan dan disolusi obat, meningkatkan keamanan penggunaan obat. Controlled release dosage form (sediaan dengan pelepasan terkontrol) adalah suatu bentuk sediaan yang dibuat secara khusus, sediaan dirancang untuk melepas obat dengan kinetik orde nol dalam jumlah yang sesuai untuk mempertahankan level terapeutik obat selama 24 jam atau lebih Gambar 1.2.1 memperlihatkan beberapa model bentuk pelepasan obat dari bentuk sediaan obat.



Gambar 2.1 Profil kadar obat dalam plasma setelah pemberian sediaan oral dengan tipe pelepasan obat (a) immediate release, (b) delayed release, (c) repeated (gradual) release, (d) prolonged release, (e) extended release (f) controlled releases.

Ada beberapa keuntungan sistim penghantaran obat pelepasan terkontrol bila dibandingkan dengan sediaan konvensional, yaitu sistem ini dapat:

1. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
2. Mengurangi jumlah total obat yang dibutuhkan untuk mendapatkan respon terapeutik yang diinginkan.
3. Mempertahankan kadar terapeutik obat dalam plasma.
4. Meningkatkan kepatuhan penderita.
5. Memberikan efek yang sama/seragam.
6. Meminimalkan kemungkinan terjadinya akumulasi obat pada pengobatan kronis.
7. Mengurangi iritasi lambung dan efek samping lainnya.

Selain mempunyai banyak keuntungan sistim penghantaran obat baru ini juga mempunyai keterbatasan-keterbatasan, seperti:

1. Harganya relatif mahal.
2. Dapat terjadi dosis dumping.
3. Hubungan antara in vitro dan in vivo sering tidak dapat diramalkan.
4. Ketersediaan hayati lebih rendah dengan meningkatnya eliminasi lintas pertama.
5. Pencapaian dan pemeliharaan kerja obat dapat dihambat karena adanya faktor variabel fisiologis terutama pada sediaan peroral, seperti pH lambung dan usus, aktifitas enzim, waktu tinggal dalam lambung dan usus halus serta adanya makanan dan tingkat penyakit penderita.
6. Sediaan lepas lambat oral mempunyai waktu tinggal dalam saluran pencernaan hanya 12 jam.
7. Tidak semua zat aktif dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat.
8. Produk lepas lambat biasanya mengandung jumlah zat aktif dua sampai tiga kali dosis tunggal sediaan konvensional, sehingga tidak bisa untuk obat dengan dosis besar.

9. Obat yang memiliki koefisien partisi dan kelarutan dalam air yang besar bukan merupakan suatu pilihan .
10. Bentuk obat yang tidak terionisasi serta koefisien partisi dapat digunakan untuk memperkirakan absorpsi obat.
11. Obat harus stabil pada berbagai kondisi cairan biologis, hal ini dapat diatasi dengan cara mencegah terjadinya kontak dengan lokasi saluran cerna dimana terjadi ketidakstabilan.
12. Obat dengan bobot molekul lebih besar dari 500-700 menunjukkan koefisien difusi yang rendah, sehingga sulit dibuat sediaan dengan pelepasan dimodifikasi.
13. Waktu paruh obat yang dapat digunakan sebagai pegangan umum untuk sediaan dengan pelepasan dimodifikasi adalah 2 sampai 6 jam.
14. Diperlukan kecepatan absorpsi yang relatif lebih cepat dari pelepasannya.
15. Obat akan lebih aman untuk keberhasilan sediaan, bila mempunyai indeks terapi lebih besar dari 10.

Faktor-faktor yang mempengaruhi pengembangan dan rancangan sistem penghantaran obat lepas lambat:

1. Sifat fisikokimia obat, meliputi stabilitas, kelarutan, koefisien partisi, ukuran molekul dan ikatan protein.
2. Rute pemberian, lokasi tubuh dimana obat digunakan dapat membatasi teknologi yang dapat digunakan untuk merancang sistem, seperti ketidakleluasaan fisiologis yang disebabkan oleh eliminasi lintas pertama, motilitas saluran cerna, suplai darah serta eliminasi oleh hati dan limpa.
3. Lokasi sasaran, dengan memaksimalkan fraksi obat yang mencapai organ/jaringan sasaran melalui pemberian lokal atau menggunakan pembawa, sehingga efek samping dapat dikurangi.
4. Pengobatan akut atau kronis untuk mencapai penyembuhan.

5. Penyakit, perubahan patologi selama sakit memegang peranan penting dalam merancang sistim penghantaran obat.
6. Kondisi penderita, variasi individu penderita sangat mempengaruhi sistem penghantaran obat.

Tidak semua zat aktif dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat untuk sediaan oral. Ada beberapa kriteria yang perlu diperhatikan dalam memilih zat aktif untuk sediaan lepas lambat, yaitu:

1. Ukuran dosis, zat aktif yang memiliki dosis lazim lebih besar dari 0,5 g tidak sesuai untuk sediaan lepas terkendali dan lambat.
2. Kelarutan dalam air, zat aktif dengan kelarutan terlalu besar dan zat aktif yang sukar larut akan sulit untuk memformulasinya karena jumlah zat yang tersedia untuk diabsorpsi terbatas oleh kelarutan.
3. Koefisien partisi, zat aktif harus mempunyai koefisien partisi yang seimbang agar dapat mencapai sirkulasi sistemik dalam jumlah cukup untuk menimbulkan efek terapeutik.
4. Stabilitas, kebanyakan sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan zat aktif disepanjang saluran cerna, sehingga zat aktif yang tidak stabil dalam lambung dan usus tidak sesuai untuk diformulasikan dalam sediaan lepas terkendali dan lepas lambat.
5. Penyerapan, zat aktif yang diabsorpsi dengan lambat atau berubah-ubah, tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat.
6. Distribusi, zat aktif dengan volume distribusi tinggi tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat.
7. Metabolisme, zat aktif yang dimetabolisme oleh enzim di usus akan tersedia lebih sedikit untuk dimetabolisme jika

dilepaskan secara terkontrol dan lambat, sehingga memungkinkan untuk dimetabolisme lebih sempurna.

8. Waktu paruh, zat aktif dengan waktu paruh yang pendek antara 2-8 jam memungkinkan untuk dibuat sediaan lepas lambat, sedang untuk yang waktu paruhnya panjang sangat memungkinkan akumulasi.
9. Indeks terapi, zat aktif dengan indeks terapi sempit sulit untuk dibuat sediaan lepas kontrol dan lepas lambat, sehingga memerlukan pengendalian yang tepat.
10. Kumulatif, zat aktif yang bersifat kumulatif tidak sesuai untuk sediaan lepas kontrol dan lambat (Indrawati 2012).

Ber macam bentuk sediaan yang dapat dibuat untuk sediaan lepas terkontrol adalah pellet, pellet salut, mikrokapsul, resin penukar ion, hidrogel, pompa osmotik dll. Berdasarkan mekanisme pelepasan obat, sistem penghantaran terkontrol yang diberikan secara oral dapat dikelompokkan menjadi 5, yaitu:

1. Pelepasan dengan disolusi terkontrol (seperti kontrol disolusi dari enkapsulasi, dan matriks)
2. Pelepasan difusi terkontrol (reservoir dan matriks)
3. Pelepasan osmotik terkontrol
4. Resin penukar ion
5. Sistem gastroretentive (penahanan di lambung)

2.3 Diffusion Controlled Release

Sistem dengan pelepasan difusi terkontrol dibuat melalui enkapsulasi partikel obat dalam membran polimer atau dengan mendispersikan obat dalam matriks polimer. Berbeda dengan sistem disolusi terkontrol, pada sistem difusi terkontrol obat dibuat tersedia sebagai suatu hasil pemisahan melalui polimer.

Kecepatan pelepasan obat (dm/dt), adalah :

$$dm/dt = ADK \cdot (\Delta C)/l$$

keterangan:

- dm/dt = kecepatan pelepasan obat

- A = luas permukaan yang kontak dengan medium
- S = kelaruran obat
- D = koefisien difusi
- ΔC = perbedaan konsentrasi
- K = koefisien partisi antara inti obat dan membran
- L = panjang difusi

a. Reservoir devices

Reservoir devices merupakan bahan obat dikelilingi oleh membran polimer yang mengontrol pelepasan bahan obat.

Ketunggannya yaitu mungkin dapat diperoleh pelepasan Zero-order, Kecepatan pelepasan bahan obat tergantung tipe polimer. Sedangkan kerugian dari sistem reservoir yaitu sistem harus dibuang secara fisik dari tempat menempel, kesulitan untuk menghantarkan obat dengan BM besar, umumnya meningkatkan cost per unit dosis, toksisitas potensial terjadi jika sistem salah

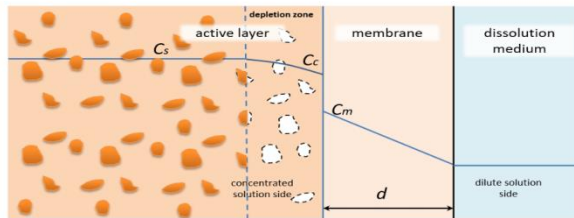
Reservoir Diffusion Products :

Products	Bahan aktif	Pabrik
Nitro-Bid Capsules	Nitrogliserin	Marion
Cerespan capsules	Papaverin HCl	Rhone-Poulenc
Histapan capsules	CTM, PPH, methscopolamin	Rhone-Poulenc
Nitrospan capsules	Nitrogliserin	Rhone-Poulenc
Broncodyl S-R capsules	Theophylin	Sanofi-Winthrop

Dalam sistem reservoir obat adalah molekul terlarut atau terdispersi dalam reservoir yang dikelilingi oleh membran lembam yang membatasi laju. Dalam perangkat monolitik atau matriks, membran ini tidak ada. Meskipun pengiriman terkontrol dari perangkat monolitik sangat mungkin dilakukan, keberadaan membran biasanya memberikan profil pelepasan yang lebih baik. Pada prinsipnya, pelepasan orde nol (pelepasan konstan dalam

waktu) dapat didekati dengan sistem reservoir ketika obat terdispersi dalam inti pada konsentrasi yang jauh di atas kelarutan saturasi. Pelepasan obat terjadi melalui difusi molekul obat melalui inti dan membran sistem reservoir. Karena sifatnya yang sesuai, polimer sering digunakan dalam sistem reservoir.

Gambar berikutnya menunjukkan proses difusi obat melalui membran. Sebagai akibat dari perbedaan konsentrasi pada membran, obat yang terlarut dalam reservoir inti berdifusi melalui membran ke media sekitarnya dengan kecepatan dan waktu yang dapat dikontrol. Pada lapisan aktif, permeabilitas sebaiknya jauh lebih tinggi daripada permeabilitas polimer membran. Setelah direndam dalam media disolusi, lapisan tipis hidrodinamik hadir di batas sistem reservoir. Jika ketebalan dan permeabilitas lapisan hidrodinamik yang mengelilingi membran ini lebih kecil daripada membran, membran akan membatasi laju. Di sini permeabilitas didefinisikan sebagai produk dari koefisien difusi dan kelarutan saturasi obat.



Proses difusi melalui membrane

Teknologi yang cocok dan sering digunakan untuk pembuatan sistem reservoir adalah teknologi koekstrusi. Teknologi ini secara komersial digunakan untuk memproduksi film datar multilayer (pengiriman transdermal) atau serat koaksial multilayer (implan, cincin vagina, dll).

b. Matrix devices

Matrix Devices merupakan dispersi homogen bahan obat padat di dalam campuran polimer.

Keuntungan dari sistem matrix ini yaitu pembuatan lebih mudah dibandingkan reservoir devices, dapat menghantarkan molekul dengan BM tinggi. Sedangkan kerugiannya yaitu Tidak dapat diperoleh sistem pelepasan zero-order dan penghilangan sisa matrik diperlukan untuk sistem yg ditempelkan.

Matrix Diffusion Products :

Products	Bahan aktif	Pabrik
Fero- Gradumet	Ferrous sulfata	About
Lontab	Hexocyclium methylsulfate	Ciba
Procan SR tablet	Procainamide HCl	Parke-Davis
Choledyl SA tablet	Oxtriphylline	Parke-Davis

Matriks Ini adalah jenis sistem penghantaran obat terkontrol, yang melepaskan obat secara terus menerus baik melalui mekanisme pengontrolan disolusi maupun mekanisme pengontrolan difusi. Untuk mengontrol pelepasan obat, yang memiliki sifat kelarutan yang berbeda, obat didispersikan dalam zat hidrofilik yang dapat mengembang, matriks tidak larut dari bahan hidrofobik kaku yang tidak dapat mengembang atau bahan plastik.

Sistem matriks secara luas digunakan untuk tujuan rilis berkelanjutan. Ini adalah sistem pelepasan yang memperpanjang dan mengontrol pelepasan obat yang terlarut atau terdispersi. Bahkan, matriks didefinisikan sebagai komposit yang tercampur dengan baik dari satu atau lebih obat dengan agen pembentuk gel yaitu polimer hidrofilik. Dengan metode pelepasan berkelanjutan konsentrasi terapeutik yang efektif dapat dicapai dalam

sirkulasi sistemik selama periode waktu yang lama, sehingga mencapai kepatuhan pasien yang lebih baik (Huynh dan Lee 2015).

2.4 Dissolution Controlled Release

Dissolution Controlled Release atau pelepasan kontrol disolusi merupakan sistem ini mudah diformulasikan. Obat yang diformulasi menggunakan sistem memiliki laju disolusi lambat, menghasilkan bentuk larut lambat dengan cairan usus lambung dan obat yang memiliki daya larut tinggi. Kelarutan air dan laju disolusi.

$$dm/dt = ADS/h$$

keterangan:

- dm/dt = kecepatan pelepasan obat
- A = luas permukaan yang kontak dengan medium
- S = kelarutan obat
- D = konstanta difusi
- h = tebal lapisan difusi

Dissolution Controlled Release dapat diklasifikasikan menjadi dua teknik :

a. Encapsulation Dissolution Control

Dalam sistem reservoir, partikel obat dilapisi atau dienkapsulasi dengan salah satu dari beberapa teknik mikroenkapsulasi menggunakan bahan yang larut perlahan seperti selulosa, polietilen glikol, dan lilin. Unit ini dapat dikemas dalam kapsul atau dapat dikompresi menjadi tablet kelarutan dan ketebalan lapisan memainkan peran penting dalam laju disolusi obat.

➤ Encapsulation Dissolution Products

Products	Bahan Aktif	Pabrik
Spansule capsules dexedrine	Dextroamphetamine sulfate	Smithkline Beecham

Spansule capsules hispril	Diphenylpyraline Hcl	Smithkline Beecham
Contac capsules	PPH, CTM	Smithkline Beecham
Sequel capsules artane	Trihexylphenidyl Hcl	Lederle
Sequel capsules diamox	Acetazolamide	Lederle

b. Matrix Dissolution Control

Sistem disolusi matriks dikenal sebagai monolitik karena obat yang ada dalam matriks benar-benar larut dalam medium yang mengontrol pelepasan obat. Mereka sebagian besar terbuat dari lilin lebah, lilin carnauba, minyak jarak terhidrogenasi, dll. Dan memainkan peran penting untuk mengontrol laju pelepasan obat dengan mengontrol laju penetrasi cairan disolusi ke dalam matriks dengan mengubah porositas tablet, mengurangi keterbasahannya atau dengan sendirinya larut pada tingkat yang lebih lambat. Obat rilis umumnya mengikuti kinetika orde pertama dari sistem matriks tersebut (Ankit 2013).

➤ Matrix Dissolution Products

Products	Bahan Aktif	Pabrik
Timespan tablet mestinon	Pyridostigmine bromide	Roche
Cronotab tablet disoprol	Dexbropheniramine maleat	Schering
Tempule capsules nicobid	Nicotinic acid	Rhone-poulene
Repetab tablet chlortrimeton	CTM	Schering

2.5 Osmotic

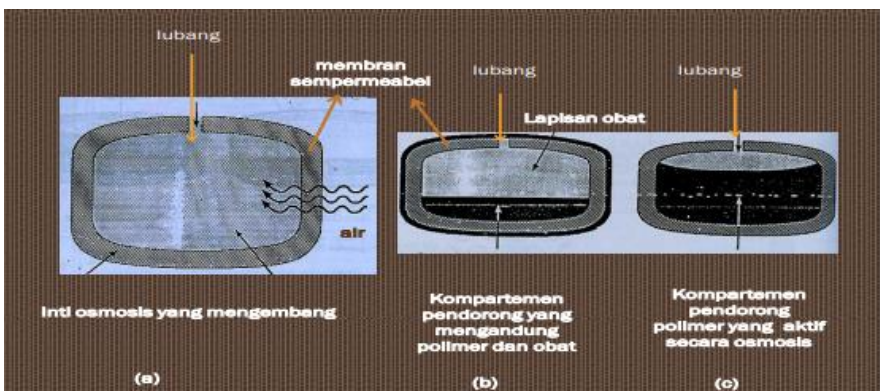
Pada sistem dengan pelepasan osmosis terkontrol, penghantaran obat dari sistem dikontrol oleh pelarut yang berpenetrasi melewati membran semipermeabel, kemudian keluar membawa obat melalui lubang (Gambar II. 2.4). Perbedaan tekanan osmosis dan tekanan hidrostatik pada masing-masing sisi

membran semipermeabel menentukan transport ke dalam sistem. Kecepatan penghantaran obat dari sistem (dm/dt) tergantung pada tekanan osmosis formulasi (π_s) seperti:

$$dm/dt = A/h \cdot k \pi_s \cdot S$$

keterangan:

- dm/dt = kecepatan pelepasan obat
- A = luas membran semipermeabel
- k = permeabilitas membran
- h = tebal



Gambar 2.2 Skema . (a) pompa osmotik elementer (EOP), (b) Sistem OROS Push- Pull sebelum berlangsung, (c) Sistem OROS selama berlangsung

Jenis-jenis pompa osmotik

Berdasarkan desain dan keadaan bahan aktifnya, sistem pengiriman osmotik dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Sistem pengiriman osmotik untuk padatan

Tipe I: Kompartemen tunggal.

Dalam desain ini, obat dan agen osmotik terletak di kompartemen yang sama dan dikelilingi oleh membran semipermeabel (SPM). Kedua komponen inti dilarutkan oleh air, yang masuk ke inti melalui osmosis. Keterbatasannya adalah pengenceran larutan obat dengan larutan osmotik, yang mempengaruhi laju pelepasan obat dari sistem. Selain

itu, obat yang tidak cocok dengan air atau obat yang tidak larut dalam air tidak dapat dikirim secara efektif dari konfigurasi satu kompartemen.

Tipe II: Beberapa kompartemen.

Dalam desain ini, obat dipisahkan dari kompartemen osmotik dengan film fleksibel opsional, yang digantikan oleh tekanan yang meningkat di sekitar kompartemen osmotik, yang, pada gilirannya, menggantikan larutan atau suspensi obat. Sistem tipe II secara inheren memiliki utilitas yang lebih besar daripada sistem tipe I dan dapat mengantarkan obat pada tingkat yang diinginkan terlepas dari kelarutannya dalam air.

Salah satu keuntungan utama dari sistem ini adalah kemampuannya untuk menghantarkan obat yang tidak sesuai dengan elektrolit atau agen osmotik yang umum digunakan.

2. Sistem pengiriman osmotik untuk cairan.

Aktif dalam bentuk cair sulit dikirim dari platform pelepasan terkontrol karena cenderung bocor dalam bentuk aslinya. Oleh karena itu, zat aktif cair biasanya dibungkus dalam kapsul gelatin lunak, yang dikelilingi oleh lapisan osmotik yang, pada gilirannya, dilapisi dengan membran semipermeabel. Ketika sistem mengambil air dari lingkungannya, lapisan osmotik meremas reservoir obat yang paling dalam. Meningkatnya tekanan internal memindahkan cairan dari sistem melalui kapsul gelatin lunak yang pecah.

Keuntungan obat osmotik sistem pengiriman

Sistem penghantaran obat osmotik untuk penggunaan oral dan parenteral menawarkan keuntungan yang berbeda dan praktis dibandingkan cara penghantaran lainnya. Keuntungan berikut telah berkontribusi pada popularitas sistem pengiriman obat osmotik

- Laju pengiriman orde-nol dapat dicapai dengan sistem osmotik.
- Pengiriman dapat ditunda atau pulsa, jika diinginkan.
- Tingkat pelepasan yang lebih tinggi dimungkinkan dengan sistem osmotik dibandingkan dengan sistem penghantaran obat yang dikendalikan difusi konvensional
- Laju pelepasan sistem osmotik sangat dapat diprediksi dan dapat diprogram dengan memodulasi parameter kontrol pelepasan.
- Untuk sistem osmotik oral, pelepasan obat tidak bergantung pada pH lambung dan kondisi hidrodinamik.
- Pelepasan dari sistem osmotik dipengaruhi secara minimal oleh adanya makanan di saluran cerna.
- Korelasi *in vivo-in vitro* (IVIVC) tingkat tinggi diperoleh dalam sistem osmotik (Ahuja, Kumar, dan Rathee 2012).

2.6 Ion Exchange Resins

Pertukaran ion adalah proses di mana ion dalam larutan dipindahkan ke matriks padat yang, pada gilirannya, melepaskan ion dari jenis yang berbeda tetapi dengan polaritas yang sama. Dengan kata lain, ion-ion dalam larutan digantikan oleh ion-ion berbeda yang semula ada dalam padatan.

1. Kompleksasi dengan resin penukar ion.

Resin penukar ion adalah zat yang merupakan polimer tidak larut yang mengandung gugus fungsi asam atau basa dan memiliki kemampuan untuk menukar ion lawan dalam larutan berair yang mengelilinginya. Resin penukar ion ini adalah matriks yang tidak larut dalam bentuk manik-manik yang lebih kecil, biasanya berwarna putih atau kekuningan, dibuat dari tulang punggung polimer organik. Bahan tersebut memiliki pori-pori di permukaan

tempat ion-ion tersebut terperangkap atau dilepaskan. Penjebakan ion terjadi hanya dengan pelepasan ion lain secara bersamaan, proses ini disebut pertukaran ion.

Ada berbagai jenis resin penukar ion. Mereka memiliki banyak aplikasi karena kapasitas pemisahannya yang tinggi, laju pertukaran ion yang cepat, konduktivitas listrik yang baik. Resin ini juga digunakan untuk berbagai proses pemisahan, pemurnian dan dekontaminasi.

Contoh paling umum adalah pelunakan air dan pemurnian air. Resin penukar ion memiliki aplikasi tidak hanya sebagai pembawa obat, tetapi juga dalam formulasi dan pengiriman obat dan analisis biomedis. Resin ini digunakan untuk mengatasi masalah formulasi. Termasuk stabilitas yang buruk dan disolusi yang buruk, untuk menutup rasa dan sebagai bantuan pemrosesan bubuk. Ini digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat pelepasan obat dari formulasi dan digunakan secara substansial dalam pemberian obat oral, mata, hidung, transdermal, parenteral karena sifat dan aplikasinya yang beragam.

Resin penukar ion didasarkan pada polistiren ikatan silang. Tautan silang menurunkan kapasitas pertukaran ion resin dan memperpanjang waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan proses pertukaran ion. Ukuran partikel juga menunjukkan pengaruh terhadap parameter resin, semakin kecil ukuran partikel semakin besar permukaannya, namun menyebabkan head loss yang lebih besar pada proses kolom.

2. Kimia

Resin penukar ion adalah polimer dengan situs bermuatan listrik di mana satu ion menggantikan yang lain. Tanah alami mengandung padatan dengan situs bermuatan yang menukar ion dan mineral tertentu yang disebut zeolit adalah penukar yang baik. Dinding sel dan membran sel juga membawa muatan sehingga pertukaran ion juga terjadi di dalamnya. Resin penukar ion sintetis yang memiliki manik-manik berpori dengan

permukaan pori luar yang cukup besar tempat ion dapat menempel. Resin disiapkan dalam bentuk manik-manik bulat dan memiliki diameter 0,5 hingga 1,0 mm. Ini tampak padat bahkan di bawah mikroskop tetapi pada skala molekul strukturnya terbuka. Ketika lebih besar luas permukaan lebih besar adalah penyerapan. Ketika suatu zat diserap ke dalam resin, tidak ada ion yang dibebaskan. Ada banyak gugus fungsi yang bermuatan,

3. Klasifikasi

Resin penukar ion diklasifikasikan menjadi dua kategori utama: Resin penukar kation dan Resin penukar anion

No	Resin penukar kation	Resin penukar anion
1.	Asam kuat	Basa kuat
2	Asam lemah	Basa lemah

a. Resin Penukar Kation

Ini dibuat dengan kopolimerisasi stirena dan divinil benzena dan memiliki gugus sulfonat (-SO₃H) yang dimasukkan ke sebagian besar cincin benzena. Mekanisme proses pertukaran kation:- Resin—ex++C+ Resin—C+ +ex+

Di mana, resin- menunjukkan polimer dengan situs SO₃⁻ yang tersedia untuk mengikat dengan kation yang dapat ditukar (ex+), dan C+ menunjukkan kation dalam larutan sekitarnya yang ditukar.

b. Resin penukar anion

Ion yang dapat ditukar ini bermuatan negatif. Ini pertama-tama disiapkan dengan mengklormetilasi cincin benzena dari kopolimer stirena-divinil benzena untuk mengikat gugus CH₂Cl kemudian menyebabkan reaksi dengan amina tersier seperti trietilamina. Mekanisme proses pertukaran anion :

Resin+- ex-+ A- Resin+ -A- +ex.

➤ **Faktor-faktor yang mempengaruhi kompleksasi resin penukar ion**

Berikut adalah berbagai faktor yang mempengaruhi proses kompleksasi resin penukar ion dan dengan demikian perlu pertimbangan khusus.

a) Ukuran Dan Bentuk Partikel

Ukuran partikel resin mempengaruhi laju reaksi pertukaran ion. Pengurangan ukuran partikel resin menghasilkan pengurangan waktu yang diperlukan untuk reaksi mencapai kesetimbangan dengan media sekitarnya.

b) Porositas dan pembengkakan

Porositas mempengaruhi kemampuan ion untuk menembus ke dalam matriks resin dan dengan demikian efisiensi kompleksasi. Jumlah zat pengikat silang yang digunakan dalam metode polimerisasi menentukan porositas resin. Jumlah pembengkakan berbanding lurus dengan jumlah gugus fungsi hidrofilik yang melekat pada matriks polimer dan berbanding terbalik dengan tingkat ikatan silang DVB yang ada dalam resin.

c) Tautan silang

Persentase ikatan silang mempengaruhi struktur fisik partikel resin. Resin yang memiliki tingkat pengikatan silang yang rendah dapat mengambil air dalam jumlah besar dan dengan demikian membengkak menjadi struktur lunak dan gelasi. Tautan silang juga memengaruhi efisiensi pemuatan resin dengan memengaruhi sifat porositas dan pembengkakannya.

d) Kapasitas pertukaran

Kapasitas pertukaran mengacu pada jumlah situs ionik per satuan berat atau volume (meq per gram per ml). Pertukaran menentukan jumlah obat yang dapat diserap pada resin sehingga potensi kompleks.

e) Waktu pencampuran

Peningkatan waktu pencampuran meningkatkan pembengkakan resin yang pada akhirnya menghasilkan peningkatan pemuatan obat. Waktu pencampuran yang lebih rendah menghasilkan pembengkakan yang tidak tepat dan penurunan persentase kompleksasi obat.

f) Pengaruh suhu

Untuk resin tertentu pengaruh suhu pada pemuatan obat telah dilaporkan. Temperatur yang tinggi juga dapat menyebabkan pembengkakan resin. Resin penukar kation tidak terpengaruh secara signifikan oleh perubahan suhu tidak seperti penukar anion.

g) pKa

Nilai pKa resin memiliki pengaruh yang signifikan terhadap laju pelepasan obat dari resinat dalam cairan lambung. pKa obat juga menentukan tingkat disosiasi dan kompleksasi dengan resin. Jika pH lebih tinggi dari pKa obat, sebagian besar obat tetap dalam bentuk tidak terionisasi sehingga terjadi penurunan kompleksasi. Pada pH tertentu, dimana obat dan resin terionisasi dalam jumlah yang cukup, menghasilkan pembentukan resinat yang maksimal.

h) Stabilitas

Pada suhu biasa dan kondisi lingkungan, resin penukar ion adalah zat inert dan tahan terhadap dekomposisi melalui serangan kimia. Mereka terdegradasi dan merosot di hadapan sinar gamma.

i) Kemurnian dan toksisitas.

Resin tidak diserap oleh jaringan tubuh dan aman untuk dikonsumsi manusia. Pemurnian resin yang hati-hati diperlukan untuk menghilangkan kotoran beracun. Dalam tes yang dilakukan untuk toleransi

toksikologi, resin ditemukan inert secara fisiologis dan tidak beracun pada dosis yang dianjurkan.

➤ **Penerapan resin penukar ion dalam berbagai masalah terkait formulasi**

• ***Rasa -masking***

Rasa pahit yang berlebihan dari bahan utama aktif (API) formulasi oral adalah masalah rasa utama yang dihadapi oleh industri farmasi. Kepahitan formulasi dapat mempengaruhi pemilihan oleh dokter dan sangat mempengaruhi kepatuhan pasien. Menutupi rasa tidak enak dari suatu obat meningkatkan kepatuhan dan nilai produk. Di antara banyak metode penutup rasa yang tersedia, resin penukar ion tidak mahal dan dapat digunakan untuk mengembangkan metode penutup rasa yang sederhana (Pradnya S. 2019).

- ✚ cepat, dan hemat biaya.
- ✚ Pembubaran cepat
- ✚ Bantuan pemrosesan bubuk
- ✚ Stabilitas
- ✚ Deliquescence
- ✚ Disintegrasi

Table 6: Example of drug masked by using ion exchange resin.^[22]

Drug	Resin used	Matrix	Functional group	Standard ionic form
amphetamine	Ambrelite IRP 69	Styrene DVB	-SO3H	Na+
Propranolol HCL	Tulsion 344	Styrene DVB	-SO3H	Na+
dextromethorphan	Tulsion 344	Styrene DVB	-SO3H	Na+
Erythromycin stearate	Kyron-T 154	Styrene DVB	-SO3H	Na+

Contoh obat bertopeng dengan menggunakan resin penukar ion

2.7 pH-Controlled G.I Delivery System

2.7.1 Definisi

Jenis izin DDS ini menargetkan pengiriman obat hanya di wilayah dengan rentang pH yang dipilih. Obat yang diberikan secara oral akan menghadapi spektrum pH mulai dari 7 di mulut, 1-4 di lambung, dan 5-7 di usus kecil. Karena sebagian besar obat adalah asam lemah atau basa lemah, pelepasannya dari formulasi bergantung pada pH. Jenis sistem ini dirancang untuk pelepasan terkontrol obat asam (atau basa) di GIT pada laju yang tidak bergantung pada variasi GI-pH dengan memformulasinya dengan bahan penyangga yang cukup.

Dibuat dengan melapisi inti yang mengandung obat dengan kombinasi polimer peka pH. Obat pada cairan lambung yang tidak stabil dilindungi dengan membungkusnya di dalam membran polimer yang menahan aksi degradasi pH lambung, seperti kombinasi etil selulosa dan HMC phthalate.

Di lambung, membran pelapis menahan aksi cairan lambung ($\text{pH} < 3$) & molekul obat sehingga terlindung dari degradasi asam. Setelah pengosongan lambung, DDS bergerak ke usus kecil & cairan usus ($\text{pH} > 7,5$) mengaktifkan polimer yang larut dalam cairan usus dari membran pelapisi ini meninggalkan membran berpori mikro yang dibentuk dari polimer yang tidak larut dalam cairan usus, yang mengontrol pelepasan obat dari tablet inti. Zat terlarut obat dengan demikian dikirim dengan cara yang terkontrol di usus melalui kombinasi disolusi obat & difusi saluran pori. Obat dilepaskan melalui mekanisme disolusi obat dan difusi saluran pori.

2.7.2 Gastro Retentive System

Sistem penghantaran obat yang ditahan dilambung atau gastroretentive drug delivery systems (GRDDS) adalah suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya terjadi di lambung dalam jangka waktu yang lebih lama secara terkontrol untuk mendapatkan bioavailabilitas yang optimal.

Ada beberapa jenis sistem yang dapat ditahan dilambung, yaitu

1. **Sistem Mengapung (*Floating System*)**

➤ Definisi

Floating drug delivery system merupakan salah satu sistem penghantaran yang dapat terapung di atas cairan lambung. Sistem ini dibuat sedemikian rupa sehingga memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung, sehingga memiliki daya untuk terapung diatas cairan lambung dalam periode waktu yang lama tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung.

Sistem Penghantaran Obat Terapung atau Floating drug delivery systems (FDDS) dikenal juga dengan istilah Sistem Keseimbangan Hidrodinamik atau hydrodynamically balanced systems (HBS). Sistem ini memiliki densitas lebih rendah dari cairan lambung sehingga dapat terapung di atas cairan lambung tanpa dipengaruhi kecepatan pengosongan lambung dalam suatu periode waktu yang lebih lama. Sistem akan terapung diatas cairan lambung, dan obat dirancang agar dilepaskan di lambung secara perlahan sesuai dengan kecepatan yang direncanakan. Setelah pelepasan obat residu sistem dikeluarkan dari lambung.

Sistem ini dapat meningkatkan waktu retensi di lambung dan dapat mengontrol fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma di beberapa kasus. Bentuk sediaan dengan sistem mengapung akan membantu sediaan untuk tetap berada di lambung dalam waktu yang dirancang cukup lama dan selama periode tersebut zat aktif akan dilepaskan dari sistem. Bentuk sediaan ini sangat berguna untuk zat aktif yang bekerja secara lokal dan diserap secara efektif pada saluran cerna bagian atas, serta untuk zat aktif yang tidak stabil dan kelarutannya kurang baik dalam cairan usus halus. Karakteristik bentuk sediaan sustained release terapung banyak ditemukan pada matrik hidofilik dan dikenal sebagai

hydrodynamically balanced system (HBS) yang dapat mempertahankan densitasnya.

Polimer akan terhidrasi dan membentuk suatu barrier berupa gel pada permukaan terluarnya. Obat dilepaskan secara progresif dari matrik yang mengembang, seperti pada kasus matriks hidrofilik konvensional. Bentuk ini diharapkan mempertahankan dalam bentuk terapung (3-4 jam) diatas kandungan lambung tanpa dipengaruhi kecepatan pengosongan lambung intrinsik karena densitas bulk lebih rendah dari kandungan lambung.

➤ Mekanisme

Ketika sistem masuk ke dalam lambung, cairan lambung akan berpenetrasi ke dalam sistem, kemudian terjadi reaksi yang dapat mengakibatkan sistem menjadi terapung. Proses terjadinya terapung dapat melalui reaksi effervesen maupun non effervesen. Pada prinsipnya selain hanya memerlukan sedikit kandungan lambung untuk mendapatkan retensi daya apung suatu level minimal dari gaya apung (F) juga diperlukan untuk menjaga bentuk sediaan tetap terapung di atas permukaan makanan. Parameter yang digunakan untuk mengukur kecepatan gaya apung dilakukan dengan mengukur gaya (F) secara berkelanjutan sebagai fungsi dari waktu yang diperlukan untuk mempertahankan objek terendam. Objek mengapung lebih baik jika F pada sisi positif lebih tinggi. Parameter ini menolong dalam optimasi FDDS untuk stabilitas dan durabilitas gaya apung yang dihasilkan untuk mencegah kelemahan variasi kemampuan mengapung intragastric yang tidak diinginkan.

$$RW \text{ atau } F = F \text{ buoyancy} - F \text{ gravity} = (D_f - D_s)gV$$

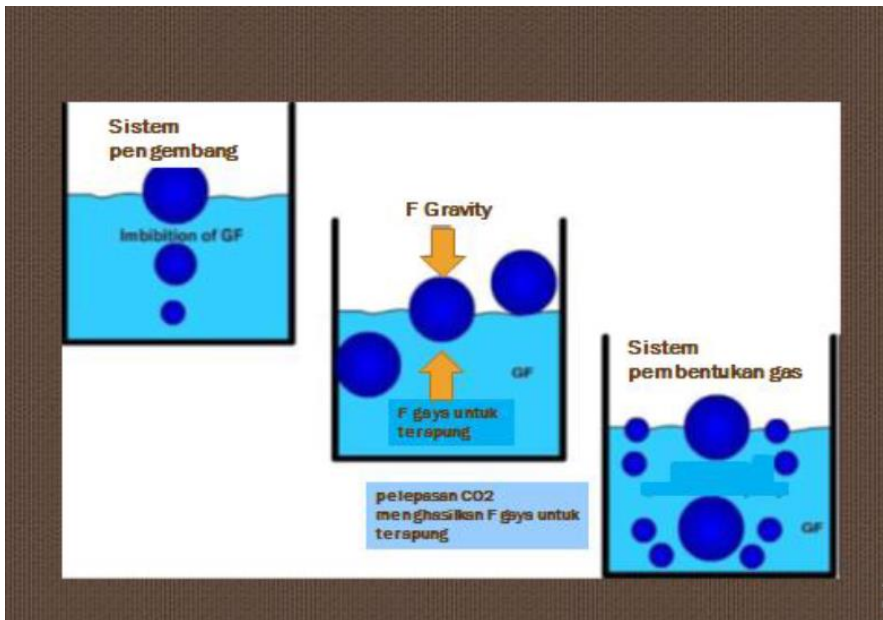
F = gaya total vertical (total vertical force)

D_f = fluid density

D_s = densitas objek

V = volume

g = gravitasi.



Gambar 2.3 Mekanisme sistem terapung. GF = cairan lambung

➤ Obat Yang Potensial Untuk GRDFs

Tidak semua obat dapat dibuat dalam sistem terapung, obat yang potensial untuk menjadi kandidat dibuat dalam GRDFS adalah :

- 1) Semua obat yang beraksi local di lambung, seperti misoprostol, antacids dll.
- 2) Obat-obat yang jendela absorpsinya sempit di saluran gastrointestinal, para aminobenozoic acid , furosemide , riboflavin LDOPA, dll.
- 3) Obat-obat yang tidak stabil dalam suasana intestinal atau kolon seperti captopril, ranitidine HCl, metronidazole.
- 4) Obat-obat yang mengganggu mikroba seperti antibiotic terhadap Helicobacter pylori.
- 5) Obat-obat yang memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi, seperti diazepam, chlordiazepoxide, verapamil HCl.

Obat- obat yang tidak cocok dibuat dalam GRDFS, adalah:

- 1) Obat-obat yang memiliki kelarutan dalam suasana asam terbatas, seperti phenytoin.
- 2) Obat-obat yang tidak stabil dalam lingkungan lambung, seperti erythromycin.
- 3) Obat-obat yang ditujukan untuk dilepaskan selektif di kolon, seperti 5- amino salicylic acid dan corticosteroids dll.

➤ Macam-macam Sistem Penghantaran Obat Terapung (SPOA)
Secara garis besar SPOA dikelompokkan menjadi sistem dengan unit tunggal dan multi unit. Proses terapungnya sistem dapat dibuat menggunakan mekanisme effervesen dan sistem non efervesen untuk terjadinya proses. Sistem floating unit tunggal ada dua macam, yaitu :

Sistem penghantaran obat terapung non efervesen meliputi :

- a) Sistem keseimbangan hidrodinamika atau Hydrodynamic Balanced System (HBS)
- b) Floating chamber
- c) Tablet dengan silinder berrongga (hollow cylinder)
- d) Multilapisan film (Multilayer flexible film).

Sistem penghantaran obat dengan sistem efervesen, meliputi :

- a) Sistem terapung yang mengandung komponen efervesen
- b) Sistem terapung berdasarkan pada resin penukar ion
- c) Sistem terapung dengan inflatable chamber
- d) Sistem penghantaran obat yang dikontrol secara osmotik
- e) Programmable drug delivery.

Sistem terapung multiunit ada empat macam, yaitu :

- a) Non - effervescent systems (Alginate beads)

- b) Effervescent systems (Floating pills)
- c) Hollow microspheres
- d) Raft- forming system.

➤ Keuntungan

Adapun keuntungan dari sistem tersebut adalah :

- 1) Tipe sistem penghantaran obat ini sangat berguna untuk pengobatan yang berhubungan dengan gangguan lambung. Hal ini sesuai dengan tujuan utama sistem, yaitu untuk menghasilkan suatu produk yang ditahan dilambung atau produk yang memiliki suatu peningkatan waktu di lambung.
- 2) Semua molekul dengan waktu paruh pendek dapat diberikan disini untuk mendapatkan aktifitas terapi yang cukup besar.
- 3) Semua obat-obat yang dimetabolisme di saluran gastyrointestinal bagian atas bioavailabilitasnya dapat dinaikkan.
- 4) Sistem ini diharapkan menahan daya apung di atas cairan lambung tanpa mempengaruhi kecepatan intrinsik pengosongan lambung karena densitas bulk lebih rendah dari cairan lambung.
- 5) Durasi pengobatan melalui dosis tunggal yang melepaskan bahan aktif selama periode penahanan.

➤ Kerugian

Ada beberapa keterbatasan dimana FDDS tidak dapat digunakan, seperti aspirin dan obat-obat antiinflamasi nonsteroid tidak dapat diberikan dalam bentuk system ini karena menyebabkan luka lambung. Obat-obat yang tidak diinginkan dilepaskan secara lambat di lambung juga tidak baik untuk diberikan dalam bentuk sistem ini.

- 1) Obat-obat yang mengiritasi lambung atau yang tidak stabil dalam lingkungan lambung sebaiknya tidak dibuat dalam sistem yang ditahan di lambung

- 2) Obat-obat lain seperti isosorbid dinitrat, yang diabsorpsi sama baiknya di saluran gastrointestinal, obat yang mengalami metabolisme tahap awal (first past effect) tidak baik untuk dibuat dalam sediaan yang ditahan di lambung.
- 3) Diperlukan cairan lambung yang cocok sekali untuk penghantaran obat agar terapung.
- 4) Bentuk sediaan sebaiknya diberikan dengan satu gelas air penuh (200-250 ml).

2. Sistem Mengembang (*Swelling System*)

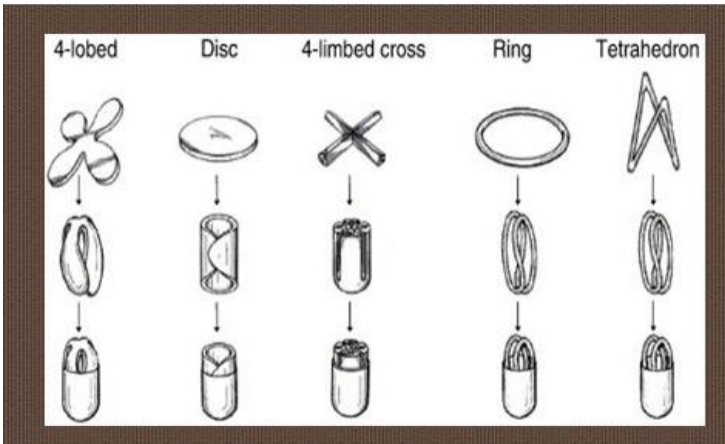
➤ Definisi

Sistem penghantaran obat mengembang dikenal dengan istilah swelling systems atau expanding Systems. Bentuk sediaan ini menjadi lebih besar dari ukuran klep pilorik yang terbuka dan ditahan di lambung. Kelemahan dari sistem ini adalah dengan adanya penahanan permanen dari ukuran bentuk sediaan dosis tunggal yang kaku dan besar dapat menyebabkan obstruksi usus, adhesi usus dan gastroplasty. Sistem ini mirip penyumbat yang dapat berupa polimer yang mengembang sangat cepat atau suatu matriks yang mengembang menjadi lebih besar dari pilorus dengan derajat yang lebih tinggi. Kecepatan mengembang dan keberadaan di lambung merupakan parameter yang penting. Integritas sistem juga penting untuk mencegah terjadinya desintegrasi sistem dan menahan agar tetap berada di lambung jika ada kekuatan gelombang pergerakan lambung.

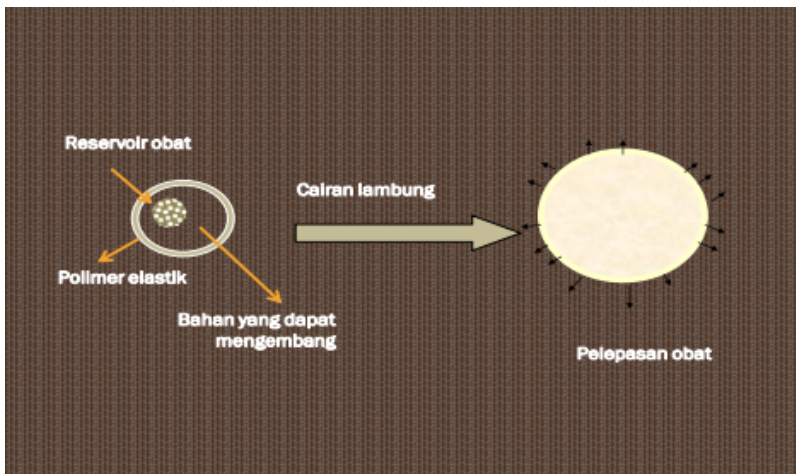
Sistem ini membesar dan cenderung menyumbat pilorik jika diameternya lebih besar dari 12-18 mm. Sediaan dirancang untuk ditahan di lambung dan menghantarkan obat ke mulut lambung. Matriks polimer ditahan di mulut lambung beberapa jam pada saat puasa.

Keseimbangan antara keberadaan dan durasi mengembang dipertahankan oleh derajat ikatan sambung silang antara rantai polimer. Derajat ikatan sambung silang

mempertahankan kemampuan mengembang sistem yang ditahan secara fisik dalam periode yang lama.



Gambar 2.4 Macam-macam bentuk system yang tidak dapat melipat (unfolding system)



Gambar 2.5 Pelepasan obat dari sistem mengembang

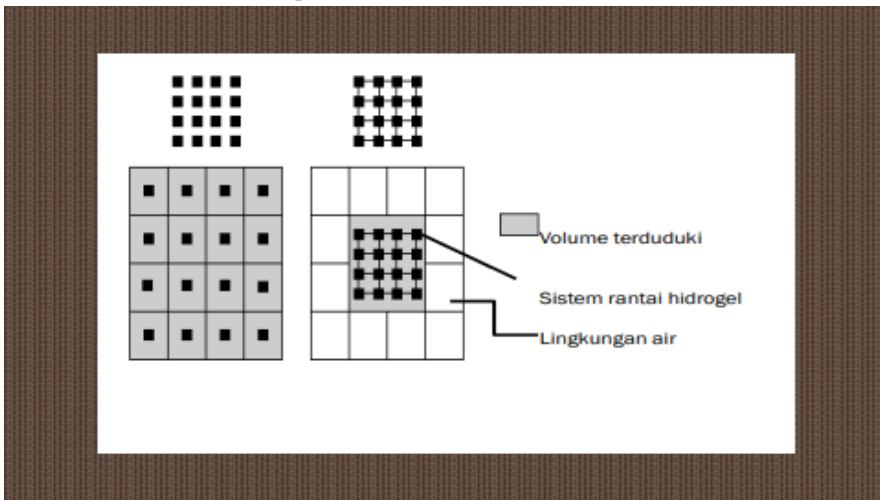
Konfigurasi yang diperlukan untuk mengembangkan suatu sistem mengembang agar dapat memperpanjang waktu tinggal di lambung adalah

- a) Berukuran kecil sehingga dapat diberikan peroral.

- b) Suatu bentuk yang ditahan dilambung karena terjadi pembesaran ukuran
- c) Suatu bentuk akhir yang kecil sehingga dapat dikeluarkan setelah terjadi pelepasan obat.

➤ Proses

Ada tiga elemen yang mengontrol proses mengembang dari suatu hidrogel, yaitu kandungan ikatan silang (Cross-link content), kandungan ionik, dan kandungan hidrofilik. Kandungan ikatan silang : Secara termodinamika, bahan dapat dibedakan jika berada dalam air untuk menjadi hidrogel. Hidrogel tanpa ada ikatan silang, molekul hidrogel akan melarut dalam air dan menempati seluruh volume yang diduduki air. Cara ini, rantai hidrogel tanpa ikatan silang memiliki sifat seperti molekul cair.



Gambar 2.6 Perbedaan entropi antara hidrogel tanpa ikatan silang dan dengan ikatan silang dalam medium air.

Semua hidrokoloid bersifat pseudoswelling, dimana tidak ada pengembangan yang terjadi. Sebaliknya rantai hidrokoloid mulai membuat suatu fase gel dengan adanya air. Pada perbandingan air rendah menjadi hidrogel dan pada periode kontak waktu yang singkat, proses

pembentukan gel mirip proses pembengkakan hidrogel dengan ikatan silang.

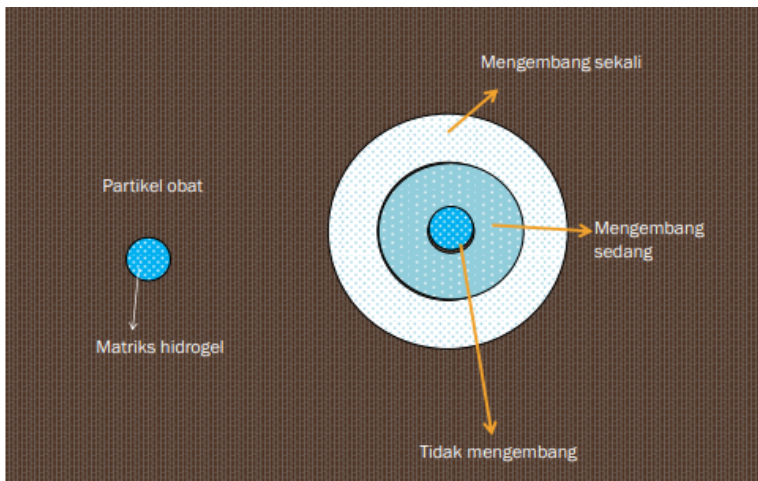
Pada perbandingan air yang sangat tinggi terhadap hidrogel dan pada waktu kontak yang lama, rantai hidrogel secara signifikan terhidrasi dan melarut. Sifat pseudoswelling merupakan mekanisme utama kontrol pelepasan obat dari tablet matriks. Dengan meningkatnya densitas ikatan silang, molekul hidrogel memiliki kesamaan dengan molekul semisolid dengan entropi lebih rendah. Pada kondisi ekstrim, jika densitas ikatan silang tinggi, molekul hidrogel menjadi seperti suatu padatan dengan entropi minimum yang memungkinkan untuk mengembang dengan kandungan minimum. Jika entropi molekul meningkat dalam air, pengembangan hidrogel menjadi spontan jika molekul hidrogel sesuai obility, yang tergantung pada densitas ikatan silang.

➤ Mekanisme





Matriks hidrogel jika dimasukkan ke dalam air, air akan diabsorpsi oleh hidrogel. Pada setiap titik setelah dimasukkan ke dalam air, umumnya ada tiga daerah dapat dibedakan dalam matrik hidrogel. Daerah pertama yang mengembang dengan kandungan air tinggi, dan secara mekanik lemah. Lapisan hidrogel akan beraksi sebagai suatu lapisan barrier untuk menahan air, daerah kedua akan ditandai dengan pengembangan yang moderat dan relatif kuat. Daerah ketiga terbasahi dengan air dan menahan tingkat glassy untuk periode waktu lama. Air berdifusi ke dalam matriks hidrogel akan memisahkan lubang matriks ke dalam tiga daerah yang berbeda: daerah glass (mostly hydrogel), tough rubbe (proporsi air dan hidrogel) dan soft rubber (kebanyakan air).

Mekanisme dasar yang mempengaruhi pelepasan obat adalah obat menyebrang (melewati) matriks, dimana kandungan air hidrogel meningkat dari inti ke permukaan. Pelepasan obat dipengaruhi oleh ukuran partikel obat dan

polimer, kelarutan obat, tipe polimer, inter aksi obat/polimer. Dua subjek yang berbeda dapat dibedakan, seperti: penetrasi air ke matriks hidrogel dan obat dilepaskan dari matriks hidrogel. Untuk suatu matriks hidrogel dengan adanya obat, air berpenetrasi tergantung pada bagaimana kecepatan rantai polimer relaks. Oleh karena itu penetrasi air dikontrol oleh difusi dan relaksasi yang tergantung pada kandungan air matriks hidrogel di daerah yang berbeda. Terlepas dari kelarutan obat, larut air atau tidak larut air, tingkat pengembangan yang berbeda pada lapisan yang berbeda dan kekuatan mekanik yang sesuai lapisan umumnya akan menentukan pelepasan obat. Pengembangan meningkat, pelepasan obat yang larut air atau tidak larut air akan lebih mengontrol difusi atau erosi-terkontrol seperti pada gambar di bawah ini.



Gambar 2.7 Suatu matrik yang mengembang yang mengandung partikel obat

				
<i>Hydrogel type</i>	<i>Non-cross-linked</i>	<i>Poreless cross-linked</i>	<i>Porous cross-linked</i>	<i>Superporous cross-linked</i>
<i>Porosity</i>	<i>Poreless</i>	<i>Nanoporous</i>	<i>Macroporous</i>	<i>Interconnected macroporous</i>
<i>Intermolecular forces</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>Lower</i>	<i>Lowest</i>
<i>Chain packing</i>	<i>Tight</i>	<i>Loose</i>	<i>Looser</i>	<i>Loosest</i>
<i>Water diffusion</i>	<i>Slow</i>	<i>Fast</i>	<i>Very fast</i>	<i>Ultra-fast</i>
<i>Timed Swelling capacity</i>	<i>Low</i>	<i>High</i>	<i>High</i>	<i>High</i>
<i>Resistance to water permeation</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Very low</i>
<i>Swelling rate</i>	<i>Slow</i>	<i>Fast</i>	<i>Very fast</i>	<i>Ultra-fast</i>

Tabel 1. Perbedaan antara tipe jaringan hidrogel yang berbeda

➤ Macam-macam Sistem Mengembang

Sistem mengembang atau sistem yang membesar dengan mudah mengembang/membesar dalam lambung untuk diam di lambung dalam waktu yang lama dengan cara mengembang (swelling) atau dengan unfolding processes.

- 1) Mengembang GRDDS : Mengembang umumnya terjadi karena adanya pembentukan hidrogel yang spesifik, yang secara drastik memperbesar ukuran sesuai dengan kontaknya dengan medium. GRDDS merupakan kantung tersalut oleh membran polimer yang elastik atau tidak elastik dan nonhydratable yang mengandung obat dan cairan tubuh yang permeabel.
- 2) Unfolding GRDDS : Sistem ini terdiri dari polimer erodible (poliuretan dan poliamid) dan obat yang terdispersi dalam matriks polimer. Sonob dkk, mengembangkan bentuk sediaan unfolding yang mempunyai bentuk, durasi yang diperlukan untuk dipertahankan di lambung.
- 3) Sistem hidrogel superporos (Super porous hydrogel systems) : Sistem hidrogel super poros merupakan suatu sistem mengembang yang berbeda dari tipe konvensional pada kelas yang terpisah. Pada pendekatan ini untuk meningkatkan waktu penahanan

di lambung (GRT), hidrogel super poros berukuran rata-rata > 100 mikrometer, mengembang dalam satu menit dengan mengambil air melalui pembasahan kapilaritas melalui sejumlah hubungan antar pori-pori yang terbuka.

➤ Keuntungan

Adapun keuntungan dari sistem tersebut adalah :

- 1) Meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi terapeutik obat dan memungkinkan dapat menurunkan dosis, seperti furosemid dan riboflavin.
- 2) Mempertahankan level terapeutik yang konstan dalam periode waktu yang lebih lama sehingga menurunkan resiko resistensi karena fluktuasi level terapi yang minimal pada kasus antibiotik seperti antibiotik b-laktam antibiotik (penisillin dan cephalosporin)
- 3) Untuk obat-obat dengan waktu paruh relatif pendek, sustained release dapat menghasilkan farmakokinetik yang flip-flop dan juga dapat menurunkan frekuensi pemberian untuk meningkatkan ketidak kepatuhan pasien
- 4) Dapat digunakan untuk memperbaiki waktu penahanan lambung seperti waktu pengosongan lambung.
- 5) Dapat menghasilkan pelepasan obat yang ditahan dalam waktu lama dalam sediaan untuk terapi local di lambung dan usus kecil. Sangat berguna untuk pengobatan gangguan lambung dan usus.

➤ Keterbatasan

Adapun keterbatasan sistem tersebut adalah :

- 1) Zat aktif yang memiliki dosis lazim lebih besar dari 0,5 g tidak sesuai untuk sediaan lepas terkendali dan lambat.

- 2) Zat aktif yang kelarutannya terlalu besar dan zat aktif yang sukar larut akan sulit untuk memformulasinya karena jumlah zat yang tersedia untuk diabsorpsi terbatas oleh kelarutannya.
- 3) Kebanyakan sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan zat aktif disepanjang saluran cerna sehingga zat aktif yang tidak stabil dalam lambung dan usus tidak sesuai untuk diformulasikan dalam sediaan lepas terkendali dan lepas lambat.
- 4) Zat aktif yang diabsorpsi dengan lambat atau berubah-ubah, tidak sesuai untuk diformulasi menjadi sediaan lepas kontrol dan lepas lambat.
- 5) Zat aktif dengan waktu paruh yang pendek antara 2-8 jam memungkinkan untuk dibuat sediaan lepas lambat, sedang untuk yang waktu paruhnya panjang sangat memungkinkan untuk terjadinya akumulasi

➤ Komponen dan Pembawa SDDS

Komponen sistem penghantaran mengembang yang ditahan di lambung terdiri dari zat aktif, polimer dan pembawa yang memiliki sifat mengembang. Suatu sediaan mengembang merupakan suatu material yang dapat mengembang dengan sendirinya atau sediaan tersebut mengandung bahan yang mengembang.

Sejauh ini produksi sediaan yang mengembang dapat dibuat berupa granul, tablet dan kapsul. Semua cara pembuatan tablet dapat digunakan untuk membuat tablet mengembang, seperti tablet matriks, tablet berlapis ganda (multilayer), mini matriks dalam tablet dan tablet salut dan lain-lain. Sediaan mengembang sering digunakan untuk tujuan diet, sustained release dan controlled release berbentuk plat untuk pengobatan lokal di lambung, usus, saluran GI, penghantaran obat spesifik di kolon, sistem

penghantaran langsung ke target dan sediaan targeted gastroretentive.

2.8 Sistem Merekat (*Bioadhesive System*)

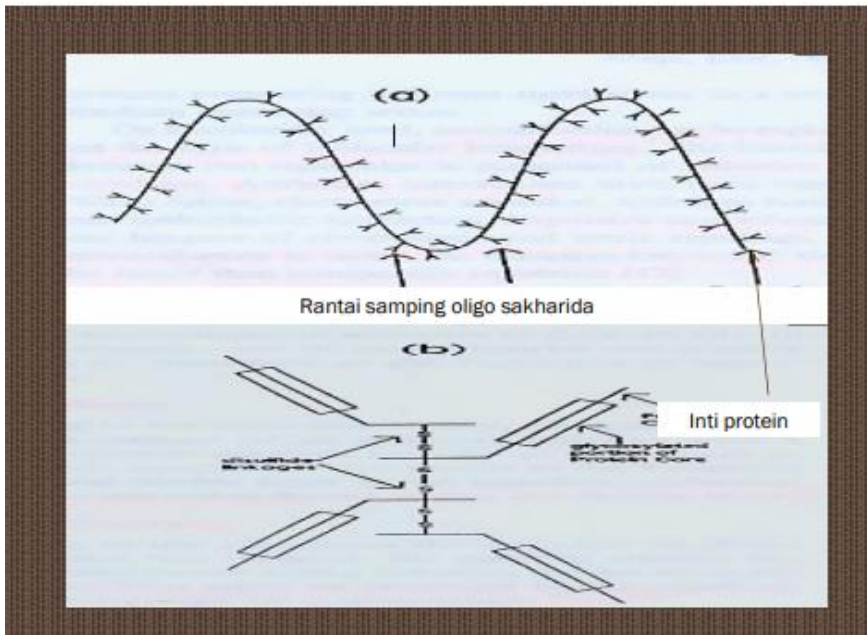
➤ Definisi

Bioadhesi adalah suatu senyawa yang mampu berinteraksi dengan bahan biologis dan saling terikat selama periode waktu yang lama. Apabila adhesiv terikat pada mukus disebut mukoadhesi. Leung dan Robinson mendefinisikan mukoadhesi sebagai interaksi antara permukaan musin dengan polimer sintesis atau alam.

Kekuatan bioadhesi suatu polimer atau seri polimer ditentukan oleh asal polimer, media lingkungan dan variable fisiologi. Faktor polimer mencakup bobot molekul, konsentrasi polimer aktif, fleksibilitas rantai polimer dan konformasi ruang. Faktor lingkungan yang mempengaruhi kelangsungan bioadhesi meliputi pH, waktu kontak awal, seleksi model permukaan substrat dan pengembangan. Adapun variabel fisiologis mencakup pertukaran mukus dan tingkat penyakit.

Membran mukus manusia relatif permeable dan dapat dilewati oleh obat. Mukus merupakan sekresi jernih dan kental yang merekat membentuk lapisan tipis gel kontinu menutupi dan beradhesi pada epitel mukosa. Mukus disekresi oleh sel goblet sepanjang epitel atau kelenjar eksokrin dengan acini sel mukus. Pada manusia, tebal lapisan ini bervariasi antara 50 - 450 um. Secara umum komposisi mukus adalah air 95%, glikoprotein dan lemak 0,5 - 5% garam mineral 1% dan protein bebas 0,5 - 1%. Glikoprotein mukus merupakan protein berbobot molekul tinggi, memiliki unit oligosakarida yang terikat padanya (Gambar VI.1). Unit ini rata-rata terdiri dari 8 - 10 monosakarida dari 5 tipe yang berbeda, yaitu L-fukosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin

dan asam sialat. Asam N-asetilneuramat merupakan asam sialat penting pada manusia, pada hewan ada asam sialat lain, seperti asam N-glikoneuramat dan turunannya. Asam amino utama adalah serin, treonin dan prolin.



Gambar 2.8 Skema struktur musin , rantai glikoprotein, (b) tetramer glikoprotein

Pada hakekatnya semua tempat mukus dapat digunakan untuk pemberian dan absorpsi obat, seperti mukus di saluran cerna, nasal, ocular, buccal, vaginal, rectal, oral, dan periodontal. Potensi yang digunakan pada pembawa (carrier) sediaan mukoadesif terletak pada kemampuan berkontak secara intensif dengan barrier epitel sehingga memperpanjang waktu tinggalnya di tempat terjadinya absorpsi. Efektifitas obat pada penggunaan formulasi mukoadesif oral dapat dicapai dengan baik melalui peningkatan lama waktu tinggal obat di saluran cerna. Walaupun demikian ada beberapa masalah yang

membatasi penggunaan sistem pemberian ini. Permasalahannya adalah absorpsi obat di saluran cerna dipengaruhi oleh factor fisiologis lambung dan usus, faktor sifat fisikokimia lingkungan usus kecil serta luas permukaan lokasi terjadinya absorpsi.

Masalah fisiologis yang dihadapi pada sistem penghantaran mukoadhesif di lambung adalah :

- 1) Mobilitas lambung yang kuat pada fase III, akan menjadi satu gaya yang dapat melepaskan adhesif.
- 2) Kecepatan penggantian musin merupakan hal yang penting, baik pada keadaan lambung kosong maupun penuh. Adhesif akan merekat ke mukus selama mukus ada dan jika mukus lepas dari membran, polimer tidak mungkin nempel jika tempat terikatnya tertutup.
- 3) pH lambung normal 1,5 - 3 tidak sesuai untuk bioadhesi.

Faktor polimer yang mempengaruhi mukoadhesi meliputi ikatan adhesi antara sistem bioadhesi dan gel musin dapat diteliti dari bobot molekul, fleksibilitas rantai polimer, konformasi ruang. Fleksibilitas dan belitan rantai polimer diperlukan untuk interpenetrasi. Pada polimer yang larut air akan terjadi ikatan sambung silang, sehingga mobilitas rantai polimer individual menurun. Densitas ikatan silang meningkatkan panjang rantai secara efektif, yang dapat berpenetrasi ke dalam lapisan mukus, menurun dan kekuatan mukoadhesif menurun.

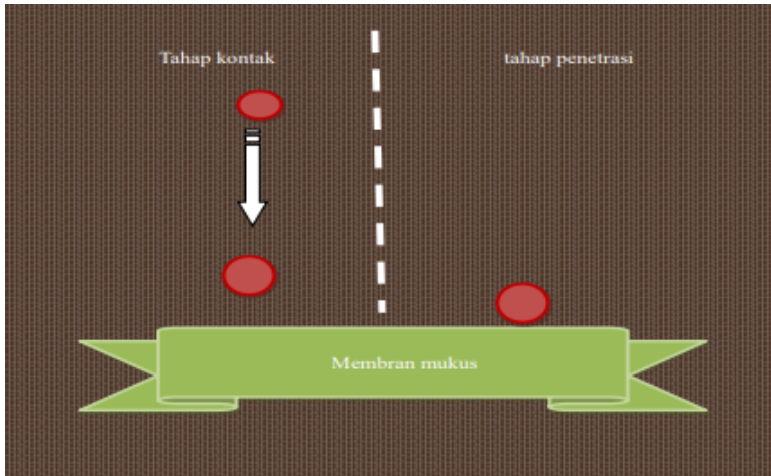
Faktor lingkungan meliputi pH, kekuatan ion, waktu kontak awal, sekresi model substrat dari permukaan dan tingkat penyakit. Konsentrasi ion hidrogen dapat mempengaruhi muatan permukaan mukus yang dapat mengionisasi polimer mukoadhesif. Mukus memiliki densitas muatan yang berbeda tergantung pada pH. Perbedaan pada gugus fungsional yang terdisosiasi pada karbohidrat dan asam amino rantai punggung polipeptida

dapat terjadi karena perbedaan pH. PH medium penting untuk derajat hidrasi ikatan silang asam poliakrilat. Peningkatan hidrasi dari pH 4 sampai 7 akan menurun sesuai alkalinitas dan peningkatan kekuatan ion. Sebagai contoh polikarbophil memiliki kekuatan adhesif maksimum pada pH 3 dan menurun secara bertahap sampai pH 5.

Sifat fisikokimia mukus berubah selama kondisi sakit seperti flu, gastric ulcer, ulcerative colitis, cystic fibrosis, infeksi bakteri dan jamur pada wanita reproduktif dan pada kondisi sakit mata. Jika mukoadhesif digunakan pada orang dengan kondisi sakit seperti tersebut maka perlu dilakukan pembuatan mukoadhesive khusus yang dievaluasi pada kondisi seperti tersebut.

➤ Mekanisme

Mekanisme adhesi antara makromolekul dan jaringan mukus perlu dipahami untuk dapat membuat sistem penghantaran mukoadhesif. Suatu polimer jika terhidrasi/terbasahi akan bersifat adhesif, sifat inilah yang digunakan oleh sistem penghantaran obat mukoadhesif untuk menghantaran obat kesasaran di suatu lokasi tertentu pada waktu tertentu. Secara umum proses bioadhesi terjadi melalui dua tahap yaitu tahap pertama (tahap kontak) terjadinya kontak yang baik antara bioadhesif dengan suatu membran akibat pembasahan permukaan bioadhesiv atau karena pengembangan bioadhesif, dilanjutkan dengan tahap kedua (tahap konsolidasi), yaitu penetrasi bioadhesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai bioadhesif dengan mukus.

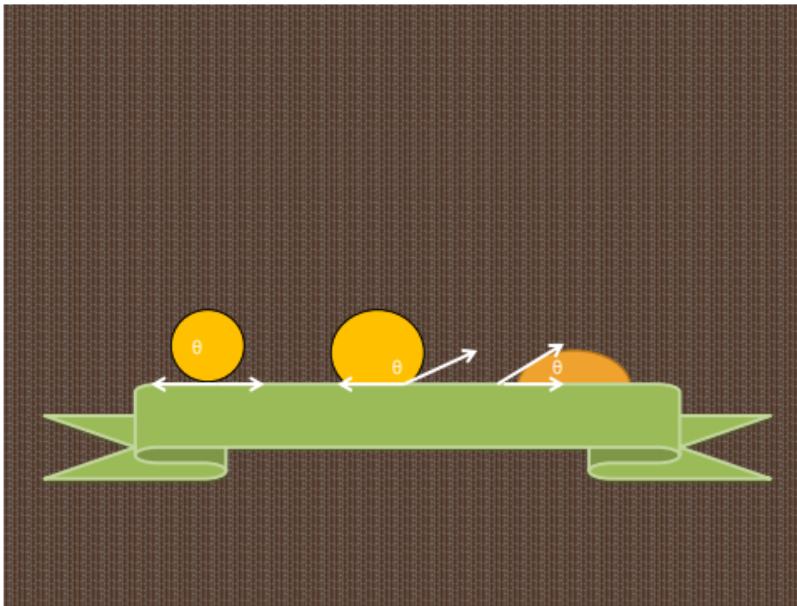


Gambar 2.9 Tahapan proses mukoadhesif

Pada tahap konsolidasi bahan mukoadhesif diaktifasi oleh lembab (air). Kelembaban sistem akan memecahkan molekul mukoadhesif untuk berikatan dengan ikatan lemah Van der Waals dan ikatan hidrogen. Tahap konsolidasi dapat dijelaskan dengan teori difusi dan teori hidrasi. Berdasarkan teori difusi, molekul mukoadhesif dan glikoprotein mucus saling berinteraksi (saling berpenetrasi) rantainya dan membentuk ikatan sekunder. Dalam hal ini interaksi mukoadhesif mencakup interaksi kimia dan mekanik. Sebagai contoh molekul dengan ikatan hydrogen yang dibentuk gugus (-OH, -COOH) dengan muatan permukaan anionic, bobot molekul tinggi, rantai yang fleksibel dan sifat permukaan aktif, yang terinduksi penyebarannya di atas permukaan mukus, dapat memunculkan sifat mukoadhesif.

Sistem bioadhesif dilihat dari teori pembasahan dapat digunakan pada sistem bioadhesif cair. Teori ini menganalisis sifat adhesi dan kemampuan kontak suatu cairan atau pasta untuk menyebar di atas permukaan system biologis. Gambar VI.3 menggambarkan sudut kontak antara permukaan dengan tetesan cairan. Suatu permukaan akan

terbasahi sempurna jika sudut kontakya sama dengan nol/mendekati nol. Kerja adhesi yang diekspresikan dalam term permukaan dan tegangan antarmuka (γ) didefinisikan sebagai energi per cm^2 yang dilepas jika antar muka terbentuk. Kerja adhesi (W_a), kerja kohesi (W_c) dan koefisien penyebaran (S_{AB}) adalah.



Gambar 2.10 Sudut kontak antara membran mukus dan tetesan

$$W_a = \gamma_A + \gamma_B - \gamma_{AB}$$

$$W_c = 2 \gamma_A \text{ atau } \gamma_B$$

$$S_{AB} = \gamma_A - (\gamma_B + \gamma_{AB})$$

A dan B membran biologis dan formulasi bioadhesif. Nilai S_{AB} positif bila bahan bioadhesif menempel pada suatu permukaan membran biologis

➤ Obat Yang Potensial Untuk GRMDDS

Kriteria bahan aktif untuk sistem penghantaran mukoadhesif di lambung adalah :

- 1) Waktu paruh relatif pendek 2-8 jam.

- 2) Kelarutan terbatas di lambung atau usus. Obat-obat basa atau obat yang kelarutannya dibatasi oleh pH usus, penahanan dalam lingkungan asam lambung dapat meningkatkan efisiensi absorpsi dan bioavailabilitas. Obat-obat asam yang kurang larut di lambung dapat ditingkatkan absorpsinya jika pengosongan diperlambat terutama pada fraksi pelarutan obat lebih besar dan absorpsi dari usus kecil.
- 3) Mempunyai jendela (window) absorpsi spesifik. Berguna untuk obat-obat yang diabsorpsi melalui difusi pasif, tapi tidak untuk yang diabsorpsi dengan difusi aktif. Pengosongan lambung yang ditahan dapat meningkatkan ketersediaan hayati.
- 4) Konstanta kecepatan absorpsi kecil. Bagaimanapun mekanisme absorpsinya, mobilitas saluran cerna normal mendorong obat dari usus kecil proksimal sebelum sejumlah berarti obat diabsorpsi.
- 5) Obat-obat yang bekerja lokal di lambung dan terurai di usus.

Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol yang ditahan di lambung sangat penting untuk Obat-obat yang didegradasi di usus, Obat-obat antasid, Enzim-enzim tertentu yang beraksi lokal di lambung, Obat-obat yang sedikit larut dalam usus terutama pada pH alkali, Obat-obat yang sangat baik diabsorpsi di lambung dan usus kecil bagian atas. Sedangkan untuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol yang ditahan di lambung tidak sesuai digunakan untuk Obat-obat yang mengiritasi lambung, seperti aspirin dan antiinflamasi lain, Obat-obat yang tidak stabil dalam lingkungan lambung.

➤ Macam-macam Sistem Mukoadhesif Yang Ditahan di Lambung

Berbagai bentuk sediaan obat dapat dibuat dengan menggunakan sistem mukoadhesif, tergantung pada bahan yang memiliki sifat adhesi yang digunakannya. Sifat bioadhesi bahan telah banyak digunakan dalam pengembangan sejumlah sistem penghantaran obat, seperti sistem mikro dan nano partikel padat menggunakan chitosan, mikroemulsi yang stabil secara termodinamika dengan menggunakan polimer bioadhesif seperti polikarbophil, dispersi koloid untuk sediaan oral hygiene, sistem setengah padat seperti liquid crystalline mesophases, hidrogel yang dapat meningkatkan waktu kontak antara sediaan dan membran mukus.

Mekanisme pelepasan obat dari sediaan dengan pelepasan diperlambat yang mana saja dapat digunakan untuk mencapai tujuan sistem penghantaran obat mukoadhesif, hanya diperlukan mekanisme atau sistem yang menahan obat di dalam polimer bioadhesif sampai obat dilepas semua, karena jika tidak obat akan kosong di lambung. Oleh karena itu bentuk sediaan yang sesuai untuk sistem mukoadhesif dimana mekanisme pelepasan obat perlahan tergantung pada pemecahan ikatan kovalen antara polimer dan obat yang sesuai, seperti tablet, kapsul/tablet dari mikrokapsul, matrik, inti obat tersalut atau granul atau pompa osmotil.

➤ Keuntungan

Ada beberapa keuntungan yang menarik dengan sistem penghantaran obat mukoadhesif yang ditahan di lambung, yaitu :

- 1) Memiliki waktu transit yang lebih lama di tempat absorpsi atau di tempat target aksi obat.
- 2) Dapat digunakan untuk aksi lokal dengan diberikan tepat ke sasaran.

- 3) Suatu peningkatan gradient konsentrasi obat terjadi karena kontak partikel dengan mukosa.
- 4) Kontak langsung dengan sel usus bagian atas tempat berlangsungnya absorpsi partikel.

➤ Kerugian

Adapun kerugian dari sistem tersebut adalah :

- 1) Harganya relatif mahal.
- 2) Dapat terjadi dosis dumping.
- 3) Hubungan antara in vitro dan in vivo sering tidak dapat diramalkan.
- 4) Ketersediaan hayati lebih rendah dengan meningkatnya eliminasi lintas pertama.
- 5) Pencapaian dan pemeliharaan kerja obat dapat dihambat karena adanya faktor variabel fisiologis terutama pada sediaan peroral, seperti pH lambung dan usus, aktifitas enzim, waktu tinggal dalam lambung dan usus halus. Adanya makanan dan tingkat penyakit penderita.

➤ Komponen dan Pembawa MDDS

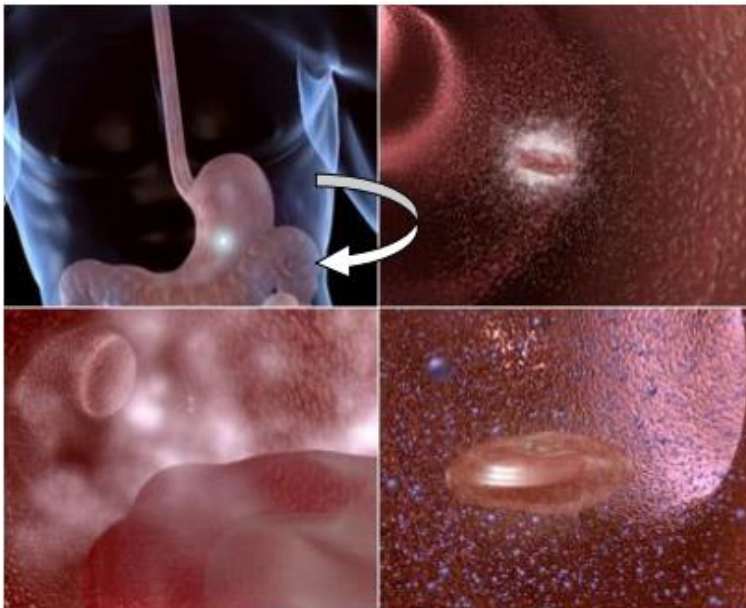
Komponen yang penting dalam sediaan mukoadhesif selain zat aktif adalah komponen atau bahan yang memiliki sifat adhesif. Bahan bioadhesif dapat berupa bahan alam atau sintesis. Polimer bioadhesif dalam bentuk sediaan sistem pelepasan yang ditahan di lambung dapat juga berguna sebagai kontrol kecepatan dan jumlah pelepasan obat. Polimer ideal untuk sistem penghantaran obat mukoadhesif (SPOM) adalah polimer yang memiliki karakteristik sebagai berikut :

- 1) Polimer dan hasil urainya tidak toksik, tidak mengiritasi membran mukosa dan tidak diabsorpsi di saluran cerna.
- 2) Lebih baik ikatan yang kuat nonkovalen dengan permukaan epitel musin

- 3) Sebaiknya menempel pada jaringan lembab dengan cepat dan mempunyai tempat spesifik.
- 4) Harus mudah bergabung dengan obat dan memberikan halangan/rintangan pada pelepasannya.
- 5) Harganya relatif murah.

2.9 Sistem Magnetik (*Magnetic Systems*)

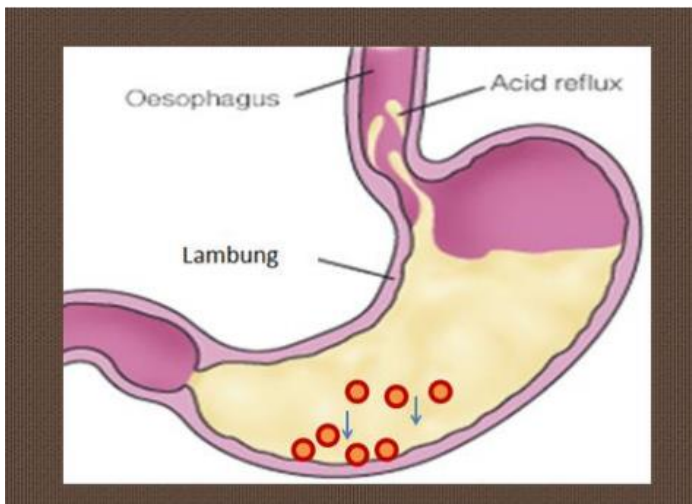
Sistem ini berasal dari ide yang sederhana, yaitu bentuk sediaan yang mengandung magnet internal kecil dan magnet ditempatkan pada abdomen pada posisi di atas lambung. Ito dkk menggunakan teknik ini pada kelinci dengan granul bioadhesif dari ultrafine ferrite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Granul diarahkannya ke esofagus dengan magnet eksternal (1700G) selama dua menit pertama dan semua granul ditahan setelah dua jam. Sistem ini kelihatannya bekerja dimana magnet eksternal harus diatur sedemikian rupa dengan suatu derajat yang tepat dan perlu didiskusikan dengan pasiennya.



Gambar 2.11 Tablet yang mengandung magnet dan berada dalam lambung

2.10 Highdensity System

Bentuk sediaan yang menggunakan sistem penghantaran dengan densitas tinggi memiliki suatu densitas jauh diatas densitas kandungan normal lambung (3g/ml) dan ditahan di lambung dan mampu bertahan terhadap pergerakan peristaltik. Densitas sistem ini harus paling kecil 1.004 g/ml. Hal ini dapat dicapai dengan menyalut obat dengan bahan inert yang berat seperti barium sulfat, sinkoksida, titanium dioksida, serbuk besi dll (Indrawati 2012).



Gambar 2.12 Sistem dengan densitas tinggi dalam lambung

PUSTAKA

- Ahuja, Nitika, Vikash Kumar, dan Permender Rathee. 2012. "Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System: An Advanced Oral Delivery Form" 1 (7): 9.
- Ankit, Bhargava. 2013. "Oral Sustained Release Dosage Form: An Oppurtunity To Prolong The Release Of Drug ,8."
- Huynh, Cong Truc, dan Doo Sung Lee. 2015. "Controlled Release." Dalam *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, disunting oleh Shiro Kobayashi dan Klaus Müllen, 439-49. Berlin,

Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29648-2_314.

Indrawati, Teti. 2012. "Sistem Penghantaran Obat Oral Yang ditahan di lambung.pdf."

Pradnya S., Naykodi. 2019. "1580462879 ion exchange.pdf."
https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1580462879.pdf.



SIFAT DASAR POLIMER

(Bagian I)

3.1 Pendahuluan

Polimer merupakan molekul raksasa (makromolekul) yang terbentuk dari susunan ulang ratusan bahkan ribuan molekul sederhana yang disebut monomer. Oleh karena itu polimer mempunyai massa molekul relatif sangat besar. Polimer banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari. Tanpa disadari bahan-bahan yang kita gunakan seperti pakaian, botol minum, map dan kantong plastik, kertas, ban, dan lain-lain merupakan produk terbuat dari polimer (*Teknologi Polimer*, t.t.).

Dengan struktur yang identik, yang disebut monomer. Pada umumnya polimer terdiri atas paling sedikit 100 monomer. Gabungan dua monomer disebut “dimer”, 3 monomer disebut “trimer”, empat monomer disebut “tetramer”, dan seterusnya. Beberapa polimer terdapat di alam bebas, dalam perkembangannya kemudian manusia dengan proses sintesa berhasil menciptakan polimer. Dengan demikian maka dikenal polimer alam dan polimer sintetik. Contoh polimer alam adalah : selulosa (komponen utama pembentuk dinding sel tumbuh-tumbuhan), protein (komponen utama pembentuk sel makhluk hidup), serat alam (sutera, wol), karet (dihasilkan oleh makhluk hidup atau tumbuh-tumbuhan), DNA, dan lain-lain. Contoh polimer sintetik/buatan (menurut sifatnya) adalah plastik (bahan yang mudah dibentuk/dicetak menjadi bentuk tertentu), serat/fiber (bahan serat seperti nilon), elastomer (bahan dengan sifat elastik seperti karet, mudah dideformasi dan diregang secara reversibel). Modifikasi struktur pada kondisi tertentu dapat menghasilkan

sifat-sifat yang dikehendaki, contoh : Poly Vinyl Chloride, Poly Urethane, Poly Propylene, Poly Amides (struktur polimer, t.t.).

Beberapa pengaplikasian terhadap polymer seperti : bahan dari pembuatan waxes, detergent, super absorpsents, coatings, dispersants, sealants, mineral oil additivies, flow improver, water treatment, disinfectant, paper, pharmaceuticals, cosmetics, leather, beverage clarifications treatment, concrete additivies, dan masih banyak lainnya.

3.2 Definisi Polimer

Polimer (makromolekul) merupakan molekul sangat besar yang terdiri dari unit -unit yang lebih kecil yang disebut monomer yang berikatan secara kovalen. Polimer mempunyai massa molekul relatif sangat besar, yaitu sekitar 500 - 10.000 kali berat molekul unit ulangnya. Istilah polimer berasal dari bahasa Yunani, polys = banyak dan meros = bagian, yang berarti banyak bagian atau banyak monomer. Polimer merupakan molekul besar (makromolekul) yang terbentuk dari susunan unit ulang kimia yang terikat melalui ikatan kovalen. Unit ulang pada polimer, biasanya ekuivalen dengan monomer, yaitu bahan dasar polimer tersebut.

Pada umumnya, polimer merupakan senyawa kimia organik yang didasarkan pada karbon, hidrogen, dan unsur bukan logam (O, N, dan Si). Polimer alam memiliki rantai karbon utama berupa rantai karbon (C). Umumnya, polimer memiliki struktur molekul yang sangat besar.

Panjang rantai polimer diukur dari jumlah unit ulang yang terdapat pada rantai, umumnya dikenal sebagai derajat polimerisasi (DP_n). Panjang rantai dari suatu polimer berbedabeda. Oleh karena itu, berat molekul suatu polimer tidak dapat ditentukan secara pasti. Berat molekul polimer biasanya diambil berdasarkan berat molekul rata-rata (M_w) atau berat molekul rata-rata jumlah (M_n). Berat molekul dari polimer yang

biasa digunakan sebagai plastik, karet atau serat berkisar antara 10.000 sampai 1.000.000 (Billmeyer,1971).

Polimer dapat digolongkan menjadi dua macam, yaitu polimer alam (seperti pati, selulosa, dan sutra) dan polimer sintetik (seperti polietilena (PE), nilon, poli vinil klorida (PVC), polikarbonat (PC), polistirena (PS), dan karet silicon). Bahan-bahan ini biasanya memiliki kepadatan rendah, sedangkan karakteristik mekanik mereka umumnya berbeda dengan logam dan bahan keramik). Berdasarkan sifatnya ketika dipanaskan, polimer dapat dibagi menjadi polimer termoplastik dan termoset.

Kebanyakan polimer adalah senyawa organik, dan tersusun atas molekul hidrokarbon. Meskipun demikian, polimer anorganik dan komposit juga banyak dikembangkan. Molekul hidrokarbon penyusun polimer organik dapat berikatan tunggal, rangkap dua maupun rangkap tiga. Hidrokarbon jenuh adalah hidrokarbon yang semua ikatannya tunggal, artinya jumlah atom-atomnya maksimum (atau jenuh). Salah satu contohnya adalah senyawa parafin, C_nH_{2n+2} . Sebagai kebalikannya, adalah hidrokarbon tak jenuh yang mengandung ikatan rangkap dua maupun rangkap tiga (Yuliani & Si, 2009).

3.3 Klasifikasi Polimer

- Berdasarkan Sumber
Berdasarkan asalnya, terdapat dua jenis polimer, yaitu (Yuliani & Si, 2009):
 - a. Polimer Alam, yaitu polimer yang dapat dieksploitasi dari alam secara langsung.
 - b. Polimer sintetik, yaitu polimer yang dibuat manusia, biasanya menggunakan bahan baku minyak mentah dan gas alam.
- Berdasarkan Reaksi Pembentukannya
Polimer sintetik dapat diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan reaksi pembentukannya. Pada tahun 1929, Carothers menyarankan klasifikasi polimer ke dalam dua

kelompok, yaitu polimer kondensasi dan polimer adisi. Berdasarkan pengelompokan ini, dapat ditarik formulasi sebagai berikut (Yuliani & Si, 2009) :

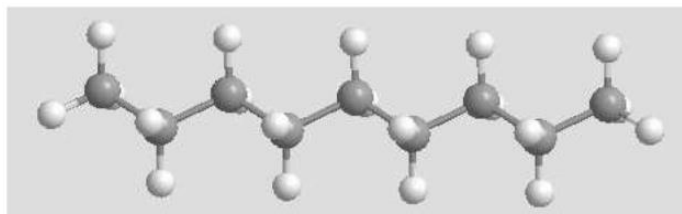
- a. Polimer kondensasi adalah polimer yang unit ulang dari rantai polimernya memiliki jumlah atom lebih sedikit dibandingkan monomernya, misalnya dalam banyak kasus, reaksi polimerisasi kondensasi sering kali diikuti dengan pelepasan molekul air.
- b. Polimer adisi adalah polimer yang tidak mengalami kehilangan atomatom tertentu pada pembentukannya, jadi jumlah atom monomer sama dengan jumlah atom dari unit ulangnya (walaupun jumlah/jenis ikatannya dapat berbeda).

- Berdasarkan Struktur Rantai Polimernya

Berdasarkan struktur rantai polimer, terdapat tiga jenis polimer, yaitu (Yuliani & Si, 2009) :

a. Polimer linier

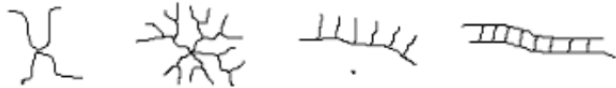
Polimer linier atau rantai lurus adalah polimer yang terdiri dari serangkaian ikatan karbon-karbon yang panjang. Namun sesungguhnya terminologi ini agak menyesatkan karena geometri di sekitar tiap-tiap atom karbon adalah tetrahedral dan rantai yang dihasilkan tidaklah berbentuk linier atau lurus, seperti yang ditunjukkan pada gambar di bawah ini



Gambar 3.1 Struktur Tiga Dimensi Polietilen

b. Polimer bercabang

Polimer-polimer dengan percabangan-percabangan pada interval yang bervariasi sepanjang rantai utama, disebut sebagai polimer bercabang (terlihat pada gambar). Adanya percabangan-percabangan pada rantai polimer, menyebabkannya sulit untuk tersusun dengan orientasi tertentu, sehingga sifatnya menjadi kurang teratur. Percabangan polimer dapat menghasilkan beragam geometri sehingga membentuk struktur tertentu yang unik. Di antaranya adalah, polimer bintang, dendrimer, sisir, dan tangga.



(a) polimer bintang (b) dendrimer (c) polimer sisir (d) polimer tangga

c. Polimer berikatan-silang (cross-linked)

Polimer berikatan-silang mengandung percabangan-percabangan yang menghubungkan rantai polimer satu dengan yang lainnya, menghasilkan struktur seperti pada gambar berikut.

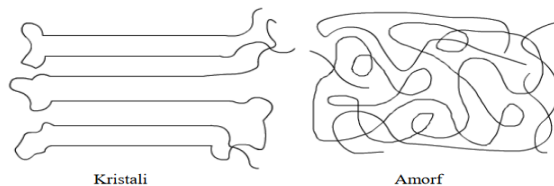


Gambar 3.2 polimer berikatan silang

Pada awalnya, penambahan ikatan-silang antar rantai polimer akan menyebabkan polimer bersifat

lebih elastik. Misalnya, pada vulkanisasi karet, yang dilakukan melalui penambahan atom-atom sulfur rantai pendek yang menghubungkan rantai polimer satu dengan yang lainnya, seperti pada karet alam. Namun, seiring dengan penambahan ikatan silang, pada tingkat tertentu polimer akan menjadi kaku dan bersifat lebih rigid.

- Berdasarkan Sifat Termalnya
Polimer akan memiliki kecenderungan yang berbeda-beda saat dipaparkan pada kondisi termal tertentu. Berdasarkan sifat termalnya, ada dua kelas polimer, yaitu termoplastik dan termoset.
- Berdasarkan Kristalinitasnya
Bentuk molekul dan cara molekul diatur dalam suatu padatan merupakan faktor penting dalam menentukan sifat dari polimer. Salah satu sifat penting yang sangat berpengaruh dan menjadi dasar pengklasifikasian polimer adalah kristalinitasnya. Kristalinitas adalah pengaturan dan orientasi molekul polimer menjadi struktur yang teratur. Karena polimer merupakan makromolekul yang sangat besar, biasanya molekul-molekulnya memiliki susunan yang kurang teratur, di mana daerah yang teratur (kristalin) bercampur dengan daerah yang tidak teratur (amorf) (Yuliani & Si, 2009).



Gambar 3.3 polimer berdasarkan kristalinitasnya

Pada beberapa kasus, suatu padatan bisa bersifat amorf artinya secara keseluruhan tersusun atas rantai yang berwujud coil dan kacau. Kristalinitas muncul saat struktur

rantai linier polimer memiliki orientasi yang seragam. Peningkatan kristalinitas akan berhubungan dengan kekakuan, kekuatan dan warna yang buram (berkaitan dengan efek pemantulan sinar). Sedangkan polimer amorf biasanya kurang kaku, lebih lemah, dan mudah dideformasi dengan warna transparan (Yuliani & Si, 2009).

3.4 Karakteristik dan Sifat Polimer

- Berat Molekul

Polimer adalah senyawa rantai panjang tersusun atas untaian senyawa senyawa sederhana (monomer) dalam bentuk tertentu (Wibowo & Dharmawan, 2018). Berat molekul (BM) suatu polimer merupakan fungsi dari derajat polimerisasi dan berat molekul unit pengulangan (monomer) (Rochmadi & Permono, 2018). Polimer mempunyai massa molekul relatif sangat besar, yaitu sekitar 500 - 10.000 kali berat molekul unit ulangnya.

a. Berat Molekul Rata – Rata Jumlah (Number Average)

Berat molekul rata – rata jumlah dinyatakan dalam rumus :

$$\overline{M}_n = \frac{\sum N_x M_x}{\sum N_x}$$

Berikut contoh perhitungan BM rata- rata jumlah. Diumpamakan sampel suatu polimer diambil, di dalam sampel tersebut terkandung 15 molekul polimer yang masing-masing mempunyai masa molekul bervariasi (ini hanya sekedar contoh, pada kenyataannya jumlah molekul bisa mencapai 1030!) (Rochmadi & Permono, 2018).

Tabel 2. 1 massa tiap molekul dengan jumlah molekul

No.	Massa Tiap Molekul (M_x)	Jumlah Molekul (N_x)
1	100.000	2
2	150.000	3
3	200.000	5
4	250.000	8
5	300.000	10
6	350.000	13
7	400.000	14
8	450.000	15
9	500.000	14
10	550.000	13
11	600.000	10
12	650.000	8
13	700.000	5
14	750.000	3
15	800.000	2

Selanjutnya dicari total massa tiap molekul, yakni perkalian antara massa tiap molekul dengan jumlah molekul ($N_x M_x$) kemudian dijumlahkan ($\sum N_x M_x$) (Rochmadi & Permono, 2018).

Tabel 2. 2 Perhitungan massa tiap molekul

No	Massa Tiap Molekul (M_x)	Jumlah Molekul (N_x)	Total Massa Tiap Molekul ($N_x M_x$)
1.	100.000	2	200.000
2.	150.000	3	450.000
3.	200.000	5	1.000.000
4.	250.000	8	2.000.000
5.	300.000	10	3.000.000
6.	350.000	13	4.550.000
7.	400.000	14	5.600.000
8.	450.000	15	6.750.000
9.	500.000	14	7.000.000
10.	550.000	13	7.150.000

11.	600.000	10	6.000.000
12.	650.000	8	5.200.000
13.	700.000	5	3.500.000
14.	750.000	3	2.250.000
15.	800.000	2	1.600.000
		$\sum N_x = 125$	$\sum N_x M_x = 56.250.000$

Dengan demikian diperoleh BM rata – rata :

$$\overline{M}_n = \frac{\sum N_x M_x}{\sum N_x} = \frac{56.250.000}{125} = 450.000$$

- b. Berat Molekul Rata – Rata Berat (Weight Average)
 Persamaan berat molekul rata – rata dirumuskan sebagai berikut (Rochmadi & Permono, 2018) :

$$\overline{M}_w = \frac{\sum N_x M_x^2}{\sum N_x M_x}$$

Berikut contoh perhitungan BM rata-rata berat. Mengembangkan data pada tabel sebelumnya, maka kemudian dicari fraksi berat dari tiap molekul ($N_x M_x / \sum N_x M_x$). Selanjutnya dihitung perkalian antara fraksi berat dengan massa tiap molekul (M_x).

Tabel 2. 3 perhitungan berat molekul rata – rata

No.	Massa Tiap Molekul (M_x)	Jumlah Molekul (N_x)	Total Massa Tiap Molekul ($N_x M_x$)	Fraksi Berat Tiap Molekul $N_x M_x / \sum N_x M_x$	$\frac{N_x M_x^2}{\sum N_x M_x}$
1	100.000	2	200.000	0,0036	360
2	150.000	3	450.000	0,0080	1.200
3	200.000	5	1.000.000	0.0178	3.560
4	250.000	8	2.000.000	0,0356	8.900
5	300.000	10	3.000.000	0,0533	15.990
6	350.000	13	4.550.000	0,0809	28.315
7	400.000	14	5.600.000	0,0996	39.840

8	450.000	15	6.750.000	0,1200	54.000
9	500.000	14	7.000.000	0,1244	62.200
10	550.000	13	7.150.000	0,1271	69.905
11	600.000	10	6.000.000	0,1067	64.020
12	650.000	8	5.200.000	0,0924	60.060
13	700.000	5	3.500.000	0,0622	43.540
14	750.000	3	2.250.000	0,0400	30.000
15	800.000	2	1.600.000	0,0284	22.720
		$\Sigma N_x =$ 125	$\Sigma N_x M_x =$ 56.250.000		$\Sigma N_x M_x^2$ $\Sigma N_x M_x$ = 504.610

Akhirnya diperoleh BM rata – rata berat sebesar

$$\overline{M}_w = \frac{\sum N_x M_x^2}{\sum N_x M_x} = 504.610$$

Berat molekul rata-rata berat selalu lebih besar atau paling tidak sama dengan berat molekul rata-rata jumlah.

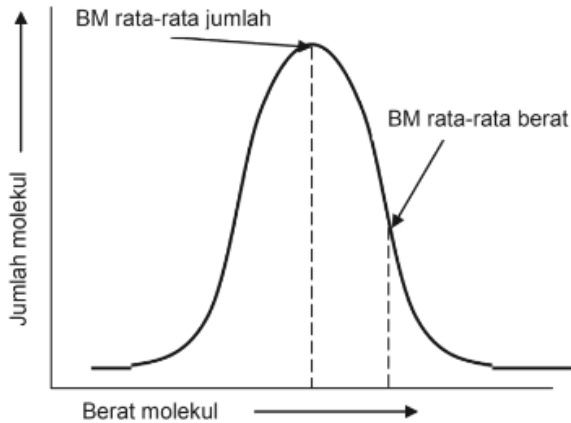
c. Polidispersitas (Polydispersity)

Polidispersitas merupakan perbandingan antara BM rata-rata berat dengan BM rata-rata jumlah (M_w/M_n). Ini menunjukkan seberapa lebar distribusi berat molekul pada polimer. Untuk contoh perhitungan di atas diperoleh Polidispersitas Indeks (PDI) (Rochmadi & Permono, 2018):

$$PDI = \frac{\overline{M}_w}{\overline{M}_n} = \frac{504.610}{450.000} = 1,121$$

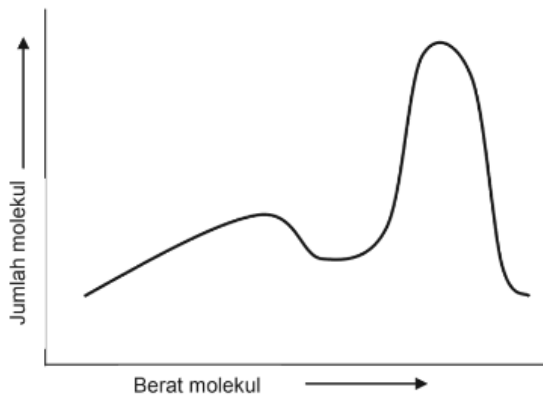
d. Distribusi Berat Molekul

Distribusi berat molekul dapat diilustrasikan sebagai berikut, di mana sebagai absis merupakan berat molekul dan ordinat adalah jumlah molekul. Dalam hal ini besaran berat molekul pada absis bertambah dari kanan ke kiri.



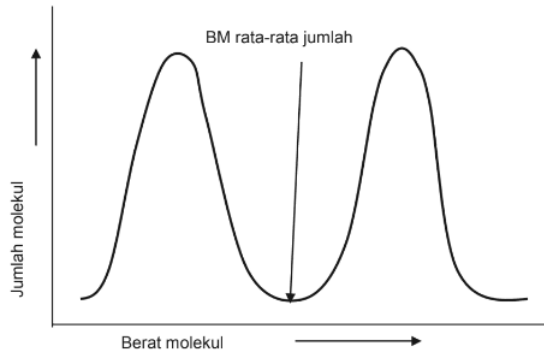
Gambar 3.4 Distribusi berat molekul 1

Bentuk kurva distribusi normal di atas merupakan kondisi ideal. Pada kenyataannya, yang sering terjadi adalah distribusi tidak ideal, misalnya bentuk kurva distribusi sebagai berikut (Rochmadi & Permono, 2018) :



Gambar 3.5 Distribusi berat molekul 2

Variasi lain kurva distribusi adalah yang terjadi pada polimerisasi vinil dengan cara radikal bebas adalah bentuk yang disebut efek Tromsdorff (Rochmadi & Permono, 2018).



Gambar 3.6 Distribusi berat molekul 3

- Thermal

Sifat khas bahan polimer sangat berubah oleh perubahan temperature. Hal ini disebabkan apabila temperatur berubah, pergerakan molekul karena temperature akan mengubah struktur (terutama struktur yang berdimensi besar). Selanjutnya, Karena panas, oksigen, dan air bersama-sama memancing reaksi kimia pada molekul, terjadilah depolimerisasi, oksidasi, hidrolisa, dan seterusnya pada temperature tinggi (*Teknologi Polimer*, t.t.).

a. Thermoplastic

Polimer termoplastik akan melunak saat dipanaskan dan mengeras saat didinginkan, karenanya dapat dilelehkan dan dibentuk. Pada pabrikasinya, material termoplastik dapat mengandung material filler, berupa serat atau serbuk, yang memberikan peningkatan sifat-sifat fisik atau mekanik tertentu (kekuatan, kekakuan, warna, dan lain-lain) (Yuliani & Si, 2009). Polimer yang termasuk polimer termoplastik adalah jenis polimer plastik. Jenis plastik ini tidak memiliki ikatan silang antar rantai polimernya, melainkan dengan struktur molekul linear atau

bercabang (M.T & M.T, 2021). Berikut beberapa contoh polimer termoplastik :

- Poliolefin : Polietilen (LDPE dan HDPE), Polipropilena.
- Stiren : Polistiren (PS), Akrilonitril Butadiena-Stiren (ABS), Stiren Akrilonitril (SAN).
- Vinilik : Poli (vinil klorida) (PVC).
- Akrilik : Poli (metil metakrilat) (PMMA).
- Polimer Fluoro : Politetrafluoroetilen (FTFE/Teflón).
- Poliamida : Poliamida.
- Poliester : Polikarbonat.
- Polimer yang mengandung belerang(S): Polisulfon

b. Thermoset

Plastik termoset adalah plastik yang apabila telah mengalami kondisi tertentu tidak dapat dicetak kembali karena bangun polimernya berbentuk jaringan tiga dimensi. Yang termasuk plastik termoset yaitu poly urethane, urea formaldehyde, melamine formaldehyde, polyester, epoksi dan lain-lain. Untuk membuat barang-barang plastik agar mempunyai sifat-sifat seperti yang dikehendaki, maka dalam proses pembuatannya selain bahan baku utama diperlukan juga bahan tambahan atau aditif. Penggunaan bahan tambahan ini beraneka ragam tergantung pada bahan baku yang digunakan dan mutu produk yang akan dihasilkan (M.T & M.T, 2021).

Penggunaan plastik termoset memiliki sejumlah keunggulan. Tidak seperti termoplastik, mereka mempertahankan kekuatan dan bentuknya bahkan ketika dipanaskan. Hal ini membuat plastik termoset sangat cocok untuk produksi komponen permanen

dan bentuk padat dan besar. Selain itu, komponen-komponen ini memiliki atribut kekuatan yang sangat baik (meskipun mereka rapuh) dan tidak akan kehilangan kekuatan yang signifikan ketika terkena suhu operasi yang lebih tinggi (M.T & M.T, 2021).

c. Temperatur Transisi Gelas (T_g)

Temperatur transisi gelas (T_g) merupakan salah satu sifat fisik penting material khususnya polimer dimana pada saat temperatur luar mendekati temperatur transisi gelasnya maka suatu polimer mengalami perubahan dari keadaan yang keras/kaku menjadi lunak seperti karet. Suhu transisi gelas (T_g) merupakan suhu dimana polimer amorfus melepaskan sifat-sifat gelasnya (M. Said Siregar, 2021).

Ketika polimer dipanaskan, energi kinetik molekul-molekulnya bertambah, namun gerakannya masih dibatasi sampai vibrasi dan rotasi daerah pendek sepanjang polimer terus mampu mempertahankan struktur gelasnya. Jadi T_g merupakan fungsi kebebasan rotasi, apa saja yang membatasi rotasi mesti menaikkan T_g . Semakin ruah/bulky gugus-gugus substituen yang terikat ke rangka polimer, maka kebebasan rotasinya menjadi berkurang dan T_g menjadi lebih tinggi. Dengan penambahan 0,5 gram DVB menambah gugus substituen maleat dan DVB yang terikat rangka KAS sehingga kebebasan rotasinya menjadi berkurang dan T_g menjadi lebih tinggi (Siregar dkk., 2021)

- Kelarutan

Larutan adalah sistem dua komponen atau lebih yang membentuk sistem 1 fasa (homogen) dan stabil secara termodinamika (dapat dilihat dari ΔG nya). Sedangkan dispersi adalah sistem dua komponen atau lebih yang membentuk sistem heterogen (2 fasa atau lebih) dan tidak

stabil secara termodinamika, karena setiap saat dapat terpisah menjadi masing-masing fasa. Factor – factor yang mempengaruhi tekstur dan kelarutan polimer yaitu :

- a. Perbedaan ukuran antara polier dan pelarut (BM)
- b. Pengaruh tekstur dan struktur ruang polimer
Misalnya ikatan silang dan kristlinitas tinggi. Polimer dengan ikatan silang akan menggelembung tapi tidak larut, polimer dengan kristalinitas tinggi, tidak menggelembung dan tidak dapat larut. Jenis polimer ini melarut dekat titik lelehnya.
- c. Temperatur
Ada dua kemungkinan penyebab kenapa polimer tidak dapat larut, yaitu ikatan silang banyak dan kristalinitas tinggi. Agar polimer dapat larut maka ΔG antaraksi polimer-pelarut harus kecil (nol atau negatif).

- Sifat Mekanik

Sifat-sifat mekanik bahan polimer sangat dominan dengan sifat viskoelastiknya. Telah diketahui bahwa meregangnya film polietilen, perpanjangan tidak selalu sebanding lurus dengan beban yang diberikan, dan pada pelepasan beban, sebagian kecil regangannya tidak kembali, tetapi sebahagian besar tetap ada yang tidak kembali ke panjang asal, karena bahan polimer tidak semuanya merupakan bahan yang elastik tetapi mempunyai faktor viskositas (Yunauwar dkk., 2007).

Sifat mekanik dan kimia dari polimer tergantung dari gaya intermolekuler seperti gaya van der waals, ikatan hydrogen dan tarik menarik dipol-dipol antara rantai polimer. Menurut Arifianto 2008, sifat mekanik polimer antara lain sebagai berikut :

- Kekuatan (Strength) Kekuatan merupakan salah satu sifat mekanik dari polimer. Ada beberapa macam kekuatan dalam polimer, diantaranya yaitu sebagai berikut:

- 1) Kekuatan Tarik (Tensile Strength) Kekuatan tarik adalah tegangan yang dibutuhkan untuk mematahkan suatu sampel. Kekuatan tarik penting untuk polymer yang akan ditarik, contohnya fiber, harus mempunyai kekuatan tarik yang baik.
 - 2) Compressive strength, Compressive strength adalah ketahanan terhadap tekanan. Beton merupakan contoh material yang memiliki kekuatan tekan yang bagus. Segala sesuatu yang harus menahan berat dari bawah harus mempunyai kekuatan tekan yang bagus.
 - 3) Flexural strength, Flexural strength adalah ketahanan pada bending (flexing). Polimer mempunyai flexural strength jika dia kuat saat dibengkokkan.
 - 4) Impact strength, adalah ketahanan terhadap tegangan yang datang secara tiba-tiba. Polimer mempunyai kekuatan impak jika dia kuat saat dipukul dengan keras secara tiba-tiba seperti dengan palu.
- Elongation Elongasi merupakan salah satu jenis deformasi. Deformasi merupakan perubahan ukuran yang terjadi saat material di beri gaya. % Elongasi adalah panjang polimer setelah di beri gaya (L) dibagi dengan panjang sampel sebelum diberi gaya (Lo) kemudian dikalikan 100.
 - Modulus Modulus diukur dengan menghitung tegangan dibagi dengan elongasi. Satuan modulus sama dengan satuan kekuatan (N/cm²).
 - Ketangguhan (Toughness) Ketangguhan adalah pengukuran sebenarnya dari energi yang dapat diserap oleh suatu material sebelum material tersebut patah(Teknologi Polimer, t.t.)

- Sifat Viscoelastic

Karakteristik umum polimer yang juga merupakan karakteristik PP merupakan sifat viskoelastis, yaitu perpaduan antara sifat elastis dan kental (viscous). Bahan yang bersifat viskoelastik dapat mengalami pemelaran dengan relaksasi tegangan. Apabila suatu polimer dikenai suatu beban, perpanjangan yang terjadi tidak selalu sebanding dengan beban. Pada saat beban diturunkan, sebagian regangan hilang, namun sebagian lagi tidak kembali ke asal.

Sifat-sifat fisik dari polimer dipengaruhi oleh sifat viskoelastisitas. Viskoelastis merupakan perpaduan sifat alir zat dan kekakuan benda tergantung pada temperaturnya. (Hilmi & Pratapa, 2016). Sifat-sifat viskoelastik pada dasarnya berhubungan erat dengan hal-hal berikut. Sebagai suatu faktor elastik, keelastikan Hooke, dapat dinyatakan oleh model sebuah pegas. Sebagai suatu faktor viskositas, viscositas Newton dapat dinyatakan sebagai model sebuah peredam terisi cairan kental dengan torak yang dapat bergerak (Yunauwar dkk., 2007).

3.5 Polimer Larut Air

- Pengaruh BM Terhadap Kecepatan Melarut

Berat molekul merupakan variabel yang istimewa penting sebab berhubungan langsung dengan sifat kimia polimer. Umumnya polimer dengan berat molekul tinggi mempunyai sifat yang lebih kuat. Teknik yang lebih umum digunakan untuk penetapan berat molekul polimer salah satunya adalah pengukuran viskositas larutan pada konsentrasi sekitar 0,5 g/100 ml pelarut dengan cara menetapkan lamanya aliran sejumlah volume larutan melalui kapiler yang panjangnya tetap.

Berat molekul dari polimer pada dasarnya adalah penjumlahan dari berat molekul-molekul monomernya. Jadi

semakin tinggi berat molekul dari suatu polimer tertentu, semakin besar panjang rata-rata dari rantai polimernya.

- Kecepatan Penetrasi Solven Dalam Polimer

Polimer memastikan bahwa obat didistribusikan dengan kecepatan pelepasan yang terkendali. Polimer yang digunakan sebagai pembawa pada tipe matriks menggunakan kombinasi antara HPMC dan EC. Penggunaan polimer hidrofobik EC dapat memperlambat laju pelepasan obat, sehingga dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer bersifat hidrofilik dan hidrofobik agar pelepasan obat lebih efektif. Polimer hidrofilik yang digunakan yaitu HPMC, penambahan HPMC sebagai polimer ke dalam campuran EC menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga membantu pelepasan obat.

- Sifat-sifat larutan polimer

a. Polidispersity

Polydispersity berhubungan dengan berat molekul. Polydispersity dapat diartikan satu molekul yang dibentuk dari molekul yang sama namun berat molekul tidak sama. Nilai berat molekul suatu polimer bergantung pada besarnya ukuran yang digunakan dalam metode pengukurannya. Nilai berat molekul yang diperoleh bergantung pada besarnya ukuran dalam metode pengukurannya. Sampel suatu polimer sesungguhnya terdiri atas sebaran ukuran molekul dan sebaran massa molekul. Oleh karena itu setiap penentuan massa molekul akan menghasilkan harga rata-rata.

b. Viskositas

Viskositas yaitu ukuran yang menyatakan kekentalan pada suatu cairan atau fluida. Kekentalan sendiri merupakan sifat cairan yang sangat berhubungan erat dengan hambatan untuk dapat mengalir. Viskositas cairan akan menimbulkan gesekan antara bagian atau

lapisan cairan yang bergerak satu terhadap yang lain. Apabila derjat pada ionisasi maksimal, maka viskositasnya akan meningkat. Namun dengan adanya penambahan “counter ion” maka akan menurunkan viskositas (Novriansyah, 2014).

c. Pengaruh pH

Pada umumnya akan membentuk larutan yang baik pada kisaran pH tertentu, hal ini ditunjukkan pada saat terjadinya peningkatan kekentalan dengan meningkatnya pH hingga mencapai titik tertentu dan kemudian akan semakin menurun apabila pH suatu larutan terus ditingkatkan.

d. Pembentukan gel

Pembentukan gel (gelasi) yaitu suatu fenomena penggabungan atau pengikatan silang pada rantai-rantai polimer yang membentuk jalinan tiga dimensi yang berkelanjutan, sehingga dapat menangkap air di dalamnya menjadi suatu struktur yang kompak dan kaku yang tahan terhadap aliran di bawah tekanan. Pada waktu sol dari gelatin mendingin, konsistensinya menjadi lebih kental, dan selanjutnya akan berbentuk gel. Mekanisme yang tepat tentang pembentukan gel dari sol gelatin masih belum diketahui. Molekul individu bergabung dalam lebih dari satu bentuk kristal untuk membentuk jaringan tiga dimensi yang melibatkan dan ikatan silang yang erat dalam cairan untuk membentuk gel.

e. Pembentukan kompleks makromolekul

Makromolekul yaitu molekul besar dengan massa molekul yang tinggi. Polimer yaitu makromolekul dengan karakteristik yang terdiri atas unit ulang sederhana. Makromolekul dapat dijumpai sebagai material alam maupun material sintetik ataupun semisintetik. Polimer dapat dinyatakan sebagai

makromolekul dengan massa polar diatas 104 yang strukturnya bergantung pada monomer yang dipakai dalam preparasi.

f. Interaksi polimer dengan solven

Interaksi antar kombinasi dua polimer alami cukup menarik untuk dipelajari lebih lanjut sebab beberapa tahun terakhir telah banyak formulasi obat maupun aplikasi pada produksi makanan yang menggunakan kombinasi polimer. Semakin kuat sifat mekanik pada kombinasi polimer, maka pelepasan obat dari matriks polimer akan lebih lama dan dapat menurunkan kebocoran sebagai matriks emkapsulasi obat. Kombinasi antar polimer dapat memberikan efek sinergi yang kuat dibandingkan dengan polimer tunggal. Interaksi antar kedua polimer akan menghasilkan perubahan terhadap sifat fisika kimia dari polimer dalam campuran.

g. Kristalinitas

Salah satu sifat penting yang sangat berpengaruh dan menjadi dasar pengklasifikasian polimer adalah kristalinitasnya. Kristalinitas adalah pengaturan dan orientasi molekul polimer menjadi struktur yang teratur. Karena polimer merupakan makromolekul yang sangat besar, biasanya molekul-molekulnya memiliki susunan yang kurang teratur, di mana daerah yang teratur (kristalin) bercampur dengan daerah yang tidak teratur (amorf) (Yuliani & Si, 2009).

Kristalinitas atau sering disebut dengan derajat kristalinisasi yaitu tingkat keteraturan penempatan atom dalam unit sel dan kisi pada kristalinisasi. Kristalinitas polimer dicirikan oleh tingkat kristalinitas, yang bervariasi dari nol untuk polimer amorf sepenuhnya hingga satu untuk polimer kristalin penuh. Polimer dengan area mikrokristalin cenderung

lebih keras dan lebih tahan efektif daripada polimer amorf (Yuliani & Si, 2009).

Kristalinitas muncul saat struktur rantai linier polimer memiliki orientasi yang seragam. Peningkatan kristalinitas akan berhubungan dengan kekakuan, kekuatan dan warna yang buram (berkaitan dengan efek pemantulan sinar). Sedangkan polimer amorf biasanya kurang kaku, lebih lemah, dan mudah dideformasi dengan warna transparan (Yuliani & Si, 2009).

PUSTAKA

- Hilmi, A. R., & Pratapa, S. (2016). Sifat Termomekanik Komposit PEG/SiO₂ Amorf Menggunakan Dynamic Mechanical Analyzer (DMA). *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, 5(2), Art. 2. <https://doi.org/10.12962/j23373520.v5i2.20011>
- M. Said Siregar. (2021). *View of Studi Suhu Transisi Gelas Produk Pencangkakan Anhidrida Maleat Pada Karet Alam Siklis: Metode Dfferential Scanning Calorimetry* <http://jurnal.kimia.fmipa.unmul.ac.id/index.php/JKM/article/view/1076/706>
- M.T, D. N. H. S., S. T., & M.T, S., S. T. (2021). *Polimer Termoset*. Deepublish.
- Novriansyah, A. (2014). Pengaruh Penurunan Permeabilitas Terhadap Laju Injeksi Polimer Pada Lapangan Y. *Journal of Earth Energy Engineering*, 3(1), 25–30. <https://doi.org/10.22549/jeee.v3i1.939>
- Rochmadi, & Permono, A. (2018). *Mengenal Polimer dan Polimerasisasi*. UGM PRESS.
- Siregar, M. S., Ardilla, D., Eddiyanto, & Nasution, A. S. (2021). Grafting of Maleic Anhydride onto Cyclized Natural Rubber in the Melt Phase: The Effect of Trimethylol Propane Triacrylate. *Journal of Physics: Conference Series*, 1764(1),

012200. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1764/1/0-12200>

Struktur polimer. (t.t.). Diambil 28 November 2022, dari <http://ebook.itenas.ac.id/repository/dcf14ea261596158181fddbe2fb838d4.pdf>

Teknologi Polimer. (t.t.). Diambil 27 November 2022, dari https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_dir/8ffad0a5ccff31f14f934e1bad254493.pdf

Wibowo, H. B., & Dharmawan, W. C. (2018). Pengembangan dan Pemilihan Teknik Analisis Berat Molekul HTPB untuk Acuan dalam Kontrol Kualitas (Molecular Weight Analysis Development and Selection of HTPB for Requirements in Quality Control). 12,

Yuliani, G., & Si, M. (2009). *Gambaran Umum tentang Polimer*. 42.

Yunauwar, Syam, B., Sentono, B. W., Hamsi, A., & Siregar, R. E. (2007). Analisis Proses Produksi Jerigen Plastik Menggunakan Mesin Pencetakan Tiup. *Jurnal Penelitian Sainika*, 7(1), Art. 1.



SIFAT DASAR POLIMER

(Bagian II)

4.1 Pendahuluan

Polimer adalah molekul besar yang tersusun secara berulang dari molekul molekul kecil yang saling berikatan. Polimer mempunyai massa molekul relatif sangat besar, yaitu sekitar 500 - 10.000 kali berat molekul unit ulangnya. Suatu polimer akan terbentuk bila seratus atau seribu unit molekul yang kecil (monomer), saling berikatan dalam suatu rantai. Penggolongan polimer sangat beragam, beberapa contohnya ialah polimer dapat terbagi berdasarkan asalnya, yaitu yang berasal dari alam (polimer alam) dan polimer yang sengaja dibuat oleh manusia (polimer sintesis). Berdasarkan sumbernya dapat dibagi menjadi Polimer alami contohnya seperti kayu, kulit binatang, kapas, karet alam, rambut dan Polimer sintesis (Tidak terdapat secara alami). Contohnya seperti : nylon, poliester, polipropilen, polistiren - Terdapat di alam tetapi dibuat oleh proses buatan: karet sintesis - Polimer alami yang dimodifikasi: seluloid, cellophane (bahan dasarnya dari selulosa tetapi telah mengalami modifikasi secara radikal sehingga kehilangan sifat-sifat kimia dan fisika asalnya). Sedangkan berdasarkan sifatnya terhadap panas yakni ada polimer termoplastik (tidak tahan panas, seperti plastik) dan polimer termoseting (tahan panas, seperti melamin).

4.2 Polimer Yang Tidak Larut Air

Polimer termoseting / polimer yang tidak larut dalam pelarut apapun bersifat keras karena mereka mempunyai ikatan-ikatan silang. Plastik termoset menjadi lebih keras ketika dipanaskan karena panas itu menyebabkan ikatan-ikatan silang

lebih mudah terbentuk. Bakelit, poli (melanin formaldehida) dan poli (urea formaldehida) adalah contoh polimer ini. Sekalipun polimerpolimer termoseting lebih sulit untuk dipakai ulang daripada termoplastik, namun polimer tersebut lebih tahan lama. Polimer ini banyak digunakan untuk membuat alat-alat rumah tangga yang tahan panas seperti cangkir.

- **Difusi**

Difusi dinyatakan dalam bahasa matematika. Menurut Holman Tahun 1994, persamaan difusi dapat dibentuk dengan menggunakan Hukum Fick tentang difusi yang menyatakan bahwa fluks massa dari suatu bahan terlarut per satuan luas berbanding lurus dengan gradien suhu. Dengan J adalah fluks massa per satuan waktu, D adalah koefisien difusi, c adalah konsentrasi massa dan tanda negative menunjukkan bahwa bahan terlarut dari tempat yang berkonsentrasi tinggi ke tempat berkonsentrasi rendah. Hukum Fick adalah suatu pernyataan yang mengkorelasikan fluks suatu massa dengan gradien konsentrasi (“Jurnal Difusi & Osmosis (1)” t.t.).

Proses difusi secara umum yang digambarkan dari hukum Fick(Eko t.t.) :

$$J = -D \frac{dc}{dx}$$

Dimana:

- J adalah “fluks difusi”, dimana dimensinya adalah jumlah zat per satuan luas per satuan waktu, sehingga dapat dinyatakan dalam satuan seperti $\text{mol m}^{-2}, \text{s}^{-1}$. J mengukur jumlah zat yang akan mengalir melalui area selama satuan interval waktu.
- D adalah koefisien difusi atau difusivitas. Dimensinya adalah luas per satuan waktu, sehingga satuannya dinyatakan sebagai m^2 / s .

- C (untuk campuran ideal) adalah konsentrasi, dimana dimensinya adalah jumlah zat per satuan volume dan dapat dinyatakan dalam satuan mol / m³.
- x adalah posisi, dimensinya adalah panjang. Dengan demikian dapat dinyatakan dalam satuan m (Eko t.t.).

- **Permeabilitas**

Permeabilitas suatu obat dapat ditentukan dengan cara menentukan nilai koefisien partisinya. Nilai koefisien partisi (log P) merupakan nilai liofilitas dari suatu obat yang dapat menggambarkan kemampuan suatu obat dalam menembus membran semipermeable (Novriansyah 2014).

Penurunan permeabilitas meskipun tidak terdapat heterogenitas reservoir, efisiensi penyapuan dapat menjadi rendah karena adanya perbandingan mobilitas yang tidak menguntungkan. Pengurangan permeabilitas hanya salah satu dari tiga langkah dalam aliran media berpori. Mobilitas fluida dalam reservoir didefinisikan sebagai permeabilitas media terhadap fluida dibagi dengan viskositas fluida (Vilanti, Kasmungin, dan Mardiana 2017).

1. Resin Penukar Ion

Resin penukar ion adalah polimer yang berikatan dengan gugus fungsional yang mengandung ion yang dapat dipertukarkan. Resin penukar ion telah digunakan untuk pemisahan campuran senyawa kimia ionik, pada kromatografi pertukaran ion. Salah satu contoh dari modifikasi polimer adalah ionomer yaitu memasukkan gugus ionik ke sepanjang tulang punggung suatu polimer namun tidak terjadi ikatan silang. Sintesis ionomer merupakan suatu fungsionalisasi polimer, sehingga sifat fisik dan sifat kimia polimer dapat berubah secara drastis.

4.3 Penggunaan Resin penukar ion

Resin penukar ion merupakan fasa diam yang digunakan pada kolom kromatografi ion. Kromatografi ion menawarkan metode pemisahan yang mudah dan terpercaya untuk pemisahan dan penentuan ion-ion organik dan anorganik pada suatu campuran (Haddad & Jackson, 1994). Kendala pemisahan secara kromatografi pertukaran ion pada kolom terbuka adalah memerlukan resin dalam jumlah banyak dengan harga yang mahal, sehingga banyak para peneliti melakukan penelitian mengenai pembuatan resin penukar ion berbahan dasar polimer, baik polimer organik maupun anorganik. Pembuatan Resin penukar ion:

1. Optimasi Reaksi Fosfonasi Polistirena
2. Penentuan Massa Jenis Polistirena Terfosfonasi
3. Penentuan Jumlah Gugus Fosfat Dalam Resin Secara Titrasi
4. Kapasitas Pertukaran Ion
5. Analisis Spektrum Inframerah

Pembuatan resin penukar kation berhasil dibuat dengan mereaksikan polistirena dengan fosfor oksiklorida 17%, pada suhu 80 oC, waktu reaksi 2 jam. Berat jenis resin yang dihasilkan adalah 2,0745 g/mL, persentase gugus fosfat di dalam resin adalah 99,14% dan kapasitas pertukaran ion adalah 2,57 meq/g. Kapasitas pertukaran ion adalah kemampuan resin dalam mempertukarkan ion sebanding dengan jumlah gugus aktif yang terikat pada resin. Semakin banyak jumlah gugus yang terikat, maka semakin besar nilai kapasitas pertukaran ion yang dihasilkan.

4.4 Hydrogel

- Pengertian dan klasifikasi hydrogel

Hidrogel merupakan jaringan polimer yang mengembang secara ekstensif dengan air. Nama lain dari gel hidrofilik disebut hidrogel, jaringan yang terdiri dari rantai polimer,

yang di mana air adalah yang didispersikan. Para peneliti mendefinisikan tentang hidrogel yang paling umum adalah jaringan polimer air yang mengembang dan saling terkait oleh reaksi sederhana dari satu atau lebih monomer. Dalam kriteria hidrogel terbagi berbagai macam klasifikasi yaitu :

- 1) klasifikasi berdasarkan polimer
- 2) klasifikasi berdasarkan jenis cross-linker
- 3) klasifikasi berdasarkan penampilan fisik
- 4) klasifikasi berdasarkan muatan listrik
- 5) klasifikasi berdasarkan konfigurasi
- 6) klasifikasi berdasarkan alami dan sintesis (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

- **Stabilitas hydrogel**

Stabilitas produk farmasi adalah suatu tahapan yang bertujuan untuk menjaga kapasitas suatu bahan obat atau produk obat untuk tetap berada dalam spesifikasi yang ditetapkan yaitu berupa identitas dari produk, kekuatan, kualitas, dan kemurniannya selama periode pengujian. Studi stabilitas merupakan salah satu langkah terpenting dalam perkembangan proses obat karena dapat menjamin identitas, potensi, dan kemurnian bahan serta produk yang diformulasikan sampai mengetahui umur simpan suatu produk. Stabilitas produk farmasi tergantung faktor lingkungan seperti cahaya, suhu, dan kelembaban. Uji stabilitas terbagi menjadi 2 yaitu ada dipercepat (suhu dan kelembaban ekstrim) dan jangka panjang (sesuai kondisi produk). Parameter uji yang digunakan dalam uji stabilitas yaitu secara fisika (penampilan, organoleptis), kimia (pH), mikrobiologi, teraupetik, toksikologi. Tujuan studi stabilitas adalah untuk menetapkan produk obat umur simpan dan petunjuk penyimpanan pada label yang berlaku untuk semua batch produk obat yang diproduksi dan dikemas dalam keadaan serupa. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

Stabilitas hidrogel nanopartikel yang dilakukan lebih terhadap stabilitas fisika (organoleptic dan viskositas) dan kimia (kandungan obat), karena nanopartikel sesuai dengan tujuan penggunaan meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan obat sehingga perlu dilakukan pengujian tersebut. Sedangkan hidrogel yang berbasis polisakarida, perlu dilakukan uji stabilitas mikrobiologi, sebab sifat polisakarida yang sifatnya alami dan riskan terjadi pertumbuhan bakteri sehingga hal tersebut yang perlu dilakukan selain uji secara fisika dan kimia . Sediaan hidrogel dipertimbangkan untuk digunakan pada alat kesehatan, hal ini perlu diketahui daya tahannya untuk penggunaan yang aman. Daya tahannya sangat tergantung pada kondisi lingkungan seperti perubahan secara fisika, kimia dan mikrobiologi di mana material tersebut disimpan. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

Pengujian stabilitas dapat di ukur melalui instrumen DSC untuk melihat geseran titik leleh, dari instrument tersebut dapat digunakan untuk salah satu parameter uji stabilitas untuk sediaan hidrogel. M.R. Saputro, *Majalah Farmasetika*, 6 (5) 2021, 421-435 Studi penelitian dari patlolla dkk, menunjukkan bahwa pengujian stabilitas juga dapat digunakan dengan parameter FTIR untuk melihat gugus fungsi yang hilang selama preparasi. Materi ini akan dijelaskan lebih rinci di bab selanjutnya. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

- **Pengujian Stabilitas Hidrogel**

Dalam beberapa tahun terakhir pengujian stabilitas dilakukan dalam periode waktu dan kondisi yang bervariasi seperti hanya stabilitas di percepat, jangka Panjang dan kombinasi dipercepat dan jangka panjang. Namun pengujian tetap dilakukan tiga parameter yaitu fisika, kimia , mikrobiologi. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

- **Pengujian Stabilitas Hidrogel terhadap Fisik**

Pengujian stabilitas produk obat dengan parameter fisik adalah hal utama yang dilihat dalam stabilitas obat. Dalam penelitian Roy (2011) dalam pengujian stabilitas dengan berbagai macam suhu yaitu $5^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$, $22^{\circ}\text{C} + 3^{\circ}\text{C}$, dan 40°C masing – masing selama 3 bulan. Hasil menunjukkan bahwa hidrogel yang mengandung PVP-CMC-asam borat menjadi benar-benar kering dan rapuh, serta asam borat keluar karena akibat dari pengaruh suhu. Proses pengeringan hidrogel menjadi lebih cepat pada suhu yang lebih tinggi, dan selama pengeringan air yang menguap dari hidrogel dalam waktu tertentu, BA terlarut mencapai kejenuhannya dan mengkristal kembali sehingga nampak bintik putih. Telah diamati bahwa, di kasus hidrogel PVP-CMC, sampai percobaan berakhir tidak ada perubahan warna yang signifikan, tetapi dalam kasus PVP-CMCasam borat, pada 40°C , dari 90 hari dan seterusnya bintik putih asam borat muncul dan menyebar seperti jaringan di seluruh hidrogel. Ini muncul karena, pada suhu yang lebih tinggi, hidrogel mulai kehilangan air dan asam borat mulai terlihat jenuh. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

- **Pengujian Stabilitas Hidrogel terhadap Kimia**

Stabilitas produk juga perlu dilakukan secara kimia seperti pada penelitian Qindeela dkk (2019) yang berjudul pengembangan obat baru hidrogel yang mengandung pH sensitif untuk pengantaran obat transdermal. Mereka melakukan studi stabilitas hidrogel sesuai dengan pedoman menurut pedoman ICH, Studi stabilitas dipercepat dilakukan di suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban relatif $75\% \pm 5\%$ untuk selama 6 bulan (0, 1, 3, dan 6 bulan), hidrogel yang di evaluasi bukan hanya fisik namun kimia seperti pH dan kandungan obat juga diukur. Pengukuran pH hidrogel sebaiknya bersifat asam kuat, karena pH dari kulit normal berada dalam kisaran asam 4 – 6 kebanyakan 5,5, sehingga

formulasi yang memiliki pH dalam kisaran ini dianggap ideal untuk digunakan disampaikan melalui kulit. Kandungan obat adalah hal utama yang dilakukan untuk proses stabilitas, karena akan berhubungan terhadap efek terapi yang dimiliki oleh suatu sediaan obat terutama hidrogel. Sebelum pengujian stabilitas hidrogel penting juga dilakukan karakterisasi secara kimia seperti fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), instrumen tersebut berfungsi untuk menafsirkan hasil berupa gugus fungsi. Dalam aplikasinya karakterisasi kimia menggunakan FTIR yang dilakukan oleh Pereira dkk sangat penting untuk mengenali kelompok kimia yang ada di dalamnya struktur kimia, serta untuk menyelidiki kemungkinan terbentuknya interaksi kimia antar senyawa atau ada hilangnya gugus fungsi suatu sediaan. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

- **Peningkatan Stabilitas Hidrogel**

Upaya dalam melakukan peningkatan stabilitas sediaan hidrogel dapat dilakukan beberapa modifikasi dengan cara penambahan polimer. Dalam aplikasinya untuk meningkatkan stabilitas fisik hidrogel dapat ditambahkan biopolimer sebagai crosslinker yaitu gelatin metakrilat (GelMA) dan poli (laktat-etilen oksida fumarat) (PLEOF). Hasil menunjukkan hidrogel yang mengandung GelMA dan PLEOF dapat meningkatkan stabilitas secara fisika dengan tingkat degradasi yang menurun dilihat dari penelitian sebelumnya dengan bukti kehilangan massa kumulatif hampir $41,2 \pm 2,0\%$ berat setelah 14 hari inkubasi. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

Meningkatkan stabilitas hidrogel dapsomisin juga dapat dengan penambahan termosensitif biodegradable. Dapat dilihat dari parameter instrument H-NMR yang dilanjut dengan HPLC – MS bahwa hidrogel yang mengandung termosensitif vinil sulfon dan asam hyaluronat dapat mempertahankan stabilitas. Perbandingan dilakukan

dengan dapsomisin murni dengan dapsomisin mengandung vinil sulfon/asam hyaluronat menyatakan hasil dapsomisin murni terdegradasi lebih cepat ketimbang dengan dapsomisin yang mengandung vinil sulfon/asam hyaluronat. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

Teknik lainnya yang dapat meningkatkan stabilitas dari hidrogel dengan cara imobilisasi nanopartikel hidrogel menggunakan polimer karboksimetil kitosan (CMCS), kitosan dan turunan dapat membentuk hidrogel nanopartikel dan salah satu matriks yang sesuai untuk enzim imobilisasi sebab kitosan memiliki luas permukaan yang tinggi untuk memuat enzim, nontoksik dan biokompatibilitas. Zat aktif yang digunakan enzim N-acetylglucosaminidase (DspB) sebagai antibiofilm, namun memiliki stabilitas yang rendah. Hasil menunjukkan stabilitas termal pada enzim DspB-nanopartikel (imobilisasi) menunjukkan lebih stabil ketimbang enzim DspB yang mobilisasi, stabilitas untuk enzim DspB-nanopartikel mungkin karena beberapa molekul enzim telah masukkan ke dalam inti dari nanopartikel dapat melindungi molekul enzim. Sedangkan pada stabilitas penyimpanan pada suhu 37°C selama 7 jam enzim yang termobilisasi kehilangan hamper seluruh aktivitasnya, berbeda dengan enzim terimobilisasi dalam nanopartikel enzim tersebut dapat mempertahankan aktivitasnya hingga 33,4%. Peningkatan stabilitas ini enzim terimobilisasi ini karena adanya beberapa interaksi seperti terbentuknya ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostik antara enzim DspB dengan nanopartikel. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

Metode lainnya yang dapat meningkatkan stabilitas dengan cara hidrogel dengan sistem pengantaran obat dalam bentuk nanospongs, bukan hanya stabilitas namun berguna memperbaiki bioavailabilitas dan sifat farmakokinetik dari zat aktif. Dalam penelitian ini zat aktif digunakan lulikonazol,

karena dianggap BCS kelas II , dengan polimer nanospongs adalah etil selulosa dan polivinil alcohol serta pembuatan nanospongs dengan teknis emulsion solvent diffusion. Hasil stabilitas menunjukkan difusi in vitro yang disimpan pada suhu 25 + 2°C dan RH 60 + 5% selama bulan menyatakan bahwa memiliki pelepasan yang baik dan tidak mengalami perubahan degradasi apapun. Dapat di simpulkan bahwa hidrogel luliconazole yang mengandung nanospong stabil secara fisik maupun mekanisme pelepasan obat. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

Metode encapsulasi juga salah satu yang dapat meningkatkan stabilitas dari hidrogel. Quercetin senyawa yang banyak kegunaannya seperti antioksidan, antikanker, antiinflamasi dan lain - lain. Namun dengan keunggulan khasiat, quercetin memiliki kelarutan yang rendah dan bioavaibilitas rendah. Encapsulasi didukung dengan bahan whey protein isolate (WPI) dan amilopektin akar Teratai, sebab WPI telah dilaporkan memiliki kemampuan dalam sistem pengantaran obat dan keunggulannya seperti non-toksisitas, biodegradabilitas, pelepasan terkontrol, dan meningkatkan stabilitas dan bioavaibilitas. Sedangkan amilopektin akar teratai (LRA) menurut penelitian sebelumnya, LRA menunjukkan kemampuan yang baik untuk meningkatkan pembentukan gel dari WPI. Hasil uji stabilitas penyimpanan menunjukkan, quercetin yang tidak diencapsulasi mengalami penurunan drastis pada kandungannya yaitu hanya 12 % selama penyimpanan 35 hari, namun quercetin yang dienkapsulasi memiliki stabilitas penyimpanan lebih tinggi dengan nilai kandungan quercetin selama 35 hari berada 80 %. (M. Ramadhan Saputro*, 2021)

4.5 Biodegradable Polymers

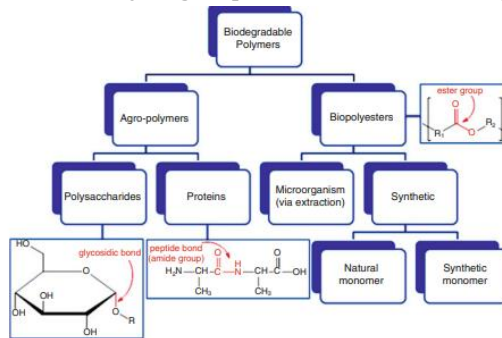
- **Biodegradable**

Biodegradable berasal dari kata bio yang berarti makhluk hidup, dan degradable yang memiliki arti dapat terurai. Biodegradasi adalah proses penyederhanaan sebagian atau penghancuran seluruh bagian struktur molekul senyawa oleh reaksi-reaksi fisiologis yang dikatalisis oleh mikroorganisme. Biodegradabilitas digambarkan dengan kerentanan suatu senyawa (organik atau anorganik) terhadap perubahan bahan akibat aktivitas mikroorganisme (Sisnayati, Hatina, dan Rahmi 2019).

- **Pengertian Polimer Biodegradable**

Polimer biodegradable adalah bahan yang berfungsi sementara dan subsekuen terdegradasi secara terkontrol menjadi bahan yang kurang kompleks yang dihilangkan oleh jalur metabolisme tubuh. Polimer jenis ini menghilangkan risiko yang terkait dengan keberadaan jangka panjang bahan asing yang mungkin memerlukan pengangkatan bedahnya. Polimer biodegradable terdegradasi in-vivo, baik dengan cara enzimatis atau non-enzimatis dan berubah menjadi produk sampingan yang biokompatibel, tidak berbahaya, atau tidak beracun. Oleh karena itu, polimer biodegradable harus mampu mengendalikan laju degradasi sambil mempertahankan integritas mekanis untuk memenuhi tujuan pengiriman obat yang terkontrol. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap biodegradasi adalah berat molekul, persentase kristalinitas, dan hidrofobisitas polimer. Tingkat biodegradasi juga tergantung pada pH, konsentrasi enzim dan jumlah air yang ada. Secara garis besar polimer biodegradable terdiri dari dua jenis; alami dan sintetis. Jadi, rupanya pembentukan dan fungsi hidrogel biodegradable akan tergantung pada jenis dan komposisi polimer (Das 2018)

Pada Gambar 1, sebuah ilustrasi disajikan yang menunjukkan ikatan pembelahan poli sakarida, protein, dan polimer tipe bioester yang dapat terurai secara hayati.



Gambar 4.1 pembelahan poli sakarida, protein, dan polimer tipe bioester yang dapat terurai

- **Polimer Biodegradable Alami**

Polimer alami, seperti fibrin, kolagen, gelatin, albumin, alginat, dekstran, glikosaminoglikan, kitosan, pati, asam hialuronat, dan siklodekstrin adalah bahan yang relatif hidrofilik dan mudah dibentuk yang menawarkan fleksibilitas untuk menyesuaikan bentuk tertentu (Das 2018).

- **Polimer Biodegradable Sintesis**

Polimer sintesis mewakili kelompok biodegradable terbesar dan diproduksi di bawah ketentuan terkontrol. Misalnya, poli (ortoester) adalah polisakarida tanaman sintesis yang diproduksi oleh polikondensasi diol (yaitu, baik 1,6 hexanediol / cis / trans 1-4-cyclohexane dimethanol) dengan ortoester (yaitu, diethoxy tetrahydrofuran). Polianhidrat adalah kelas lain dari polisakarida sintesis yang diinduksi dari asam dikarboksilat seperti asam adipat, asam sebacic, dll. Polimer jenis tersebut menunjukkan sifat mekanik dan fisik yang dapat diprediksi dan direproduksi seperti

kekuatan tarik, modulus elastis, dan laju degradasi. Polimer ini diklasifikasikan dan diwakili di bawah:

- a. Aliphatic Polyesters: Poly (lactic acid) (PLA), Poly (glycolic acid) (PGA), Poly (lactide-co-glycolide) (PLGA), Poly (ϵ -caprolactone) (PCL), Poly (p-dioxanone), Poly (hydroxyl butyrate) (PHB), Biopol (polyhydroxybutarate-hydroxyvalerate), Poly(β -malic acid)
- b. Poly (phospho-esters): Poly (phosphates), poly (phosphonates), poly (phosphazenes)
- c. Poly(anhydrides): Poly (sebacic acid), poly (adipic acid), poly(fumaric acid), poly(terephthalic acid), poly(erucic acid)
- d. Poly (amides) : Poly (imino carbonates), e.g., [(Phenyl)azo]phenyl imino]bisethyl-methyl-carbonate and Poly(aminoacids), e.g., poly (L-glutamine)
- e. Poly (ortho esters) : Poly (orthoesters)-I with cis/trans-cyclohexyldimethanol, Poly (orthoester)-II with 1,6-hexanediol (Das 2018).

- **Mekanisme yang Mempengaruhi Biodegradasi**

Biodegradasi adalah persyaratan yang menentukan untuk keberhasilan penerapan hidrogel di bidang pengiriman obat terkontrol dan juga untuk meniadakan operasi pengangkatannya dari tubuh. Biodegradasi terkontrol dapat diwujudkan dengan pengenalan hubungan labil tertentu seperti ester, anhidrida, imine (basa Schiff), asetal, hemiasetal, eter, nitril, fosfonat, polisianoakrilat, dan peptida labil enzimatik. Biodegradasi menyebabkan kerusakan morfologis yang terlihat dari kristalinitas yang hancur dan berat molekul polimer. Akhirnya sifat fisik diubah menjadi produk dengan kekuatan mekanik yang lebih rendah dengan produk tidak berbahaya yang kurang kompleks yang mudah dihilangkan dari tubuh. Mekanisme biodegradasi

mengungkap produk degradasi dan faktor-faktor yang mempengaruhi proses ini. Mekanisme biodegradasi dapat diklasifikasikan menjadi empat jenis yang berbeda: solubilisasi; ionisasi yang mengakibatkan pembubaran; hidrolisis kimia, dan degradasi enzimatis.

a. Solubilisasi

Hidrogel polimer hidrofilik rentan terdegradasi secara in-vivo oleh aktivitas air. Air berdifusi di dalam matriks hidrogel dan mengubahnya menjadi struktur yang membengkak yang pada akhirnya larut setelah penyerapan air lebih lanjut. Di sini, hidrasi polimer adalah faktor vital yang sekali lagi tergantung pada hidrofilisitas polimer. Hidrasi adalah indikasi gangguan struktur sekunder dan tersier yang distabilkan oleh gaya van der Waals dan ikatan hidrogen. Selama proses pembengkakan hidrogel, air bertindak sebagai plasticizer dan tingkat pembengkakan diimbangi oleh kekuatan yang berlawanan dari interaksi polimer-polimer dan interaksi polimer-air. Polimer larut dalam air sintesis seperti polivinil alkohol, polivinilpirolidon, polifosfat, polifosfat, dan polimer alami seperti dekstran, asam hialuronat, dll., Terdegradasi mengikuti mekanisme solubilisasi. Perubahan pemicu lingkungan seperti pH, kekuatan ionik, atau suhu juga memiliki dampak substansial pada mekanisme ini (Das 2018).

Adapun beberapa contoh polimer (alam / sintetik) yang larut air, misalnya :

- Poly (acrylic acid)
Asam poliakrilat adalah polimer larut air yang dapat terbiodegradasi dengan banyak aplikasi industri, termasuk sebagai penyerap super dalam popok sekali pakai), dalam pengolahan air sebagai pemulung ion logam dan dalam

perawatan permukaan logam sebelum pelapisan. Distribusi berat molekul (MWD) bahan ini merupakan parameter penting, karena sangat mempengaruhi sifat penggunaan akhir dari polimer. Aqueous SEC adalah alat analitik yang ideal untuk pengukuran MWD asam poliakrilat. Asam adalah polielektrolit, kehati-hatian harus dilakukan dalam memilih kondisi SEC yang sesuai. Dalam SEC yang dijelaskan di bawah ini, fase gerak buffer dengan kandungan elektrolit tinggi digunakan untuk meminimalkan pengaruh eksklusi non-ukuran Kolom PL aquagel-OH MIXED-H Agilent dipilih untuk memberikan resolusi yang baik pada rentang berat molekul yang luas. Kolom kalibrasi dicapai menggunakan standar EasiVial Agilent polyethylene oxide (PEO) (Shimpi 2018).

- PVA : Poly (vinyl alcohol)
Poli (vinil alkohol) (PVA) adalah bubuk granular yang tidak berbau dan tidak berasa, bening, berwarna putih atau krem, yang ditemukan oleh Herrman dan Hachnel pada tahun 1928. PVA adalah larut dalam air, tidak beracun, semikristalin, biokompatibel, dan polimer biodegradable. Ini banyak digunakan untuk berbagai aplikasi seperti ukuran tekstil, pelapis kertas, film kemasan yang larut dalam air yang fleksibel, sistem penghantaran obat terkontrol, pembalut luka membran dialisis dan kulit buatan. Berbagai aplikasi ini karena sifatnya yang luar biasa seperti oksigen lugh dan sifat penghalang aroma. kekuatan tarik tinggi dan fleksibilitas, pembentukan film yang sangat baik, sifat pengemulsi dan perekat. Titik lebur PVA adalah

230 C dan 180-190 ° C untuk kelas terhidrolisis penuh dan terhidrolisis sebagian. Suhu penguraiannya di atas 200°C dan dapat mengalami pirolisis pada suhu tinggi. Alkohol polivinil tingkat polivinil alkohol yang terhidrolisis penuh atau sebagian biasanya ditentukan menurut viskositasnya dalam larutan. SEC berair dapat digunakan untuk mengkarakterisasi polimer ini dalam hal distribusi berat molekul. Tiga sampel dengan derajat yang sama hidrolisis dibandingkan dengan overlay distribusi berat molekul mereka. Ini adalah metode bahan sidik jari yang nyaman untuk kontrol kualitas, dan lebih informatif dalam kontrol produksi dan evaluasi kinerja penggunaan akhir daripada pengukuran viskositas titik tunggal (Shimpi 2018).

- CMC (Carboxymethyl Cellulose)
Di antara banyak polisakarida, selulosa adalah polimer alami yang paling melimpah dengan biodegradabilitas dan biokompatibilitas yang sangat baik. Namun, kelarutan selulosa yang buruk dalam air dan sebagian besar pelarut organik serta reaktivitas yang buruk membuatnya sulit untuk dimodifikasi secara langsung untuk membuat bahan bermanfaat lainnya. Namun, modifikasi turunan dari selulosa dapat mengatasi kekurangan tersebut. Karboksimetil selulosa merupakan turunan selulosa yang representatif dengan gugus karboksimetil (-CH-COONa) yang terikat pada beberapa gugus hidroksil pada tulang punggung selulosa. Ini dapat dengan mudah disintesis oleh reaksi selulosa yang dikatalisis alkali dengan

asam kloroasetat dan telah banyak digunakan sebagai zat pengental dan zat penstabil. Gugus karboksil polar membuat selulosa larut, reaktif secara kimia dan sangat hidrofilik, sehingga penerapan karboksimetil selulosa dalam bidang superabsorben menjadi menarik dan menjanjikan. Ini adalah produk viskositas tinggi yang tidak beracun. yang digunakan dalam ilmu pangan sebagai pengubah viskositas atau pengental dan untuk menstabilkan emulsi dalam berbagai produk termasuk es krim. Ini juga merupakan konstituen dari banyak produk non-makanan, seperti pasta gigi, cat berbasis air, deterjen, ukuran tekstil. dan berbagai produk kertas (“ANALYSIS OF BIODEGRADABLE POLYMERS BY GPC/SEC - Application Compendium” t.t.).

b. Ionisasi

Menghasilkan pembubaran awalnya polimer yang tidak larut dalam air menjadi larut oleh ionisasi atau protonasi gugus liontinnya. Hidrogel poliacidic atau polybasic tersebut dipelajari untuk mengontrol pelepasan molekul kargo yang dipicu oleh pH lokasi aksi. Ionisasi gugus liontin yang dipengaruhi oleh pH di sekitarnya membuat polimer hidrofilik dan larut. Poliasid terionisasi dalam pH alkali dan bahan polibasa protonat di lingkungan asam, menghasilkan pembubarannya. Selulosa asetat ftalat menjadi larut dalam air pada $\text{pH} > 6$, sedangkan polimer poli (vinil asetat ftalat) dan hidroksilpropilmetil selulosa ftalat terionisasi pada pH yang lebih rendah (Das 2018).

c. Hidrolisis kimia

Hidrolisis kimia, mungkin, adalah mekanisme yang paling dijelaskan untuk biodegradasi tion dari polimer tidak larut air sintetis. Fitur kristal dari polimer ini menjelaskan ketidaklarutan airnya. Jadi, harus ada hubungan yang cukup rentan secara hidrolitik dalam struktur polimer dan sekali lagi hubungan ini harus cukup hidrofilik untuk aktivitas air. Poli (asam laktat); poli (asam glikolat); poli (laktida-ko-glikolida); polycaprolactone; polidioksanon; polyhydroxybutyrate dan polyhydroxyvalerate; polikarbonat; dan polifosfat adalah polimer sintetis yang terurai secara hayati oleh mekanisme ini. Polyanhydrides dan poliester adalah kelas polimer yang paling dikenal yang terurai secara hayati oleh mekanisme ini. Polyanhydrides dihidrolisis untuk menghasilkan asam karboksilat; dan poliester menghasilkan asam karboksilat dan moieties alkohol. Ionisasi selanjutnya dari asam karboksilat tersebut membuatnya larut dalam air dan dapat terurai secara hayati. Umumnya, polimer ini dikombinasikan dengan rekan-rekan hidrofilik untuk membuat sistem biodegradable yang dapat disesuaikan. Polyphosphazenes adalah kelas lain dari polimer serbaguna yang dihidrolisis oleh mekanisme ini untuk menghasilkan senyawa yang kurang beracun seperti amonia dan fosfat. (Das 2018)

d. Enzim

Hidrolisis Enzimatik yang dikatalisis biodegradasi adalah mekanisme lain yang sangat signifikan yang berkontribusi pada biokonversi polimer kompleks menjadi produk tidak berbahaya yang kurang beracun. Enzim mengkatalisis reaksi spesifik atau serangkaian reaksi seperti oksidasi, reduksi, hidrolisis, esterifikasi, dan inter-konversi molekuler. Enzim dibagi menjadi enam kelas, yaitu, oxido-reductase, transferase,

hydrolase, lyase, isomerase, dan ligase. Hidrolase adalah sekelompok enzim hidrolitik yang mengkatalisis hidrolisis ikatan kimia. Kelompok ini memberikan aktivitas hidrolitik mereka pada ikatan C-O, C-N, dan C-C. Faktanya, ikatan ini relevan dengan ikatan glikosidik poli sakarida dan ikatan peptida molekul protein. Jadi, pada gilirannya kelompok enzim ini mendegradasi polisakarida atau polimer yang bersifat protein. Hidrolase yang bekerja pada protein dibagi lagi menjadi dua kelompok, peptidase (exo-peptidase) dan proteinase (endo-peptidase). Exo-peptidasas, yaitu, aminopeptidasas dan carboxypeptidasas mengkatalisasi hidrolisis amino-terminal dan karboksi-terminal rantai polipeptida, masing-masing. Endo-peptidasas mengkatalisasi hidrolisis ikatan peptida dalam rantai polipeptida. Oleh karena itu, hidrogel polimer berbasis protein seperti gelatin, kolagen, albumin, dan fibrin terurai secara hayati dengan cara enzimatik. Hidrolase glikosida juga dikenal sebagai glikosida atau hidrolase glikosil membantu hidrolisis ikatan glikosidik polisakarida. Selulase menghidrolisis selulosa; β -amilase menghidrolisis pati menjadi maltosa; dan lipase menghidrolisis poli (vinylacetate) pada hubungan ester untuk menghasilkan oligomer dengan gugus asam dan alkohol. Glikosidase terdiri dari tiga kelas yang menghidrolisis ikatan O-glikosil, N-glikosil, atau S-glikosil dalam rantai perjalanan polisakou, di mana O-glikosidase adalah yang terbesar. Enzim yang berbeda, yaitu, selulase, pektinase, pepsin, papain, lipase, dan chitotriosidase telah dilaporkan untuk menghidrolisis kitosan in-vivo. Jadi, pengiriman spesifik lokasi molekul kargo mungkin dapat dicapai tergantung pada jenis dan sifat enzim yang ada di

tempatnyanya. Enzim memberikan aktivitas spesifik substrat. Jika ada perubahan dalam struktur substrat, aktivitas enzim akan menurun. Sifat ini dapat digunakan untuk membuat polimer dan hidrogel yang dilengkapi dengan baik secara struktural untuk mengontrol biodegradasi mereka dengan serangan enzim. Perubahan konformasi dalam struktur polimer juga dapat dipicu oleh rangsangan lingkungan seperti pH, kekuatan ionik, atau suhu. Tingkat dan tingkat penetrasi enzim di dalam matriks hidrogel juga dapat menjadi faktor penentu untuk biodegradasinya. Jaringan gel yang sangat terkait silang dapat memaksakan hambatan sterik untuk penetrasi enzim. Semua faktor ini memerlukan pemeriksaan yang cermat untuk pengembangan hidrogel biodegradable untuk pengiriman obat yang terkontrol (Das 2018).

PUSTAKA

“Analysis of Biodegradable Polymers by GPC/SEC - Application Compendium.” t.t. Diakses 28 November 2022. <https://lcms.labrulez.com/paper/13676>.

Das, Nilimanka. 2018. “Biodegradable Hydrogels for Controlled Drug Delivery.” Dalam *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels*, disunting oleh Md. Ibrahim H. Mondal, 1–41. Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76573-0_47-1.

Eko, Riyan. t.t. “BIOFISIKA-Difusi. Hukum Fick.” Diakses 27 November 2022. https://www.academia.edu/39111479/BIOFISIKA_Difusi_Hukum_Fick.

“Jurnal Difusi & Osmosis (1).” t.t. Diakses 27 November 2022. <https://123dok.com/document/zw13nkgq-jurnal-difusi-osmosis.html>.

Novriansyah, Adi. 2014. "Pengaruh Penurunan Permeabilitas Terhadap Laju Injeksi Polimer Pada Lapangan Y." *Journal of Earth Energy Engineering* 3 (1): 25-30. <https://doi.org/10.22549/jeee.v3i1.939>.

"Pembuatan Resin Penukaran Ion Polistiren Sulfonat | Zainudin | *Chimica et Natura Acta*." t.t. Diakses 28 November 2022. <https://jurnal.unpad.ac.id/jcena/article/view/9172>.

Shimpi, Navinchandra Gopal, ed. 2018. "Copyright." Dalam *Biodegradable and Biocompatible Polymer Composites*, iv. Woodhead Publishing Series in Composites Science and Engineering. Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100970-3.12001-2>.

Sisnayati, Sisnayati, Surya Hatina, dan Ani Rahmi. 2019. "Pengaruh Aditif Bawang Putih Terhadap Karakteristik dan Biodegradasi Bioplastik dari Biji Durian" *TEKNIKA: Jurnal Teknik* 6 (1): 58. <https://doi.org/10.35449/teknika.v6i1.104>.

Vilanti, Avty, Sugianto Kasmungin, dan Dwi Atty Mardiana. 2017. "Pengaruh Permeabilitas Dan Konsentrasi Polimer Terhadap Saturasi Minyak Sisa Pada Injeksi Polimer." *Jurnal Teknik Mesin Dan Mekatronika (Journal of Mechanical Engineering and Mechatronics)* 2 (01). <https://doi.org/10.33021/jmem.v2i01.321>.

M. Ramadhan Saputro*, 1. Y. (2021). Pengujian dan Peningkatan Stabilitas Sediaan Hidrogel dalam Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*, 421-435.



TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

(Bagian I)

5.1 Pendahuluan

Sistem penghantaran transdermal mampu mentransfer obat melalui kulit ke dalam peredaran darah pada kecepatan tetap. Rute transdermal merupakan alternatif dari pengobatan oral dan intravena. Sistem ini juga membantu dalam perawatan rambut rontok, nyeri neuropatik, jerawat, herpes genital, migrain, sakit kepala dan disfungsi seksual (Handayani and Kautsar n.d.)

Sistem penghantaran obat transdermal merupakan suatu sistem penghantaran obat hingga sirkulasi sistemik melalui penembusan kulit secara terkontrol dan dapat mempertahankan konsentrasinya tetap dalam rentang terapeutik untuk periode waktu tertentu. Teknologi transdermal memiliki prinsip modifikasi rute penembusan obat melalui kulit secara aktif maupun pasif.

Metode aktif biasa menggunakan ablasi thermal (laser dan radiofrekuensi), elektrik (ionthoforesis dan elektroporasi), mekanikal (jarum mikro), dan teknologi lain (injeksi jet dan gelombang ultra). Sedangkan metode pasif biasa menggunakan prodrug, sistem eutektik, peningkat kimiawi, dan optimasi formula yang dalam hal ini dapat menggunakan teknologi fitosom (Alkilani et al., 2015). Kelebihan dari rute transdermal yaitu (Raza et al., 2015; Fathima et al., 2017):

1. Pelepasan bahan aktif konstan dalam periode tertentu sehingga dapat menghindari peningkatan atau penurunan dosis yang tajam.

2. Rute alternatif untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi sediaan per oral
3. Meningkatkan nilai terapeutik obat dengan menghindari permasalahan spesifik seperti iritasi lambung, penyerapan yang rendah, serta interaksi dengan makanan maupun obat lain.
4. Tidak mengalami metabolisme lintas pertama hati
5. Regimen yang simpel sehingga meningkatkan kepatuhan dan menurunkan intravariabilitas pasien.
6. Dapat diadministrasikan sendiri dan bersifat non-invasif, relatif tidak menyakitkan seperti sediaan parenteral
7. Dapat dengan mudah teridentifikasi jika terjadi kondisi kegawatdaruratan

5.2 Klasifikasi Kulit

Kulit merupakan organ yang tersusun dari 4 jaringan dasar:

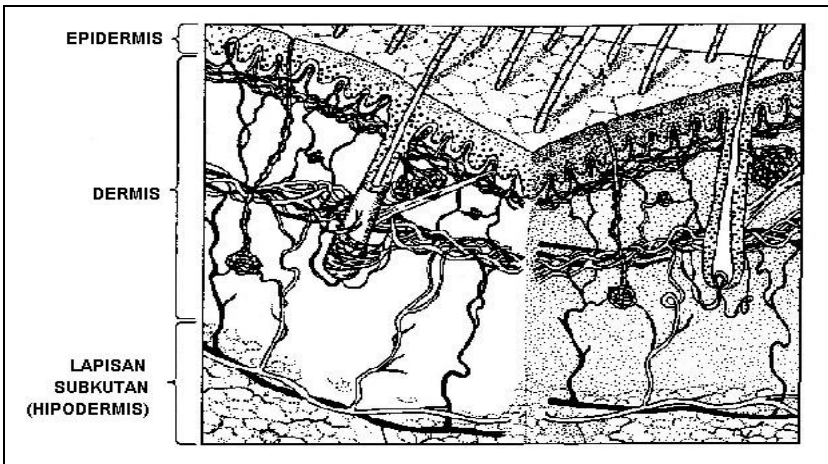
1. Kulit mempunyai berbagai jenis epitel, terutama epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Pembuluh darah pada dermisnya dilapisi oleh endotel. Kelenjar-kelenjar kulit merupakan kelenjar epitelial.
2. Terdapat beberapa jenis jaringan ikat, seperti serat-serat kolagen dan elastin, dan sel-sel lemak pada dermis.
3. Jaringan otot dapat ditemukan pada dermis. Contoh, jaringan otot polos, yaitu otot penegak rambut (*m. arrector pili*) dan pada dinding pembuluh darah, sedangkan jaringan otot bercorak terdapat pada otot-otot ekspresi wajah.
4. Jaringan saraf sebagai reseptor sensoris yang dapat ditemukan pada kulit berupa ujung saraf bebas dan berbagai badan akhir saraf. Contoh, badan Meissner dan badan Pacini.

Struktur kulit

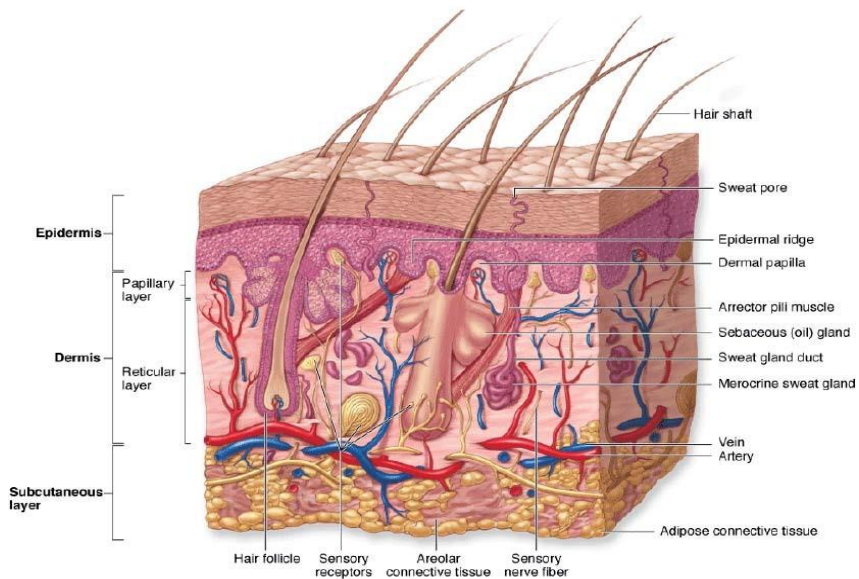
Kulit terdiri atas 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak.

Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limf; oleh karenanya semua nutrisi dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis. Epitel berlapis gepeng pada epidermis ini tersusun oleh banyak lapis sel yang disebut keratinosit. Sel-sel ini secara tetap diperbarui melalui mitosis sel-sel dalam



Gambar 5.1. Struktur kulit. Sumber: Kessel RG, 1998.



Gambar 5.2 Lapisan-lapisan dan appendiks kulit. Diagram lapisan kulit memperlihatkan saling hubung dan lokasi appendiks dermal (folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea). Sumber: Mescher AL, 2010.

lapis basal yang secara berangsur digeser ke permukaan epitel. Selama perjalanannya, sel-sel ini berdiferensiasi, membesar, dan mengumpulkan filamen keratin dalam sitoplasmanya. Mendekati permukaan, sel-sel ini mati dan secara tetap dilepaskan. Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai permukaan adalah 20 sampai 30 hari. Modifikasi struktur selama perjalanan ini disebut sitomorfosis dari sel-sel epidermis. Bentuknya yang berubah pada tingkat berbeda dalam epitel memungkinkan pembagian dalam potongan histologik tegak lurus terhadap permukaan kulit. Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar, stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum.

Stratum basale (lapis basal, lapis benih)

Lapisan ini terletak paling dalam dan terdiri atas satu lapis sel yang tersusun berderet-deret di atas membran basal dan melekat pada dermis di bawahnya. Selselnya kuboid atau silindris. Intinya besar, jika dibanding ukuran selnya, dan sitoplasmanya basofilik. Pada lapisan ini biasanya terlihat gambaran mitotik sel, proliferasi selnya berfungsi untuk regenerasi epitel. Sel-sel pada lapisan ini bermigrasi ke arah permukaan untuk memasoksel-sel pada lapisan yang lebih superfisial.

Stratum spinosum (lapis taju)

Lapisan ini terdiri atas beberapa lapis sel yang besar-besar berbentuk poligonal dengan inti lonjong. Bila dilakukan pengamatan dengan pembesaran obyektif 45x, maka pada dinding sel yang berbatasan dengan sel di sebelahnya akan terlihat taju-taju yang seolah-olah menghubungkan sel yang satu dengan yang lainnya. Pada taju inilah terletak desmosom yang melekatkan sel-sel satu sama lain pada lapisan ini. Semakin ke atas bentuk sel semakin gepeng.

Stratum granulosum (lapis berbutir)

Lapisan ini terdiri atas 2-4 lapis sel gepeng yang mengandung banyak granula basofilik yang disebut granula keratohialin, yang dengan mikroskop elektron ternyata merupakan partikel amorf tanpa membran tetapi dikelilingi ribosom. Mikrofilamen melekat pada permukaan granula.

Stratum lusidum (lapis bening)

Lapisan ini dibentuk oleh 2-3 lapis sel gepeng yang tembus cahaya, dan agak eosinofilik. Tak ada inti maupun organel pada sel-sel lapisan ini. Walaupun ada sedikit desmosom, tetapi pada lapisan ini adhesi kurang sehingga pada sajian seringkali tampak garis celah yang memisahkan stratum korneum dari lapisan lain di bawahnya.

Stratum korneum (lapis tanduk)

Lapisan ini terdiri atas banyak lapisan sel-sel mati, pipih dan tidak berinti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin. Selsel yang paling permukaan merupakan sisik zat tanduk yang terdehidrasi yang selalu terkelupas.

Sel-sel epidermis

Terdapat empat jenis sel epidermis, yaitu: keratinosit, melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel.

Keratinosit

Keratinosit merupakan sel terbanyak berkisar 85-95% yang berasal dari ektoderm permukaan. Keratinosit merupakan sel epitel yang mengalami keratinisasi, menghasilkan lapisan kedap air dan perisai pelindung tubuh. Proses keratinisasi berlangsung 2-3 minggu mulai dari proliferasi mitosis, diferensiasi, kematian sel, dan pengelupasan (deskuamasi). Pada tahap akhir diferensiasi terjadi proses penuaan sel diikuti penebalan membran sel, kehilangan inti organel lainnya. Keratinosit merupakan sel induk bagi sel epitel di atasnya dan derivat kulit lain.

Melanosit

Melanosit meliputi 7-10% sel epidermis, merupakan sel kecil dengan cabang dendritik panjang tipis dan berakhir pada keratinosit di stratum basal dan spinosum. Terletak di antara sel pada stratum basal, folikel rambut dan sedikit dalam dermis. Dengan pewarnaan rutin sulit dikenali. Dengan reagen DOPA (3,4-dihidroksi-fenilalanin), melanosit akan terlihat hitam. Pembentukan melanin terjadi dalam melanosom, salah satu organel sel melanosit yang mengandung asam amino tirosin dan enzim tirosinase. Melalui serentetan reaksi, tirosin akan diubah menjadi melanin yang berfungsi sebagai tirai penahan radiasi ultraviolet yang berbahaya.

Sel Langerhans

Sel Langerhans merupakan sel dendritik yang bentuknya ireguler, ditemukan terutama di antara keratinosit dalam stratum spinosum. Tidak berwarna baik dengan HE. Sel ini berperan dalam respon imun kulit, merupakan sel pembawa-antigen yang merangsang reaksi hipersensitivitas pada kulit.

Sel Merkel

Sel ini memiliki jumlah yang lebih sedikit dan berasal dari krista neuralis dan ditemukan pada lapisan basal kulit tebal, folikel rambut, dan membran mukosa mulut yang merupakan sel besar dengan cabang sitoplasma pendek. Serat saraf tak bermielin menembus membran basal, melebar seperti cakram dan berakhir pada bagian bawah sel Merkel. Kemungkinan badan Merkel ini merupakan mekanoreseptor atau reseptor rasa sentuh.

Dermis

Dermis terdiri atas *stratum papilaris* dan *stratum retikularis*, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin.

Stratum papilaris

Lapisan tersusun lebih longgar, ditandai oleh adanya papila dermis yang jumlahnya bervariasi antara 50 – 250/mm². Jumlahnya terbanyak dan lebih dalam pada daerah di mana tekanan paling besar, seperti pada telapak kaki. Sebagian besar papila mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel di atasnya. Papila lainnya mengandung badan akhir saraf sensoris yaitu badan Meissner. Tepat di bawah epidermis serat-serat kolagen tersusun rapat.

Stratum retikularis

Lapisan ini lebih tebal dan dalam. Berkas-berkas kolagen kasar dan sejumlah kecil serat elastin membentuk jalinan yang padat ireguler. Pada bagian lebih dalam, jalinan lebih terbuka, rongga-rongga di antaranya terisi jaringan lemak, kelenjar keringat dan

sebaceous, serta folikel rambut. Serat otot polos juga ditemukan pada tempat-tempat tertentu, seperti folikel rambut, skrotum, preputium, dan puting payudara. Pada kulit wajah dan leher, serat otot skelet menyusupi jaringan ikat pada dermis. Otot-otot ini berperan untuk ekspresi wajah. Lapisan retikular menyatu dengan hipodermis/fasia superfisial di bawahnya yaitu jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak.

Sel-sel dermis

Jumlah sel dalam dermis relatif sedikit. Sel-sel dermis merupakan sel-sel jaringan ikat seperti fibroblas, sel lemak, sedikit makrofag dan sel mast.

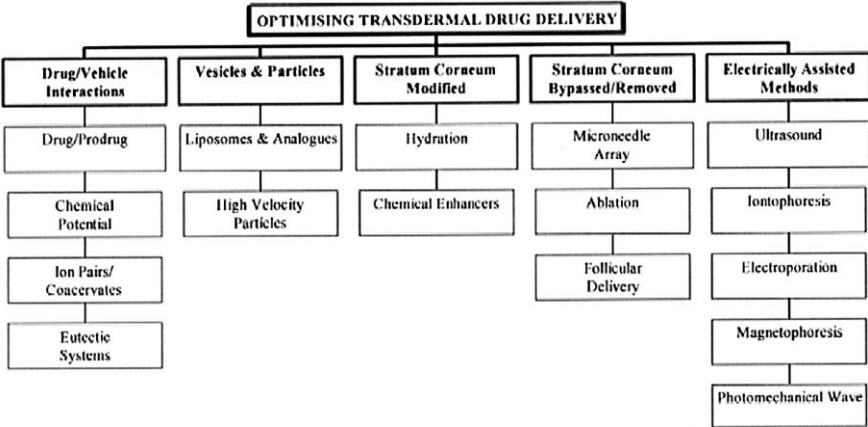
Hipodermis

Sebuah lapisan subkutan di bawah retikularis dermis disebut hipodermis, berupa jaringan ikat lebih longgar dengan serat kolagen halus terorientasi terutama sejajar terhadap permukaan kulit, dengan beberapa di antaranya menyatu dengan yang dari dermis. Pada daerah tertentu, seperti punggung tangan, lapis ini memungkinkan gerakan kulit di atas struktur di bawahnya. Di daerah lain, serat-serat yang masuk ke dermis lebih banyak dan kulit relatif sukar digerakkan. Sel-sel lemak lebih banyak daripada dalam dermis. Jumlahnya tergantung jenis kelamin dan keadaan gizinya. Lemak subkutan cenderung mengumpul di daerah tertentu. Tidak ada atau sedikit lemak ditemukan dalam jaringan subkutan kelopak mata atau penis, namun di abdomen, paha, dan bokong, dapat mencapai ketebalan 3 cm atau lebih. Lapisan lemak ini disebut *pannikulus adiposus* (Kalangi., 2014).

5.3 Optimasi Transdermal

Sifat dari obat itu sendiri (**faktor fisiko**): pKa (ionisasi), biologis formulasi ukuran molekul dan berat, stabilitas atau self-life, afinitas pengikatan, kelarutan, koefisien partisi. Sifat kulit

(**faktor biologis**): pH lingkungan, area aplikasi, umur, jenis kelamin, ras, kondisi kulit (integritas dan ketebalan SK, kondisi patologis kulit, hidrasi, metabolisme, suhu). Adanya kelembaban dan sifat pembawa (**faktor formulasi**): kelarutan pebawa pd obat (lipofilisitas dari pelarut & pH pembawa), komposisi SP obat (surfaktan, polimer, enhancer). Lipofilisitasnya: log P (1-3)



5.4 Peningkatan Penetrasi

Tabel 1. Klasifikasi Peningkat Penetrasi (Saini, et al., 2014)

Tipe	Mekanisme Kerja	Contoh
Kimia	merusak struktur lipid pada stratum korneum, interaksi dengan protein interselular, memperbaiki partisi obat dalam stratum korneum	Sulfoksida (DMSO), Azon, pirilidon, asam lemak, oksizolidinon, urea, surfaktan, siklodekstrin
Fisika	teknik yang bervariasi untuk meningkatkan penetrasi dengan pemisahan fisik, magnetik dan ultrasonik.	Iontophoresis, sonoforesis fonoforesis, megnetoforesis, elektroporasi, termoforesis.
Biokimia	memodifikasi zat dengan mengubahnya menjadi bentuk yang sesuai.	Sintesis bio-konversi <i>prodrug</i>

Tabel 2. Jenis Peningkat Penetrasi Kimia

Jenis	Contoh	Referensi
Air	Air	Chauhan, 2017
Alkohol, alkohol berlemak, dan glikol	Etanol, heksanol, lauril alkohol	Mathur, et al., 2010
Golongan Sulfoksida	DMSO, DMF	Chauhan, 2017; Trommer and Neubert, 2006; Damayanti dan Tejdo, 2015 .
Golongan Azon	Azone (laurocapram; 1-dodecylazacycloheptan-2-one), 1-alkyl-or-1-alkenylazacycloalkanones	Pathan, et al., 2009
Golongan Piroolidon	<i>N-Metil-2-pirolidon</i> (NMP), <i>2-pirolidon</i> (2P), asam 2-pirolidon-5-karboksilat	Amrit, et al., 2016; Trommer and Neubert, 2006; Vinod, et al., 2010
Derivat Asam lemak dan ester	asam oleat,	Dinda et al., 2006; Touitou, et al., 2008; Naik, et al., 2007
Golongan Oksazolidinon	<i>4-decyloxazolidin-2-one</i>	Meenakshi, 2014;
Urea	Urea	Singh, et al., 2007
Surfaktan	natrium lauril sulfat (SLS), asetiltrimetil amonium bromida, <i>dodecil betaine</i>	Touitou, et al., 2007; Amrit, et al., 2016
Siklodekstrin	Siklodekstrin	Amrit, et al., 2016
Minyak atsiri, Terpen dan Terpenoid	<i>Limonene</i> , terpen, Minyak esensial dari <i>eucalyptus</i> , <i>chenopodium</i>	Ahmed, et al., 2015; Aqil, et al., 2007

Peningkat penetrasi didefinisikan sebagai zat yang mampu meningkatkan penetrasi obat-obatan ke dalam kulit dan sistem penghantaran obat transdermal merupakan cara yang lebih efektif pemberian obat melalui kulit (Patil, et al., 2014). Peningkat penetrasi kimia membantu penetrasi obat melalui lapisan kulit stratum korneum, berinteraksi dengan protein interselular atau memperbaiki partisi obat ke dalam stratum korneum (Garg et al., 2013). Peningkat penetrasi kimia harus memiliki sifat diantaranya harus tidak beracun dan tidak menimbulkan alergi, memiliki aktivitas kerja yang cepat dan durasi harus dapat diprediksi (Garg et al., 2012), kompatibilitas dengan eksipien dan zat aktif obat dan sifatnya sesuai kerja obat dan kosmetik (Erdal et al., 2014).

5.5 Golongan Sulfoksida

- **Dimetil sulfoksida (DMSO)**

Golongan ini paling banyak diteliti sebagai peningkat penetrasi. Dimetil sulfoksida merupakan pelarut aprotik yang kuat mengikat hidrogen dan bukan dengan air. DMSO tidak berwarna, tidak berbau, dan hidroskopik, dan sering digunakan di bidang ilmu farmasi sebagai pelarut universal. DMSO tunggal digunakan untuk pengobatan peradangan sistemik secara topikal. DMSO bekerja dengan cepat sebagai peningkat penetrasi ke kulit dan bisa terasa dalam mulut dalam sedetik. Meskipun DMSO merupakan sebuah akselerator yang sangat baik, tapi dapat menimbulkan permasalahan. Efek dari peningkat penetrasi bergantung pada konsentrasi dan umumnya dibutuhkan lebih dari 60% untuk kerja optimal (Chauhan, 2017). Namun, konsentrasi DMSO yang tinggi dapat menyebabkan eritema, rusaknya lapisan stratum korneum, urtikaria, panas dan sensasi terasa terbakar. Karena DMSO memiliki banyak kerugian untuk digunakan sebagai peningkat penetrasi, peneliti telah melakukan penyelidikan bahan kimia yang serupa sebagai akselerator (Mathur, et al., 2010).

- **Dimetilasetamida dan dimetilformamida (DMF)**

Dimetilasetamid dan dimetilformamid merupakan pelarut aprotik yang sama kuatnya. Namun Southwell dan Barry, menunjukkan peningkatan 12 kali lipat terhadap fluks kafein meresap ke kulit manusia yang diobati dengan DMF, sehingga dapat menyebabkan kerusakan membran ireversibel

- **Decylmethylsulphoxide (DCMS)**
Decylmethylsulphoxide dapat meningkatkan permeasi yang ditunjukkan dengan aktivitas reversible pada kulit, sebagai hasil dari interaksi protein-DCMS
- **Azon (1-dodecylazacycloheptan-2-one atau laurocapran)**
Azon merupakan molekul pertama yang dirancang khusus sebagai peningkat penetrasi kulit. Azon adalah cairan tidak berwarna, tidak berbau dengan titik leleh - 7 oC dan halus, berminyak. Azon adalah bahan yang sangat lipofilik dengan log p (oktanol/air) sekitar 6,2 dan larut dalam pelarut organik termasuk alkohol dan propilen glikol. Azon meningkatkan transport kulit dari berbagai macam obat termasuk steroid, antibiotik dan agen antiviral. Azon paling efektif pada konsentrasi rendah antara 0,1-5% tetapi lebih sering antara 1-3%. Partisi Azon untuk mengganggu struktur dalam lipid bilayer sehingga mudah penetrasi ke dalam kulit (Pathan, et al.,2009).
- **Pirolidon**
Pirolidon dan senyawa terkait telah diteliti sebagai peningkat penetrasi. Seperti banyak peningkat penetrasi lainnya, pirolidin mampu meningkatkan penetrasi obat hidrofilik dan penetrasi zat obat lipofilik. N-Metil-2-pirolidon (NMP) dan 2-pirolidon (2P) serta asam 2-pirolidon-5- karboksilat adalah peningkat penetrasi kimia yang paling banyak digunakan pada kelompok ini. NMP digunakan untuk meningkatkan permeasi kulit estradiol pada mikroskop dengan menggunakan sel difusi Franz yang dimodifikasi bila ditambahkan pada konsentrasi 10% ke formulasi gel berminyak yang terdiri dari isocetyl stearate dan hydrogenated phospholipids. Saat ini,

peran NMP sebagai peningkat penetrasi kimia dari fase berair diteliti dalam sediaan transdermal anestesi lokal lidokaine free base, lidokain hidroklorida dan prilokain hidroklorida (Amrit, et al., 2016). Pirolidon hidrofilik meningkatkan penetrasi melalui jalur polar, sedangkan turunan pirolida lipofilik seperti NMP dapat menembus ke daerah hidrofobik stratum korneum dan mengurangi fungsi barrier di daerah ini. Turunan N-dodesil-2- pirolidon yang lebih lipofilik telah diuji sebagai peningkat penetrasi kimia penetrasi transdermal dengan menggunakan kulit baru dan menunjukkan secara signifikan terdapat lebih banyak obat hidrokortison yang terserap pada kulit dibandingkan dengan kontrol (Trommer and Neubert, 2006). Efek NMP dan 2P pada pelepasan dan penetrasi bupranolol transdermal pada kulit telah diuji. Tingkat penetrasi 3 kali lipat lebih tinggi ditunjukkan untuk 2P dan tingkat penetrasi 1,5 kali lipat lebih tinggi pada NMP saat menggunakan pirolidon pada konsentrasi 5% pada gel polimer bupranolol (Vinod, et al., 2010). (Handayani and Kautsar n.d.).

- **Pyrrolidones**

Golongan bahan kimia pyrrolidone (2-oxopyrrolidine) telah menjadi subjek penelitian selama lebih dari tiga dekade. Pekerjaan eksperimental dan klinis pertamanya berfokus pada apa yang disebut efek nootropik; kemudian muncul kemungkinan perlindungan saraf setelah stroke dan digunakan sebagai agen antiepilepsi. NMP adalah solven polar aprotic dan digunakan untuk menarik/mengekstraksi bahan aromatic dari minyak, olefin dan mineral. N-methyl-2 pyrrolidone (NMP) dan 2-pyrrolidone (2P) sering digunakan secara luas. NMP digunakan untuk

peningkatan penetrasi captopril yang dibuat dalam sediaan patch.

Pyrrolidones telah digunakan untuk meningkatkan permeasi sejumlah molekul hidrofilik seperti mannitol, 5-fluorouracil dan sulfaguanidin dan lipofilik (betamethasone-17-benzoate, hydrocortison dan progesteron). Mekanisme aksi, pyrrolidone berpartisipasi baik dalam stratum corneum manusia. Dalam jaringan kemungkinan bereaksi merubah sifat alami solven membran dan pyrrolidones telah digunakan untuk mengganti bagian dalam membran kulit.

- **Fatty Acids (Asam Lemak)**

Asam lemak adalah asam monokarboksilat berantai lurus yang terdapat di alam sebagai ester di dalam molekul lemak atau trigliserida. Hasil hidrolisis trigliserida akan menghasilkan asam lemak jenuh dan tak jenuh, berdasarkan ada tidaknya ikatan rangkap rantai karbon di dalam molekulnya. Asam lemak tidak jenuh (memiliki ikatan rangkap) yang terdapat di dalam minyak dapat berada dalam dua bentuk (isomer cis dan trans). Asam lemak tak jenuh alami biasanya berada sebagai asam lemak cis, hanya sedikit bentuk trans. Jumlah asam lemak trans (trans fatty acids = TFA) dapat meningkat di dalam makanan berlemak terutama margarine akibat dari proses pengolahan yang diterapkan seperti hidrogenasi, pemanasan pada suhu tinggi (Sebedio and Chardigny, 1996; Martin, et al., 1998; Silalahi, 1999; Silalahi, 2000;).

Asam lemak digunakan untuk meningkatkan pemberian secara transdermal pada permean hidrofilik dan lipofilik seperti estradiol, progesteron, acyclovir, 5-fluorouracil, asam salisilat. Efek asam lemak terhadap penghantaran obat melewati kulit manusia dapat bervariasi. Contoh, penggunaan mono asam oleat tidak jenuh, polyunsaturated, asam linoleat

dan enhancer asam laurat yang jenuh meningkatkan flux piroxicam.

Asam oleat adalah asam lemak yang paling banyak digunakan sebagai enhancer. Asam oleat menunjukkan sebagai enhancer yang efektif untuk beberapa obat, sebagai contoh peningkatan flux asam salisilat flux asam salisilat 28x dan flux 5-fluorouracil 56x melewati membran kulit manusia secara in vitro. Asam oleat efektif pada konsentrasi yang relatif rendah (kurang dari 10%). Asam oleat dapat bekerja secara sinergis jika menghantarkan pembawa PG atau ternary system dengan dimethyl isosorbide. bahwa mekanisme aksi asam oleat sebagai enhancer pada penetrasi melewati kulit manusia dengan memodifikasi daerah lipid pada stratum corneum.

- **Surfaktan**

Surfaktan adalah molekul-molekul yang mengandung senyawa hidrofilik dan lipofilik. Sifat-sifat surfaktan adalah dapat menurunkan tegangan permukaan. Surfaktan ditambahkan pada formula untuk meningkatkan kelarutan bahan yang lipofil, dan juga berkemampuan untuk melarutkan lipid dalam stratum corneum yang terdiri dari alkyl yang lipofilik atau rantai lemak aryl, bersama dengan grup hidrofilik.

Non ionik surfaktan hanya mempunyai sedikit efek peningkatan pada kulit manusia, sedangkan anionik surfaktan dapat memberikan efek peningkatan yang lebih besar. An ionik dan kationik surfaktan mempunyai potensi untuk merusak kulit manusia. Contoh dari Surfaktan anionik misal sodium lauryl sulphate (SLS), surfaktan kationik misal cetyl trimethyl ammonium bromide, surfaktan non ionik dan surfaktan zwitter ion misal dodecyl betain

5.6 Pengertian Minyak Essensial

Aromaterapi merupakan terapi yang menggunakan minyak esensial atau sari minyak murni untuk membantu memperbaiki atau menjaga kesehatan, meningkatkan semangat, menyegarkan dan menenangkan jiwa dan raga serta merangsang proses penyembuhan. Minyak esensial atau minyak atsiri adalah cairan hasil sulingan yang kaya akan zat biologi aktif yang berasal dari akar, batang, bunga, kulit kayu, buah, daun, dan bagian lain dari tumbuhan lain yang memiliki khasiat untuk pengobatan. Pada umumnya minyak esensial ini digunakan sebagai aroma terapi.

Minyak esensial atau minyak atsiri di Indonesia lebih digunakan masyarakat sebagai terapi holistik yang dapat membantu menenangkan pikiran, sedangkan di negara maju seperti Inggris, digunakan sebagai antiseptik yang ditranmisikan melalui udara di tempat-tempat umum. Minyak esensial atau minyak atsiri di Indonesia lebih digunakan masyarakat sebagai terapi holistik yang dapat membantu menenangkan pikiran, sedangkan di negara maju seperti Inggris, digunakan sebagai antiseptik yang ditranmisikan melalui udara di tempat-tempat umum.

Pada umumnya semakin besar konsentrasi minyak esensial mawar yang digunakan maka semakin besar pula efek antibakteri yang dihasilkan. Akan tetapi pernyataan ini tidak berlaku untuk semua jenis minyak esensial. Minyak esensial tidak dapat larut dalam air karena memiliki berat jenis yang $< 1 \text{ g/cm}^3$. Namun jika dipanaskan hingga suhu $60\text{-}70^\circ\text{C}$ akan menguap dan mengeluarkan aroma. Oleh karena itu, konsentrasi sangat mempengaruhi dalam penguapan aromaterapi. Umumnya dengan konsentrasi yang semakin banyak, maka efeknya semakin besar namun tidak berlaku bagi semua jenis minyak esensial. Ada juga yang hanya dengan konsentrasi minyak 1% dapat memiliki efek yang lebih besar.

Hal ini disebabkan karena berbagai faktor di antaranya kategori dari minyak esensial tersebut. Minyak esensial mawar

(*Rosa damascena Mill*) tergolong kategori base note yang aroma minyaknya tahan lama dan keharumannya bisa bertahan hingga 1 minggu, sedangkan penelitian yang telah dilakukan oleh Fatima pada tahun 2008 yang menggunakan minyak esensial lemon (*Citrus limonum*) termasuk dalam kategori top note di mana minyak tersebut tidak tahan lama dan keharumannya hanya bertahan 24 jam saja.

Hal ini juga dapat berpengaruh pada konsentrasi minyak esensial yang digunakan sehingga jenis minyak esensial kategori base note dapat menggunakan konsentrasi yang lebih kecil daripada minyak esensial kategori top note tanpa mengurangi efektivitas minyak.

5.7 Pengertian Terpenoid

Terpenoid merupakan senyawa hidrokarbon dan hidrokarbon teroksigenasi yang terdapat dalam tumbuhan. Terpenoid berasal dari molekul dengan kerangka karbonnya dibangun oleh penyambungan C₅, 2(C₁₀), 3(C₁₅), 4(C₂₀), 8(C₄₀). komponen penyusun utama dari terpenoid adalah minyak atsiri. Senyawa terpenoid merupakan bagian utama dari minyak atsiri yang menjadi penyebab bau, harum dan wangi pada tumbuhan. senyawa golongan terpenoid berpotensi sebagai antifeedant terhadap serangga, bersifat larvasida, dan penolak serangga (repellent).

Pengujian senyawa terpenoid dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan metode kualitatif dan kuantitatif, tetapi dalam penelitian ini yang digunakan adalah penelitian kualitatif dengan metode Lieberman Burchard. Pereaksi Lieberman Burchard digunakan untuk identifikasi senyawa golongan terpenoid dengan penampakan warna merah jingga dan steroid dengan warna hijau, dan jika warna hijaunya semakin pekat maka semakin tinggi kandungan terpenoidnya.

Sifat fisika dari terpenoid salah satunya yaitu dalam keadaan segar tidak berwarna, dalam keadaan teroksidasi warna menjadi

gelap. Secara umum biosintesa terpenoid terjadi dalam 3 reaksi dasar yaitu pembentukan isoprene aktif yang berasal dari asam asetat melalui asam mevalonat.

5.8 Alkohol, Fatty Alkohol dan Propylene Glycol

a) Pengertian Alkohol

Alkohol dalam bidang ilmu kimia memiliki pengertian yang lebih luas contoh alkohol yang sering digunakan yaitu metanol dan etanol yang merupakan bagian paling sederhana, mencakup semua senyawa yang memiliki rumus umum $C_nH_{2n+1}OH$. Dalam kimia, alkohol (atau alkanol) adalah istilah yang umum untuk senyawa organik apa pun yang memiliki gugus hidroksil (-OH) yang terikat pada atom karbon, yang ia sendiri terikat pada atom hidrogen dan/atau atom karbon lain.

Alkohol merupakan asam lemah, karena perbedaan keelektronegatifan antara oksigen dan hidrogen pada gugus hidroksil, yang memungkinkan hidrogen lepas dengan mudah. Alkohol juga dapat digunakan sebagai pengawet untuk hewan koleksi (yang ukurannya kecil). Alkohol dapat digunakan sebagai bahan bakar otomotif. Alkohol juga bisa dimanfaatkan untuk menambah penampilan mesin pembakaran dalam. Metanol dapat disuntikan ke dalam mesin Turbocharger dan Supercharger, dan ini akan mendinginkan masuknya udara ke dalam pipa masuk, menyediakan masuknya udara yang lebih padat.

b) Pengertian Fatty Alkohol

Fatty alcohol (alkohol lemak) adalah alkohol alifatik yang merupakan turunan dari lemak alam ataupun minyak alam. Fatty alcohol merupakan bagian dari asam lemak dan fatty aldehyd. Fatty alcohol sangat populer sebagai bahan baku detergen, karena memiliki toleransi yang tinggi dan lebih mudah terurai. Fatty alcohol dapat digunakan sebagai emulsifier, emollients, dan thickeners dalam industri kosmetik dan makanan. Fatty alcohol sendiri dapat

digunakan secara luas dalam bidang industri yaitu pada industri plasticizer, detergen, pengemulsi, pelumas, softener, kosmetik (untuk pembuatan macam-macam krim wajah), makanan sebagai anti oksidan, surfaktan, bahan anti busa, produk intermediate, parfum dan farmasi.

Salah satu faktor yang mendorong berkembangnya industry fatty alcohol adalah ketersediaan bahan baku. Secara umum pembuatan alkohol dapat menggunakan bahan baku yang renewable maupun non renewable. Bahan baku renewable misalnya minyak sawit, sedangkan bahan baku non renewable berasal dari minyak bumi. Fatty alcohol alami atau dari bahan oleo memiliki keunggulan dari pada fatty alcohol dari bahan petro, yaitu harga yang lebih murah, berasal dari sumber yang dapat di perbaharui dan produk yang dihasilkan lebih ramah lingkungan.

Permintaan produk oleokimia dunia khususnya fatty alcohol terus meningkat setiap tahunnya dikarenakan semakin beragamnya kebutuhan pasar terhadap produk-produk yang bermacam-macam, seperti produk untuk kebutuhan sehari-hari serta meningkatnya jumlah penduduk dunia terutama di Indonesia.

Berdasarkan kebutuhan fatty alcohol yang tinggi dan ekspor yang sangat besar, maka pabrik fatty alcohol ini layak didirikan atas dasar pertimbangan:

1. ketersediaan bahan baku yang melimpah.
2. meningkatkan jumlah exportfatty alcohol sehingga dapat meningkatkan pendapatan Negara
3. membuka lapangan kerja baru dan ekonomi cukup menguntungkan untuk sekarang dan mendatang.

c) Pengertian PropyleneGlycol

Propylene glycol adalah zat cair sintetis yang bersifat higroskopis (menyerap air). Dilihat dari bentuknya, zat kimia ini berbentuk cairan kental, tidak berwarna, tidak berbau, menyerap air pada udara yang lembap, dan memiliki rasa yang agak manis. *Propylene glycol* atau yang juga

dikenal sebagai propilena glikol memiliki berbagai manfaat dalam bidang industri. Menurut *WebMD*, propilena glikol kaya akan manfaat karena sifatnya yang mampu mempertahankan konsistensi, kelembapan, dan tekstur suatu zat.

Pada umumnya, propilena glikol banyak dimanfaatkan sebagai zat pelarut dan pembawa dalam produksi sediaan farmasi dan kosmetik, khususnya untuk zat-zat yang tidak stabil dan tidak dapat larut dalam air. Zat ini banyak ditemukan dalam obat yang cara pemberiannya bersifat lokal, seperti obat tetes mata, salep mata, dan sebagainya.

Penggunaan propilena glikol telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) sebagai golongan senyawa yang diakui aman untuk penggunaan tertentu dalam produk farmasi dan makanan.

Propilena glikol adalah zat aditif yang dapat digunakan untuk menurunkan titik beku cairan berbasis air dan meningkatkan titik didihnya. Zat ini digunakan awaadsebagai bahan dasar dalam larutan *anti-icing* untuk *deicing* (*Deicing merupakan proses menghilangkan akumulasi salju, embun beku, lumpur salju, dan es dari suatu permukaan lapisan, celah atau engsel, yang biasa terjadi pada pesawat terbang*) pada pesawat.

Karena propilena glikol tidak beracun, zat ini juga sering digunakan sebagai antibeku dalam pipa air agar tidak mengalami kebekuan di musim dingin. Propilena glikol banyak digunakan sebagai pelarut dalam pembuatan obat. Zat ini digunakan untuk melarutkan zat lain (biasanya padat) tanpa mengubah struktur atau komposisi dasarnya. Propilena glikol juga digunakan sebagai zat pembawa dalam formulasi obat. Penggunaan propilena glikol dapat digunakan dalam berbagai bentuk sediaan obat, termasuk obat oral seperti kapsul dan tablet, obat topikal seperti krim dan salep, dan obat intravena (suntik).

Propilena glikol adalah bahan yang umum ditemukan dalam produk kosmetik dan perawatan kulit. Zat ini memiliki banyak fungsi dalam formulasi produk, di antaranya yaitu humektan, pelarut, emolien (bahan yang bersifat menenangkan dan menghidrasi kulit, pengawet. Penggunaan propilena glikol dalam makanan umumnya dianggap aman. Saat dikonsumsi, zat ini terurai di dalam tubuh cukup cepat, yaitu sekitar 48 jam. Setelah terurai, zat ini akan diubah menjadi sumber energi.

Propilena glikol umumnya digunakan sebagai zat aditif untuk membantu dalam pengolahan makanan dan meningkatkan tekstur, cita rasa, tampilan makanan, dan umur simpan. Dalam produk makanan, zat ini memiliki beberapa fungsi yaitu diantaranya adalah bahan anti-caking, antioksidan, pembawa, penguat adonan, emulsifier, pengental.

5.9 Urea Dan Fosfolipid

a) Pengertian Urea

Urea adalah senyawa organik yang tersusun dari unsur karbon, hidrogen, oksigen dan nitrogen dengan rumus CON_2H_4 atau $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$. urea juga dikenal dengan nama carbamide yang terutama digunakan di kawasan eropa. Nama lain yang juga sering dipakai adalah carbamide resin, isourea, carbonyl diamide, dan carbonyldiamine.

Sekitar 90% urea industri digunakan sebagai pupuk kimia. Urea dalam bentuk butiran curah (*prill*) digunakan dalam pertanian sebagai pupuk kimia pemasok unsur nitrogen. Di tanah, urea akan terhidrolisis dan melepaskan ion amonium. Kandungan N pada urea adalah 46%, tetapi yang digunakan oleh tanaman biasanya separuhnya.

b) Pengertian fosfolipid

Lipid adalah suatu senyawa organik yang tidak bisa larut di dalam air, namun larut dalam pelarut nonpolar. Lipid memiliki dua senyawa turunan, yaitu fosfolipid dan

steroid. Fosfolipid adalah turunan senyawa lipid yang memuat gugus ester fosfat. Senyawa ini merupakan salah satu pembentuk membran sel makhluk hidup, bersama dengan glikolipid, kolesterol, dan protein. Fosfolipid yang terdapat di dalam membran sel termasuk jenis fosfoliserida, yaitu senyawa turunan alkohol dan fosfatidat.

Ciri-ciri dari fosfolipid yaitu terdiri dari 2 lapisan yaitu lapisan yang hidrofobik di bagian ekor dan hidrofilik dibagian kepala. Memiliki gugus asam fosfat, Memiliki gugus kepala yang lebih dari satu, Ekornya tersusun atas senyawa hidrokarbon, terikat pada dua asam lemak, bagian ekor akan saling berhadapan, dengan kepala di bagian luar.

Sebagai salah satu membran sel, fosfolipid memiliki fungsi yang cukup penting, yaitu sebagai:

1. Sebagai pengatur permeabilitas membran. Permeabilitas merupakan kemampuan membran untuk mengalirkan jenis zat tertentu. Membantu proses penyerapan lemak yang berlangsung di usus.
2. Terlibat dalam proses transpor elektron di mitokondria.
3. Menguraikan lemak di dalam hati, sehingga bisa terhindar dari penumpukan lemak.
4. Terlibat dalam proses sintesis beberapa jenis lipoprotein.
5. Bekerja sama dengan protein sebagai penyusun membran struktural di dalam sel.
6. Mengurangi kadar kolesterol di dalam sel.
7. Sebagai surfaktan atau zat pembersih di dalam paru-paru, sehingga tidak terjadi perlekatan antardinding paru-paru saat proses ekspirasi.

Secara umum, fosfolipid terdiri dari dua bagian, yaitu kepala dan ekor. Jika ditinjau dari senyawa penyusunnya, fosfolipid tersusun atas empat komponen, yaitu asam lemak, alkohol dengan kandungan nitrogen, gugus fosfat, dan

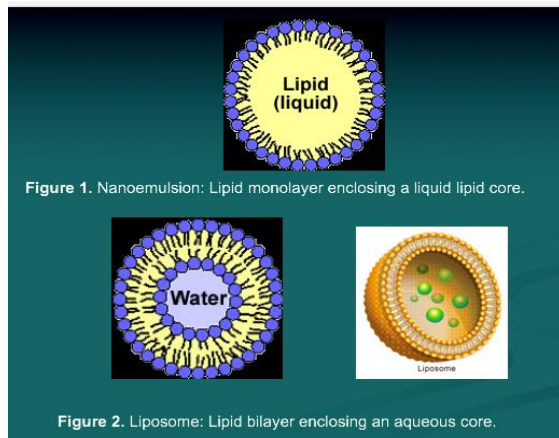
kerangka gliserol. Selain kerangka gliserol, fosfolipid juga memuat dua gugus asil.

5.10 Pengertian Liposom

Liposom adalah salah satu vesikel lipid yang biasanya terdiri dari fosfolipid, kolesterol, dan media berair (air atau larutan buffer dengan pH bervariasi). Liposom yang beragam dapat dibentuk dengan ukuran dan lapisan ganda yang berbeda:

1. vesikel unilamellar kecil (SUV) (10-100 nm),
2. vesikel unilamellar besar (LUV) (100-3000 nm),
3. vesikel multilamellar (MLV) (> 1000 nm)

Di mana lebih dari satu bilayer hadir, dan bahkan liposom multivesikular (MVL) (Costa & Santos, 2017). Kadang-kadang, vesikel besar menelan vesikel yang berukuran sama atau berbeda, disebut vesikel oligo-vesikel (OVV). (Darajat, Chaerunnisa, and Abdassah 2022, 4)



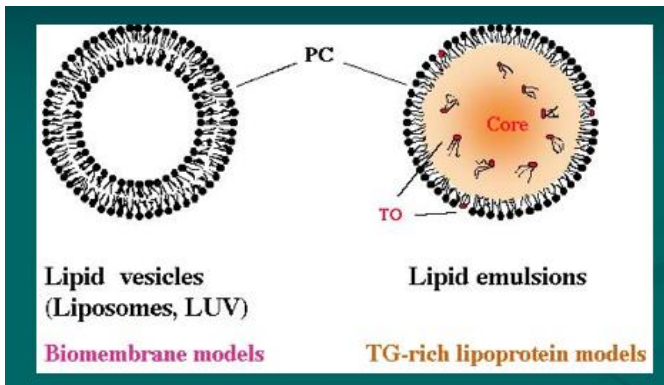
Gambar 1. Nanoemulsi : lipid monolayer yang membungkus inti lipid cair.

Gambar 2. Liposom : bilayer lipid yang menutupi inti berair.

5.11 Nanoemulsi

ialah sediaan yang stabil secara termodinamik, dispersi transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfisial film molekul surfaktan serta ko-surfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa penggunaan nanoemulsi dapat memperbaiki kualitas obat secara fisikokimia, stabilitas, dan bioavailabilitas, serta meningkatkan absorpsi obat dibandingkan dengan bentuk konvensional. Hal ini membuktikan bahwa formulasi nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang baik. (Sari and Herdiana n.d., 1)

lipid bilayer untuk menghantarkan obat atau materi genetik ke dalam sebuah sel (Anwekar et al, 2011). Pada molekul yang sama, fosfolipid yang menyusun membran liposom merupakan lipid polar yang memiliki bagian hidrofilik dan lipofilik (Aprini and Mita n.d., 2)



Gambar lipid vesicles (liposom,LUV) Model biomembran

Aplikasi nanoemulsi bisa digunakan untuk sistem penghantaran transdermal dalam basis gel sebagai nanoemulgel. *Nanoemulgel* berbasis nanoteknologi merupakan strategi untuk meningkatkan efektivitas penghantaran obat secara intravagina terkait dengan bioadesivitas pada mukus vagina, penetrasi,

stabilitasnya lebih baik dan pelepasan bahan aktifnya lebih cepat (Arias, 2014). Rute intravagina digunakan dalam pengembangan spermisida bentuk *nanoemulgel* (Wong *et al.*, 2014). *Nanoemulgel* merupakan sediaan yang tidak lengket, mudah dioleskan, dan nyaman digunakan (Chellapa *et al.*, 2015), dengan ukuran 100-1000 nm (Singh *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sukarjati dkk (2022) Pada penelitian ini dilakukan optimasi dan formulasi *nanoemulgel* berbahan kombinasi dari ekstrak n-butanol Pegagan, ekstrak n-butanol Lerak dan minyak biji Mimba menggunakan *model full factorial design* (2³). Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa ukuran partikel *nanoemulgel* memiliki rentang $477,5 \pm 0,2$ hingga $781,2 \pm 0,6$ nm. Daya sebar dari *Nanoemulgel* memiliki rentang $5,8 \pm 0,2$ sampai $6,6 \pm 0,1$ cm. Zeta Potensial dari *nanoemulgel* memiliki rentang $-37,1 \pm 0,7$ sampai $-37,1 \pm 0,7$ mV. Rentang pH yang dihasilkan adalah $5,9 \pm 0,1$ hingga $6,6 \pm 0,1$, viskositas yang dihasilkan adalah $768 \pm 0,8$ hingga $833 \pm 0,8$ cps. Variabel konsentrasi ekstrak n-butanol lerak dan interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba berpengaruh signifikan terhadap respon ukuran partikel dilihat dari nilai *p-value* < 0,05 dengan nilai masing-masing *p-value* 0,04 dan 0,036. Pada respon zeta potential dan respon daya sebar, semua variabel konsentrasi ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan, minyak biji mimba, interaksi ekstrak n-butanol lerak dan ekstrak n-butanol pegagan, interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba dan interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba memiliki nilai *p-value* > 0,05, sehingga dapat disimpulkan tidak ada berpengaruh signifikan terhadap respon *zeta potential* dan daya sebar (Sukarjati *et al.*, 2022).

5.12 Komponen-Komponen Liposom

Komponen structural liposom termasuk :

1. Fosfolid adalah Fosfolipid merupakan komponen struktural utama dalam membran biologis. Fosfolipid

yang paling sering ditemukan adalah molekul fosfatidil kolin (phosphatidyl choline/PC)²⁷. Fosfatidil kolin, atau dikenal juga sebagai lesitin, dapat berasal dari sumber alami atau sintetik (komponen liposom.pdf n.d., 2)

2. Kolestrol adalah Kolesterol adalah salah satu komponen dalam membentuk lemak. Di dalam lemak terdapat berbagai macam komponen yaitu seperti zat trigliserida, fosfolipid, asam lemak bebas, dan juga kolesterol. Secara umum, kolesterol berfungsi untuk membangun dinding didalam sel (membran sel) dalam tubuh. Bukan hanya itu saja, kolesterol juga berperan penting dalam memproduksi hormon seks, vitamin D, serta berperan penting dalam menjalankan fungsi saraf dan otak (kolestrol.pdf n.d., 1)

5.13 Kelebihan Liposom

Dibandingkan dengan system pengiriman lain :

1. Biocompatibility adalah merupakan kemampuan adaptasi suatu material pada suatu jaringan dengan aplikasi yang spesifik.³ Proses adaptasi tersebut digambarkan sebagai kondisi yang saling berhubungan antara biomaterial dengan lingkungan fisiologis dan tidak menimbulkan efek negatif lainnya. (Fitriani & Wibawa, 2019, hlm. 2)
2. Biodegradability suatu bahan dalam kondisi tertentu, waktu tertentu mengalami perubahan dalam struktur kimianya, yang mempengaruhi sifat-sifat yang dimilikinya oleh pengaruh mikroorganisme (bakteri, jamur, algae). Sedangkan Seal (1994), biodegradable adalah suatu material polimer yang berubah kedalam senyawa berat molekul rendah dimana paling sedikit satu tahap pada proses degradasinya melalui metabolisme organisme secara alam.

3. Relative Low Toxicity adalah metode yang sedikit mengalami kegagalan berupa perubahan struktur kimia. Mereka bukan kesetimbangan termodinamika tetapi mewakili system yang terperangkap. Lapisan ganda lipid juga merupakan dukungan kuat untuk berbagai molekul dan ligan lain dengan fungsi tertentu.

Preparation methods of Liposomes:				
Product	Method	Inventor (Year)	Particle size (in diameter)	Trapping Efficiency
MLV	Vortexing (Hydration)	Bangham A.D (1965)	0.1 - 3.0 μm	2 - 20%
SUV	Sonication	Huang C (1969)	20 - 50 nm	0.1 - 1%
	Ethanol injection	Batzri S (1973)	30 - 110 nm	Little
	Extrusion	Barenholz Y. (1979)	30 - 50 nm	-
	Cholic acid removal	Kagawa Y (1971)	50 - 100 nm	Little
LUV	Ca ++ induced fusion	Papahadjopoulos (1975)	0.2 - 1.0 μm	10 - 15%
	Ether injection	Deamer D (1976)	0.1 - 0.4 μm	-
	Freeze-thaw	Kasahara m (1977)	20 - 200 nm	-
	Reverse phase evaporation vesicle (REV)	Papahadjopoulos (1978)	0.2 - 1.0 μm	30 - 60%

5.14 Metode Persiapan Liposom

Produk	Metode	Penemu (Tahun)	Ukuran Partikel (Dalam Diameter)	Efisien Penjebakan
MLV	Vortexing (hidrasi)	Bangham AD (1969)	0,1 - 3,0 μm	2 - 20 %
SUV	Sonikasi	Huang C (1969)	20 - 50 nm	0,1 - 1 %
	Injeksi etanol	Batzri S (1973)	30 - 110 nm	Kecil
	Ekstrusi	Barenholz (1979)	30 - 50 nm	-
	Penghapusan asam kolat	Kagawa Y (1971)	50 - 100 nm	Kecil
LUV	Ca ++ yang di induksikan	Papahadjopoulos (1975)	0,2 - 1,0 μm	10 - 15 %
	Injeksi eter	Deamer D (1976)	0,1 - 0,4 nm	-
	Beku - cair	Kasahara m (1977)	20 - 200 nm	-
	Vesikel penguapan fase terbaik (REV)	Papahadjopoulos (1978)	0,2 - 1,0 μm	30 - 60 %

Loading method of drug into liposomes:

A. Passive loading:

Passive entrapment of drug during the preparation of liposomes

B. Remote (Active) loading:

Active entrapment of drug by remote loading method which loads drug molecules into preformed liposomes using pH gradients and potential differences

PUSTAKA

Aprini, Amelia, and Soraya R Mita. 'Review Artikel: Sistem Pembawa Vesikuler Senyawa Bahan Alam Sebagai Sediaan Transdermal'. 19: 14.

Darajat, Nur Zakiyah, Anis Yohana Chaerunnisa, and Marline Abdassah. 2022. 'Kosmeseutikal Dengan Zat Aktif Dalam Sistem Liposom'. (1): 11.

Fitriani, Cut Yulian, and Awaludin Wibawa. 2019. 'Biokompatibilitas Material Titanium Implan Gigi'. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva* 8(2). <https://journal.umy.ac.id/index.php/di/article/view/7834> (November 27, 2022).

Handayani, Resa, and Angga Prawira Kautsar. 'Strategi Baru Sistem Penghantaran Obat Transdermal Menggunakan Peningkatan Penetrasi Kimia'. 15: 13.

Kalangi, Sonny J. R. 2014. 'Histofisiologi Kulit'. *Jurnal Biomedik (JBM)* 5(3). <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/view/4344> (November 22, 2022).

Mugni, Akbar Rozaaq, and Aliya Nur Hasanah. 'Artikel Tinjauan: Fitosom Sebagai Sistem Penghantaran Obat Transdermal

- Formulasi Baru Obat Herbal untuk Perkembangan Farmasetika di Indonesia'. 16: 11.
- Sari, Alia Indah, and Yedi Herdiana. 'Review: Formulasi Nanoemulsi Terhadap Peningkatan Kualitas Obat'. 16: 8.
- Aprini, Amelia, and Soraya R Mita. 'Review Artikel: Sistem Pembawa Vasikuler Senyawa Alam Sebagai Sediaan Transdermal'. 19: 14.
- Darajat, Nur Zakiyah, Anis Yohana Chaerunnisa, and Marline Abdassah. 2022. 'Kosmeseutikal Dengan Zat Aktif Dalam Sistem Liposom'. (1): 11.
- Fitriani, Cut Yulian, and Awaludin Wibawa. 2019. 'Biokompatibilitas Material Titanium Implan Gigi'. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva* 8(2). <https://journal.umy.ac.id/index.php/di/article/view/7834> (November 27, 2022).
- Handayani, Resa, and Angga Prawira Kautsar. 'Strategi Baru Sistem Penghantaran Obat Transdermal Menggunakan Peningkatan Penetrasi Kimia'. 15: 13.
- Mugni, Akbar Rozaaq, and Aliya Nur Hasanah. 'Artikel Tinjauan: Fitosom Sebagai Sistem Penghantaran Obat Transdermal Formulasi Baru Obat Herbal untuk Perkembangan Farmasetika di Indonesia'. 16: 11.
- Aprini, A., & Mita, S. R. (t.t.). *Review Artikel:Sistem Pembawa Vesikuler Senyawa Bahan Alam Sebagai Sediaan Transdermal*. 19, 14.
- Indonesian Journal of Chemical Science and Tehnology. "preparation of cryogenik alcohol" vol 05, no.01, page 1-3. state university of medan. Medan
- Mulyana, Yanti dan Sohadi Warya dan Fika dan Inayah. "Effect Aromatheraphy of Rose Essential Oil (Rosa domacena MILL) to decrease Number a Bacterial in Air of Conditioned Room". Fakultas Kedokteran Unpad, Fakultas

Farmasi Unpad. Universitas Padjadjaran Sumedang Jawa Barat.

Masadi, Yuniar Indo, dkk. “ Identifikasi Kualitatif Senyawa Terpenoid Ekstrak n- Heksana Sediaan Losion daun Jeruk Purut (Citrus Hystrix Dc)“. Kementerian Kesehatan Surakarta Jurusan Jamu. Surakarta.

Sukarjati, Pungky Slamet. Wisnu Kusuma, dan Asti Rahayu. 2022. Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian. (7):4.



TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

(Bagian II)

6.1 Pendahuluan

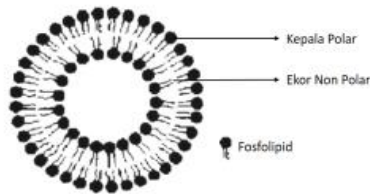
Transdermal drug delivery system (TDDS) adalah sistem penghantaran obat yang digunakan pada permukaan kulit dengan tujuan sistemik. Untuk itu, diperlukan suatu eksipien pembentuk matriks transdermal yang dapat menghantarkan obat masuk ke dalam kulit. Sistem penghantaran obat transdermal menjadi salah satu inovasi penelitian yang paling sukses dalam sistem penghantaran obat sistemik dibandingkan dengan rute oral. Kesuksesan obat transdermal bergantung pada kemampuan obat untuk menembus kulit dalam jumlah yang cukup untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan (VELAYATI, n.d.).

6.2 Liposom

Liposom adalah sistem penghantaran obat berbentuk vesikel spheric yang terdiri atas membran fosfolipid bilayer dengan bagian kepala polar atau hidrofilik dan ekor non polar atau hidrofobik (Rihhadatulaisy, Sriwidodo, and Putriana 2020).

Proses pembentukan liposom terjadi secara spontan yaitu ketika fosfolipid lapis tipis terhidrasi dalam medium buffer atau akuos, air akan masuk diantara bilayer-bilayer dalam fosfolipid sehingga luas permukaan bilayer tersebut akan naik kemudian mengembang serta membentuk benjolan-benjolan yang mengandung air, benjolan tersebut akan segera terpisah dan membentuk multilamellar liposom ketika diberi energi berupa pengocokan. Proses pembentukan liposom ini terjadi karena adanya gaya tolakan sterik dan van der Waals. Untuk mengubah

bentuk liposom multilamellar menjadi unimelar liposom diperlukan pemberian energi berupa ekstrusi maupun sonikasi. (Rihhadatulaisy, Sriwidodo, and Putriana 2020).



Gambar 1. Potongan melintang liposom.

Liposom merupakan salah satu sistem pengiriman obat yang unik. Beberapa keuntungan liposom diantaranya adalah dapat meningkatkan kelarutan bahan, meningkatkan bioavailabilitas bahan, meningkatkan penyerapan intraseluler, mengubah farmakokinetik dan biodistribusi serta stabilitas *in vitro* dan *in vivo*. Liposom berpotensi untuk digunakan dalam mengendalikan serta menargetkan pemberian obat. Liposom dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara oral, parenteral, topikal, serta digunakan dalam teknologi kosmetik dan rambut, formulasi *sustained-release*, serta tujuan diagnostik. Saat ini, liposom banyak digunakan untuk mengirim obat menuju organ yang ditargetkan (Rihhadatulaisy, Sriwidodo, and Putriana 2020).

Liposom memiliki beberapa kelebihan yaitu mampu menggabungkan senyawa hidrofilik dan hidrofobik dari obat-obatan, biokompatibilitas yang baik, toksisitas rendah, meningkatkan efikasi dan indeks terapi, mencegah terjadinya *first pass metabolism*, dapat memperkirakan durasi aktivitas obat, meminimalisir efek samping, dapat menggunakan obat dengan waktu paruh singkat, serta meningkatkan kenyamanan pasien saat menggunakan sediaan transdermal. Namun, karena lapisan terluar kulit adalah *stratum korneum*, yang tersusun dari keratin dan lapisan lipid interseluler di sekelilingnya sehingga laju penetrasi rendah. Oleh karena itu, perlu ditingkatkan laju penetrasi obat melalui sediaan transdermal agar obat dapat masuk ke dalam kulit

dan mencapai situs target serta meningkatkan stabilitas obat dengan sistem enkapsulasi.

Meskipun liposom telah dipelajari secara luas sebagai sistem penghantaran senyawa aktif, dalam bidang farmasi, liposom memiliki beberapa kelemahan, yaitu degradasi yang cepat dan ketidakmampuan untuk mencapai pemberian obat secara berkelanjutan. Selain itu, sistem berbasis liposom diketahui memiliki keterbatasan seperti ketidakstabilan akibat adanya perubahan suhu dan pH, muatan permukaan, maupun komposisi lipid. Liposom memiliki masalah terkait kestabilan yaitu dapat terjadinya kerusakan pada penyimpanan yang menyebabkan kebocoran obat dari vesikel.

Stabilitas liposom merupakan pertimbangan utama untuk langkah-langkah produksi dan administrasi. Bentuk sediaan farmasi yang stabil harus dapat mempertahankan integritas fisik dan tidak mempengaruhi integritas kimia dari bahan aktif. Studi stabilitas harus mencakup bagian karakterisasi dan stabilitas selama penyimpanan. Maka dalam artikel ini mengkaji parameter karakterisasi seperti ukuran partikel, efisiensi penjerapan, muatan dan morfologi permukaan dengan berbagai cara untuk mengatasi kestabilannya yaitu aktivasi tepi dengan surfaktan, modifikasi permukaan liposom, pengeringan beku, dan penggabungan dengan polimer gel.

Macam-macam Bentuk Sistem Pembawa Vesikuler Liposom memiliki ukuran yang bervariasi, yaitu dari vesikel dengan ukuran paling kecil ($0,025 \mu\text{m}$) hingga ukuran yang paling besar ($2,5 \mu\text{m}$), dan memiliki variasi jumlah lapisan membran, yaitu terdapat liposom dengan satu atau dua lapisan membran. Parameter dalam menentukan waktu paruh sirkulasi liposom adalah ukuran vesikelnnya, dan jumlah enkapsulasi obat dalam liposom dapat dipengaruhi oleh ukuran dan jumlah bilayernya.

Berdasarkan ukuran dan jumlah bilayernya, maka liposom terbagi menjadi dua kategori besar, yaitu (1) multilamellar vesicles (MLV) dan (2) vesikel unilamellar. Vesikel unilamellar

terbagi menjadi dua kategori, yaitu vesikel unilamellar besar/ large unilamellar vesicles (LUV) dan vesikel unilamellar kecil/ small unilamellar vesicles (SUV). Vesikel pada liposom unilamellar memiliki lapisan fosfolipid bilayer tunggal yang melingkari larutan berair, sedangkan vesikel pada liposom multilamellar memiliki struktur bawang.

Jika berdasarkan komposisi, maka liposom diklasifikasikan menjadi liposom konvensional (conventional liposom/ CL), liposom peka-pH, liposom kationik, liposom bersirkulasi panjang (long circulating liposomes/ LCL) dan immuneliposom. Selain itu, jika berdasarkan metode persiapan, maka liposom diklasifikasikan sebagai vesikel penguapan terbalik (reverse phase evaporation vesicles/ REV), vesikel tekan Perancis (French press vesicles/ FPV), dan vesikel injeksi eter (ether injection vesicles/ EIV).

Memuat metode obat ke dalam liposom:

A. Pemuatan pasif:

Jebakan pasif obat selama persiapan liposom

B. Pemuatan jarak jauh (Aktif):

obat dengan metode pemuatan jarak jauh yang memuat molekul obat ke dalam liposom yang telah dibentuk sebelumnya menggunakan gradien pH dan perbedaan potensial (Fahmi 2020).

Obat-obatan berasosiasi dengan liposom :

1. Molekul dengan berat molekul rendah

A. Analgesik

Analgesik seperti dibucaine, tetracaine, lidocaine memperpanjang aksi terapeutik obat ini di kulit.

B. Antibiotik

Antibiotik seperti klindamisin atau tobramisin digunakan untuk mengobati jerawat atau infeksi jaringan.

- C. Antijamur
Antijamur, khususnya econazol dan econazol nitrat dalam formulasi liposomal lebih unggul dari sediaan krim, gel, dan lotion konvensional dalam beberapa kasus.
- D. Obat anti inflamasi non steroid (NSAID)
Hasil yang mengecewakan dicapai secara in vitro ketika diklofenak dimasukkan ke dalam liposom standar. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara larutan obat dan agen yang mengandung suspensi liposom yang diamati.
- E. Steroid
Penetrasi hidrokortison ke dalam kulit berkorelasi baik dengan derajat keputihan yang dinilai dengan uji vasokonstriksi. mereka juga dapat memodifikasi kemampuan retensi obat dari lapisan kulit luar.
- F. Virusstatik
Virusatika seperti asiklovir dan biolf-62 lebih efektif melawan infeksi herpes genital pada marmut jantan ketika dimasukkan ke dalam liposom daripada ketika digunakan sebagai senyawa bebas terlepas dari apakah digunakan sekali sehari atau tiga kali sehari.
- G. Agen kecil lainnya dalam liposom :
- Turunan pirolidon
 - Kompleks fosfolipid dengan flavonoid tertentu.
 - Methotrexat di kulit tikus telanjang
 - Difilin dan penghambat c AMP phosphodiesterase dari golongan xantin lebih baik kan dalam gel karbopol dibandingkan bila digunakan dalam bentuk enkapsulasi liposom sonikasi.

Tabel 1. Klasifikasi Sistem Pembawa Vesikuler

No.	Berdasarkan struktur	Berdasarkan metode pembuatan liposom	Berdasarkan target liposom
1.	Vesikel besar multilamellar	Vesikel tunggal atau oligolamellar dibuat dengan metode penguapan fase terbalik.	Liposom PEG-silasi
2.	Vesikel Oligolamellar	Vesikel multilamellar dibuat dengan metode penguapan fase terbalik.	Immunoliposom
3.	Vesikel Unilamellar	Vesikel plurilamellar stabil.	Liposom kationik
4.	Vesikel kecil unilamellar	Vesikel multilamellar beku dan dicairkan	Liposom termosensitif
5.	Vesikel sedang unilamellar	Vesikel dibuat dengan metode ekstrusi	-
6.	Vesikel besar unilamellar	Vesikel dibuat dengan fusi	-
7.	Vesikel sangat besar unilamellar	Vesikel dibuat dengan <i>French press</i>	-
8.	Vesikel multivesikular	Vesikel dehidrasi-rehidrasi	-
9.	-	<i>Bubblesomes</i>	-

2. Makromolekul biologis

- A. Superoksida desmutase liposomal
- B. Insulin
- C. interferon
- D. Antibodi
- E. Protein
- F. Biopolimer

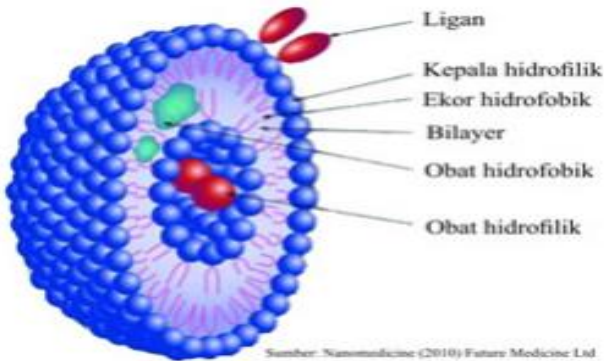
6.3 Niosom

Niosom memiliki struktur dan sifat yang mirip dengan liposom, dibentuk oleh surfaktan non-ionik sintetis, menunjukkan adanya peningkatan stabilitas kimia, dan biaya bahan yang relatif rendah. Niosom terbentuk dari berbagai ampifil yang mengandung gula, polioksietilen, poligliserol, mahkota eter, dan gugus kepala hidrofilik asam amino. Pada lapisan awal kulit, membran niosom ditata ulang menjadi masing-masing komponen, namun ketika sampai di lapisan yang lebih dalam, niosom mengalami reformasi. Fleksibilitas yang lebih tinggi membuat niosom dikatakan bertanggung jawab atas peningkatan penetrasi transdermal. Niosom bekerja dengan meningkatkan permeasi kulit dengan

mengganggu sifat membran stratum korneum dan langsung menyatu ke dalam lapisan kulit teratas (Ismail 2011).

Mirip dengan liposom, ada 3 jenis utama niosom:

- Vesikel unilamellar kecil (SUV): <100 nm
- Vesikel multilamellar (MLV): 100 nm- 3 μ m
- Vesikel unilamellar besar (LUVs)



Gambar 2. Struktur Niosom

Beberapa jenis surfaktan digunakan untuk membuat vesikel ini, misalnya. :

- Alkilester poligliserol
- Glucosyl dialkylester
- Polyoxyethylene alkylesters
- Span

Niosom dapat diformulasikan dengan:

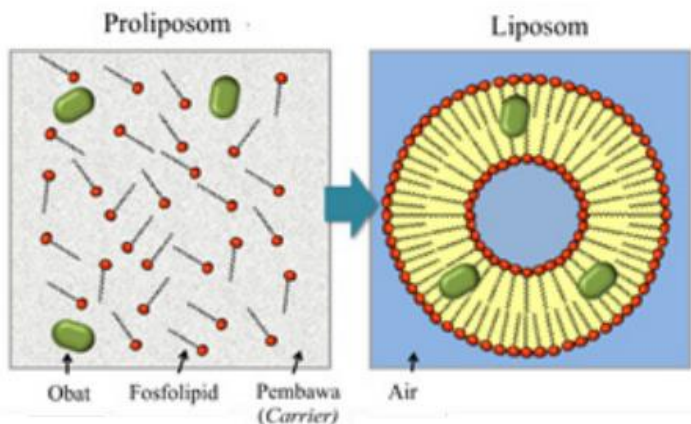
- Metode hidrasi lapisan lipid atau fase balik
- metode penguapan untuk membentuk vesikel multilamellar.
- Injeksi eter
- Sonikasi

Jika obat hidrofilik, maka akan terperangkap dalam fase air internal, dan obat hidrofobik terutama akan terperangkap di daerah lipid.

6.4 Transfersome

Transfersom merupakan sistem pembawa yang terbentuk dari liposom ultradeformable yang memiliki edge activator (EA, surfaktan rantai tunggal) yang mempromosikan elastisitas dan deformabilitas dalam struktur lipid bilayer, sehingga memfasilitasi penetrasi yang cepat melalui lipid interselular stratum korneum (Gambar 4). Beberapa jenis edge activator yang biasa digunakan adalah natrium kolat, natrium deoksilat, dikalsium glisirizinat, Tween 20, 60, 80, dan Span 60, 65, 80. Transfersom tersusun dari surfaktan sekitar 10-25% dan larutan atau hidroalkoholik sekitar 3-10% (Galluzzi et al. 2012).

Transfersom dapat melewati kulit dengan mekanisme perbedaan tekanan osmotik (Elnaggar et al, 2014). Perbedaan tekanan osmotik dihasilkan oleh perbedaan konsentrasi air antara permukaan kulit dan bagian dalam kulit, hal ini yang mendorong penetrasi transfersom. Transfersom dikembangkan agar dapat menembus kulit lebih dalam sehingga mencapai sirkulasi sistemik (Pierre dan Costa, 2011).



Kelebihan dari Transferrone

- Lebih stabil
- Penetrasi tinggi karena deformabilitas tinggi,
- Biokompatibel dan biodegradable

- Dapat membawa obat dengan berat molekul rendah dan tinggi dan juga untuk obat lipofilik serta hidrofilik
- Dapat menjangkau hingga lapisan kulit yang lebih dalam.

Kekurangan dari Transferpon

- Ketidakstabilan lipid yang lebih tinggi
- Efisiensi jebakan rendah
- Biaya pemrosesan yang lebih tinggi
- Proses formulasi yang sulit

6.5 Electroporation

Elektroporasi menggunakan elektrik voltase tinggi sebesar 50-500 V dalam waktu yang singkat. Voltase yang tinggi akan membentuk jalur/pori sehingga obat dapat melewati stratum korneum. Molekul kecil lipofilik dapat berpartisipasi ke dalam stratum korneum, tetapi molekul hidrofilik atau molekul bermuatan tidak dapat penetrasi secara signifikan (Annisa 2020).

Pada elektroporasi irreversible, permeabilitas membran menyebabkan kerusakan besar pada homeostasis sel yang menyebabkan kematian sel, seperti nekrosis atau apoptosis. Pada elektroporasi reversible, hanya menimbulkan efek sementara untuk meningkatkan permeabilitas sehingga sel tetap hidup. Cara ini dapat digunakan pada penghantaran obat dan bioteknologi (Annisa 2020).

6.6 Iontophoresis

Iontoforesis merupakan teknik non-invasif yang menggunakan modulasi dari intensitas dan durasi arus listrik. Iontoforesis memerlukan arus listrik lemah, yaitu sebesar 0.1-1.0 mA/cm untuk mendorong obat masuk ke sirkulasi sistemik. Proses iontoforesis berdasarkan hukum Faraday, dimana semakin besar arus yang digunakan maka semakin besar pula

jumlah obat yang penetrasi ke dalam kulit. Mekanisme iontophoresis dapat secara elektropulsif atau elektroosmosis. Pada mekanisme elektropulsif, terjadi penolakan dari ion yang berada pada kutub yang bermuatan sama sehingga terjadinya dorongan menuju ke kutub yang bermuatan beda.

Obat yang bermuatan tidak mampu mencapai elektroda yang berlawanan karena obat memiliki berat molekul yang lebih besar sehingga tidak dapat mencapai elektroda yang berlawanan dan lebih mudah terbawa arus sirkulasi darah. Kemudian obat yang masuk sirkulasi darah dapat mencapai target aksinya sehingga menimbulkan respon terapeutik. Sedangkan pada elektroosmosis, molekul netral ditranspor dengan aliran pelarut. Aplikasi secara elektroosmosis atau reverse-iontophoresis telah digunakan pada alat GlucoWatch untuk mengukur kadar glukosa darah dari cairan interstisial (Annisa 2020).

6.7 Sonophoresis

Sonophoresis merupakan aplikasi menggunakan energi ultrasonik secara sementara untuk meningkatkan permeabilitas kulit (Gambar 8). Kekuatan frekuensi ultrasound tergantung dari kegunaannya, yakni untuk keperluan diagnosis (frekuensi tinggi, 3-10 MHz), terapi (frekuensi medium, 0,7-3 MHz), dan regulator (frekuensi rendah, 18-100 KHz). Penghantaran obat transdermal menggunakan frekuensi yang rendah untuk mengurangi efek samping. Ketika ultrasound diaplikasikan, energi secara parsial diabsorpsi. Pada tubuh manusia, energi diabsorpsi oleh jaringan yang menyebabkan temperatur lokal meningkat tergantung dari energi ultrasound yang diberikan, durasi pemaparan, serta kecepatan hilangnya panas oleh aliran darah atau konduksi. Resultan dari kenaikan temperatur pada kulit dapat meningkatkan permeabilitas karena adanya kenaikan difusivitas pada kulit. Selain itu, ultrasound juga dapat meningkatkan fluiditas dari lipid, serta meningkatkan permeasi melalui rute trans-selular lalu membentuk gelembung yang

menyebabkan terbentuknya pori sebagai jalur masuknya molekul obat termasuk makromolekul seperti protein

Keuntungan dari sonophoresis bisa jadi diringkas sebagai berikut:

- Melewati degradasi gastrointestinal dan metabolisme lintas pertama hati.
- Meningkatkan kepatuhan pasien
- Dapat menghilangkan kebutuhan untuk menggunakan penambah kulit kimia.
- Dapat memberikan pengiriman obat sementara, yaitu pengiriman pulsatil.
- Dapat digunakan untuk mengantarkan obat dalam bentuk ionik atau nonionic
- Bekerja dengan baik dengan kendaraan berair atau berminyak
- Dapat menghantarkan obat ke dalam jaringan subkutan yang dalam.

6.8 Microneedles Patches

Microneedle merupakan teknik secara mekanik berupa jarum ukuran miron yang memiliki panjang 100-500 μm . Jarum dari sediaan microneedle hanya menembus sampai epidermis sehingga tidak menimbulkan rasa sakit. Microneedle membentuk jalur untuk dilewati oleh obat ke dalam kulit, obat yang dilepaskan kemudian menuju ke dermis lalu ke sirkulasi sistemik. Terdapat 4 jenis microneedle, antara lain: solid microneedle, coated microneedle, dissolving microneedle dan hollow microneedle.

a. Solid Microneedle

Biasanya untuk pre-treatment, microneedle yang diaplikasikan tidak mengandung obat. Setelah jarum menembus kulit dan membentuk jalur ukuran mikron, obat kemudian aplikasikan ke permukaan kulit. Solid microneedle cocok digunakan untuk obat yang

memerlukan volume besar karena pengaplikasiannya terpisah dari microneedle. Jarum yang biasa digunakan adalah jenis logam yang dapat disterilisasi tanpa merusak obat karena obat tidak dienkapsulasi pada microneedle. Solid microneedle dapat memicu eritema atau edema. Perlu dimonitoring waktu pemulihan dari jalur mikron yang terbentuk karena kemungkinan dapat menimbulkan infeksi oleh mikroba yang masuk melalui jalur tersebut

b. Coating Microneedle

Coating Microneedle adalah solid microneedle yang disalut dengan larutan penyalut yang mengandung obat. Larutan penyalut harus aman, tidak menimbulkan reaksi iritasi pada kulit. Jumlah obat yang dimasukkan tergantung dari ketebalan lapisan salut serta ukuran jarum. Ukuran jarum biasanya relatif kecil sehingga dosis obat yang dapat disalut hanya sedikit

c. Dissolving Microneedle

Dissolving Microneedle merupakan microneedle yang terbuat dari polimer biodegradable yang dienkapsulasi dengan obat. Microneedle yang penetrasi ke dalam kulit akan membentuk rongga sebagai jalur masuk obat dan jalur keluar cairan interstisial. Dissolving Microneedle yang mengandung polimer akan terlarut dalam cairan interstisial kulit kemudian obat dilepaskan menuju sirkulasi sistemik. Difusi obat terjadi oleh adanya kelembapan yang berasal dari cairan interstisial kulit. Dissolving Microneedle tidak menghasilkan limbah jarum karena terlarut di dalam tubuh. Namun keterbatasannya adalah perlu diperhatikan kekuatan jarum harus cukup menembus kulit dan distribusi jarum juga perlu diperhatikan agar tercapai efek terapi yang reprodusi antar pasien.

- d. Hollow Microneedle
Hollow Microneedle memiliki jarum dengan celah ditengahnya sebagai tempat untuk diisi obat. Obat secara langsung dapat terdeposit ke dalam dermis. Sebagian besar digunakan untuk obat dengan berat molekul besar. Hollow microneedle memiliki drug loading yang lebih banyak tergantung dari celah kosong yang terdapat dalam microneedle. Celah kosong yang semakin besar akan meningkatkan flow rate serta mengurangi kekuatan dan ketajaman jarum.

PUSTAKA

- Annisa, Viviane. 2020. "Review Artikel: Metode Untuk Meningkatkan Absorpsi Obat Transdermal." *Journal of Islamic Pharmacy* 5 (1): 18-27.
- Fahmi, Mochamad Zakki. 2020. *Nanoteknologi Dalam Perspektif Kesehatan*. Airlangga University Press.
- Galluzzi, Lorenzo, I. Vitale, J. M. Abrams, E. S. Alnemri, E. H. Baehrecke, M. V. Blagosklonny, Ted M. Dawson, V. L. Dawson, W. S. El-Deiry, and SJCD Fulda. 2012. "Molecular Definitions of Cell Death Subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012." *Cell Death & Differentiation* 19 (1): 107-20.
- Ismail, Rahmat. 2011. "Formulasi Dan Karakterisasi Niosom Vitamin C." PhD Thesis, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Rihhadatulaisy, Sausan, Sriwidodo Sriwidodo, and Norisca Aliza Putriana. 2020. "Stabilisasi Liposom Dalam Sistem Penghantaran Obat." *Majalah Farmasetika* 5 (5): 257-72.
- Velayati, Nurlaila. n.d. "Optimasi Etil Selulosa Dan Kitosan Terhadap Laju Pelepasan Dan Moisture Content Transdermal Patch Simvastatin." PhD Thesis, Fakultas Farmasi.



MIKROSFER DAN NANOSFER

7.1 Pendahuluan

Pada saat ini banyak penelitian yang mengarah ke pengembangan sistem penghantaran obat, baik penemuan obat baru sintesis, hasil modifikasi, maupun secara kuantifikasi dimana dilihat hubungan struktur dan aktivitas secara komputasional. Dalam penelitian sistem penghantaran obat, sekarang ini mulai banyak ke arah molekuler salah satunya nanoteknologi. Kemajuan nanoteknologi secara signifikan telah berdampak pada bidang penghantaran obat. Oleh karena itu, berbagai formulasi untuk penghantaran obat yang memiliki kelarutan yang buruk dikembangkan berdasarkan nanopartikel dan mikropartikel.

Nanopartikel adalah partikel dengan setidaknya satu dimensi lebih kecil dari 1 μ m, dan berpotensi sekecil atom dan panjang molekul timbangan 0,2nm. Nanopartikel dapat berbentuk amorf atau bentuk Kristal, dan permukaannya dapat bertindak sebagai pembawa untuk cairan tetesan atau gas. Untuk beberapa tingkatan, masalah nanopartikel harus dianggap sebagai materi dimana keadaan berbeda, selain padat, cair, gas, dan keadaan plasma, karena sifat yang berbeda maka besar area permukaan berbeda dan berefek pada ukuran kuantum (Ulfah & Musfiroh, n.d.).

Sedangkan dalam mikropartikel, obat dapat terdispersi, terjerap maupun disisipkan pada matriks polimer. Mikropartikel terdiri dari dua komponen penyusun utama yaitu partikel inti dan cangkang pembungkus partikel. Berdasarkan perbedaan pada morfologi dan letak obat dalam matriks, dikenal dua bentuk utama mikropartikel, yaitu mikrokapsul dan mikrosfer. Mikrokapsul adalah sistem dimana inti obat terkurung dalam rongga yang

dikelilingi polimer membran. Sedangkan mikrosfer adalah sistem matriks dimana obat secara fisik dan merata terdispersi didalamnya (Zou et al., 2019)

7.2 Pengertian Mikrosfer dan Nanosfer

Mikrosfer dan Nanosfer merupakan contoh dari pengembangan jenis Novel Drug Delivery System (NDDS). Novel Drug Delivery System (NDDS) adalah sistem yang menawarkan berbagai solusi dalam pengiriman obat seperti: material dan sistem pengiriman obat oral, sistem pengiriman obat parenteral dan implan, pengiriman obat trans-mukosal, dll. Kelebihan dari NDDS adalah kemampuannya untuk mengubah farmakokinetik dan biodistribusi obat (Pertwi et al., 2018).

Dalam Novel Drug Delivery System (NDDS), mikrosfer termasuk bagian dari mikropartikel sedangkan Nanosfer termasuk bagian dari nanopartikel. Didalam mikropartikel, obat dapat terdispersi, terjerap maupun disisipkan pada matriks polimer (Ubaydillah, 2021). Sedangkan pada nanopartikel karena ukurannya yang kecil (10 nm - 1000 nm) dapat menembus kapiler yang sempit dan berinteraksi langsung dengan cell yang memungkinkan akumulasi obat secara efektif pada target yang dituju (Ariyandi & Kurniati, 2007). Pemakaian bahan biodegradabel untuk pembuatan nanopartikel memungkinkan pelepasan obat secara bertahap, dalam jangka waktu yang dapat dikendalikan. Persyaratan nanopartikel yang ideal yaitu partikel tersebut harus dapat masuk ke dalam aliran darah dan mencapai ke dalam sel dan jaringan target.

Mikrosfer adalah partikel berbentuk bola atau sferis terbuat dari suatu polimer mengandung bahan inti, dimana bahan inti terdispersi dan terjerap dalam matriks polimer. Bahan inti dapat berupa padatan atau cairan dalam bentuk senyawa organik maupun anorganik. Mikrosfer merupakan sistem pengiriman suatu obat multipartikulat yang disiapkan dan dibuat untuk mendapatkan pengiriman obat dalam waktu lama atau terkontrol

sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati, stabilitas dan menargetkan ke situs tertentu dengan kecepatan yang telah ditentukan. Mekanisme pelepasan dari zat aktif diperantarai oleh difusi, swelling dan degradasi dari matriks. Ukuran partikel mikrosfer biasanya memiliki rentang antara 1-1000 μm . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan (Primasari, 2010)

Nanosfer merupakan molekul yang dapat diabsorpsi dalam permukaan bola atau dienkapsulasi. Sistem pengiriman obat nanosfer mampu mengantarkan obat ke tempat yang tepat, pada waktu yang tepat dan dengan dosis yang tepat (Samprasit et al., 2018). Nanosfer memiliki ukuran partikel yang sangat kecil sehingga dengan mudah melewati pembuluh kapiler terkecil, pelepasan terkontrol, mudah digunakan berbagai rute, mengurangi toksisitas, mudah menembus sel dan jaringan sampai pada organ target, dapat digunakan untuk penghantaran obat pada target spesifik, meningkatkan efek terapeutik obat dan mengurangi efek samping (Prasetyo et al., n.d.)

7.3 Kelebihan dan Kekurangan Mikrosfer dan Nanosfer

- 1) Kelebihan dibentuknya obat dalam sediaan mikrosfer, antara lain:
 - a. Memberikan efek terapi yang konstan dan berlangsung lama
 - b. Menurunkan frekuensi pemberian obat, sehingga dapat memperbaiki ketidaknyamanan pasien
 - c. Dapat diberikan melalui suntikan ke dalam tubuh karena bentuknya yang bulat/sferis dan ukurannya kecil
 - d. Dapat meningkatkan bioavailabilitas dan menurunkan insiden atau efek kejadian yang merugikan

- e. Morfologi mikrosfer memberikan variabilitas control dalam proses degradasi dan pelepasan obat
- 2) Kekurangan dari mikrosfer, antara lain:
- a. Adanya modifikasi pelepasan obat dari formulasinya
 - b. Laju pelepasan dari dosis pelepasan terkontrol membentuk faktor variasi berbeda seperti laju pengangkutan melalui usus
 - c. Adanya laju pelepasan yang berbeda dari satu dosis dengan dosis lainnya
 - d. Formulasi pelepasan terkontrol umumnya mengandung obat bermuatan, sehingga bila terjadi integritas pelepasan sediaan obat dapat menyebabkan toksisitas potensial
 - e. Bentuk sediaan tidak dapat digerus dalam bentuk sediaan kunyah
- 3) Kelebihan sistem pengiriman obat nanosfer, antara lain (Shaputri, 2021):
- a. Peningkatan bioavailabilitas oral melalui peningkatan stabilitas,
 - a. Meningkatkan efek mukoadhesif,
 - b. Memberikan efek sustained release.
- 4) Sedangkan kekurangannya antara lain:
- a. Penanganan fisik sulit dilakukan dalam bentuk cair dan kering,
 - b. Karena ukuran partikel kecil dan luas permukaan besar maka agregasi partikel meningkat,
 - c. Pelepasan obat terbatas

7.4 Bahan Penyusun dari Mikrosfer dan Nanosfer

Komposisi mikrosfer terdiri dari polimer, crosslinker, dan bahan aktif. Polimer diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu :

- Polimer sintetik atau polimer buatan adalah polimer yang tidak terdapat di alam dan harus dibuat oleh manusia. Polimer sintetik dibagi menjadi dua yaitu polimer non-biodegradable (polimetil metakrilat, glisidil metakrilat, dan polimer epoksi) dan polimer biodegradable (laktida, glikolida, poli alkil kyanoakrilat, dan poli anhidrida). Polimer non-biodegradable, ketika diberikan secara parenteral, polimer yang tersisa di tubuh setelah obat dilepaskan sepenuhnya menimbulkan kemungkinan toksisitas pembawa dalam jangka waktu yang lama. Sedangkan, polimer biodegradable yang terdegradasi dalam tubuh menjadi produk degradasi non-toksik tidak menimbulkan masalah toksisitas pembawa dan lebih cocok untuk aplikasi parenteral.

- Polimer alami adalah polimer yang terdapat di alam dan berasal dari makhluk hidup. Polimer alami diperoleh dari berbagai sumber seperti protein, karbohidrat, dan karbohidrat yang dimodifikasi secara kimiawi.

Konsentrasi crosslinker harus dioptimasi untuk mendapatkan formula dengan profil rilis yang diinginkan. Umumnya crosslinker yang digunakan adalah natrium tripolifosfat yang bersifat tidak toksik (Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia et al., 2021).

Nanosfer merupakan nanopartikel polimerik yang terdiri dari polimer sintesis atau semisintesis dengan rentang ukuran 10-1000nm. Polimer sintetik yang biasa digunakan sebagai bahan untuk nanopartikel polimerik antara lain polietilen glikol (PEG), poli asam laktat (PLA), poli asam glikolat (PGA), poli asam laktat glikolat (PLGA), poli metilmetakrilat (PMMA), eudragit (kombinasi akrilat dan asam metakrilat), poli alkilsianoakrilat (PACA) dan poli metilidenmanolat (PMM). Polimer alam yang biasa digunakan adalah siklodekstrin, kolagen, kitosan, gelatin, albumin, dan antrium alginate.

Dalam beberapa tahun terakhir, bidegradable nanopartikel polimer, terutama yang dilapisi dengan polimer hidrofilik seperti

poli (etilena glikol) telah digunakan sebagai perangkat SPO karena kemampuannya untuk mengedarkan dalam jangka waktu lama untuk target tertentu dalam organ tertentu.

7.5 Metode Pembuatan Mikrosfer dan Nanosfer

Metode pembuatan mikrosfer dan nanosfer terdiri atas beberapa macam, di antaranya adalah sebagai berikut:

1. Metode semprot kering

Proses dari metode ini dilakukan dengan mendispersikan atau melarutkan bahan inti ke dalam suatu larutan penyalut kemudian disemprot kering. Prinsip dari metode ini adalah melalui proses penyemprotan untuk atomisasi larutan yang mengandung zat aktif dalam ruang pengering dan kepad udara melewati udara panas.

Proses semprot kering terdiri dari empat tahap berbeda yaitu penyemprotan larutan, kontak larutan yang disemprot dengan udara panas, pengeringan dan pemisahan produk yang telah kering dari udara. Akibat mengalami proses atomisasi, maka serbuk yang berukuran sangat kecil.

Metode ini dapat diaplikasikan dalam pembuatan mikrosfer untuk menghasilkan sediaan dengan ukuran yang kecil yaitu kurang dari 10 μ m. Kualitas dari semprot kering dapat ditingkatkan dengan penambahan plasticizers yang mendorong terjadinya pembentukan film dan koalesensi polimer, sehingga meningkatkan permukaan mikrosfer yang halus dan sferis.

2. Penguapan pelarut

Metode ini merupakan metode yang pertama kalinya dilakukan dalam pembuatan mikrosfer. Polimer dan obat yang digunakan harus dapat larut dalam pelarut organik. Larutan yang mengandung polimer dan obat terdispersi dalam fase cair akan membentuk suatu tetesan. Pengadukan yang terus menerus dan peningkatan suhu akan menjadikan pelarut organik menguap dan meninggalkan partikel padat

dari suatu polimer-obat yang tersuspensi di dalam medium cair. Partikel-partikel atau mikrosfer yang diperoleh ini akhirnya dicuci dan disaring dari suspensi.

3. Metode koaservasi kompleks

Metode ini disiapkan berdasarkan kemampuan polimer kationik dan anionik yang larut air untuk berinteraksi di dalam air membentuk cairan dengan fase kaya polimer yang dikenal sebagai kompleks koaservat. Umumnya polimer gelatin digunakan sebagai polimer kationik. Pada saat koaservat terbentuk, bagian tersebut berada bersamaan dalam cairan encer yang dinamakan supernatan dan bertindak sebagai fase kontinu, sedangkan kompleks koaservat sebagai fase terdispersi. Apabila bahan inti tidak larut air didispersikan ke dalam sistem ini dan kompleks koaservat membasahi inti, maka masing-masing tetesan atau partikel terdispersi dari bahan inti akan secara spontan tersalut dengan lapisan tipis dari koaservat.

4. Sambung silang dengan kimia dan pemanasan

Mikrosfer yang berasal dari polimer alami dibuat dengan proses sambung silang. Polimer yang dapat digunakan pada metode ini adalah gelatin, albumin, pati dan dekstran. Pelepasan zat aktif dari mikrosfer berhubungan erat dengan polimer yang digunakan. Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem reservoir dan matriks.

Pada sistem reservoir, zat aktif terdapat dalam inti yang dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai diffusion barrier. Pelepasan zat aktif terjadi melalui disolusi ke dalam polimer dan kemudian berdifusi melalui dinding polimer. Sistem ini meliputi membran, kapsul, mikrokapsul dan liposom. Membran polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem.

Pada sistem matriks, zat aktif dapat didispersikan atau dilarutkan dalam polimer. Pelepasan zat aktif terjadi melalui difusi, swelling, dan atau erosi terkendali. Kecepatan

pelepasan zat aktif bergantung pada polimer matriks yang digunakan dan berpengaruh pada koefisien partisi dan koefisien difusi dari obat yang dilepaskan.

Metode yang paling umum adalah metode emulsi dengan penguapan pelarut karena kesederhanaan implementasi dan kemungkinan memperoleh bola berukuran kecil. Semua metode ini didasarkan pada penggunaan polimer siap pakai. (Łatka et al., n.d.)

Beberapa faktor pemilihan metode pembuatan nanosfer dan mikrosfer antara lain sifat bahan aktif dan polimer yang digunakan. Sedangkan faktor yang harus diperhatikan saat pemilihan metode pembuatan meliputi ukuran partikel yang diinginkan, stabilitas kimia dari bahan aktif, kinetika pelepasan obat, proses tidak mempengaruhi stabilitas produk akhir, dan produk yang dihasilkan tidak beracun (Jamaluddin, 2012).

Proses pembuatan mikrosfer/nanosfer yang biasa digunakan meliputi proses emulsi-evaporasi, proses emulsi-difusi, proses inversi fasa, dan presipitasi interfasial.

1. Emulsi-evaporasi

Proses pembentukan emulsi secara prinsip melibatkan pencampuran dua fasa, fasa minyak ke dalam fasa air (o/w emulsion) atau fasa air dalam fasa minyak (w/o emulsion) tergantung bahan yang akan diemulsikan. Pada metode emulsi evaporasi konvensional, proses pembentukan emulsi/pencampuran dilakukan menggunakan pengaduk (mixer) dengan kecepatan tinggi (15.000 rpm). Namun demikian, partikel yang dihasilkan masih berukuran lebih dari 1 mm.

2. Emulsi-difusi

Pada proses sonikasi juga diukur perubahan suhu emulsi yang terjadi. Dari pengukuran didapat data bahwa suhu emulsi mula-mula akan meningkat dengan makin lamanya sonikasi, namun kemudian pada selang 5 menit menuju

suhu yang konstan (saturasi) yang sejalan dengan perubahan ukuran partikel (Ramadon & Mun'Im, 2016).

3. Inversi fasa

Inversi fasa yaitu proses dimana polimer dirubah dari fasa cair ke fasa padat melalui mekanisme pengontrolan tertentu. Proses perubahan fasa ini diawali dengan transisi fasa cair pembentukan membran dari satu fasa cair menjadi dua fasa cair (liquid-liquid demixing). Pada tahapan tertentu selama proses demixing, salah satu fasa cair mengalami pembekuan sehingga fasa padatan terbentuk.

Dengan mengendalikan tahap awal perubahan fasa yang didapat menentukan morfologi membran dihasilkan. Proses inversi fasa terjadi dengan penguapan pelarut presipitasi, sehingga penguapan dapat dikendalikan. Prinsip teknik inversi fasa didasarkan proses pembuatan membran mencakup dua fasa yaitu fasa cair dan fasa padat. Pada fasa padat membran memiliki dua lapisan karena dipengaruhi proses penguapan saat pencetakan. Kedua lapisan tersebut adalah lapisan aktif dan lapisan penyangga. Lapisan aktif yang berkontak dengan materi, lapisan ini yang selektif terhadap berbagai materi umpan, sedangkan lapisan penyangga digunakan untuk menyangga lapisan aktif (Aprilia & Assaki, 2020)

4. Presipitasi interfasial

Presipitasi merupakan metode sintesis konvensional yang mampu menghasilkan nanopartikel dalam skala besar, ekonomis dan sederhana. Penggunaan pelarut campuran alkohol/air merupakan pendekatan baru dalam proses presipitasi. Penambahan medium dengan konstanta dielektrik rendah dalam larutan dapat mengubah termodinamika sistem reaksi dan kinetika nukleasi yang akan menghambat aglomerasi dan menghasilkan partikel halus (Ariyandi & Kurniati, 2007)

7.6 Karakteristik Mikrosfer dan Nanosfer

Pembuatan nanosfer harus disertai evaluasi agar sesuai dengan karakteristik dari nanosfer. Beberapa metode evaluasi yang digunakan untuk mengontrol kualitas produk nanosfer yang dihasilkan, antara lain :

1. Ukuran Partikel

Pengamatan ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan Particle Size Analyzer (PSA). Karakteristik diameter partikel nanosfer memiliki ukuran partikel yang beragam, yaitu mulai dari 10 nm - 1000 nm. Karakteristik ini merupakan evaluasi yang penting untuk dilakukan untuk memperkirakan distribusi secara *in vivo* dari sistem nanosfer.

2. Index Polidispersitas

Nilai index polidispersitas menunjukkan tingkat kehomogenan partikel dimana jika nilai berkisar antara 0 sampai dengan 1 maka tingkat homogenitasnya baik. Nilai homogenitas yang baik adalah mendekati nilai 0 dimana semakin mendekati nilai 0 maka semakin homogen ("Formulasi Nanopartikel Ekstrak Temu Lawak Berbasis Kitosan Sebagai Antijerawat," 2019)

3. Efisiensi penjebakan

Efisiensi penjebakan menunjukkan jumlah obat yang terjepap dalam formulasi nanosfer, dilakukan dengan cara sampel disentrifugasi. Setelah disentrifugasi, supernatan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Efisiensi penjerapan meningkat ketika kecepatan emulsifikasi ditingkatkan dan peningkatan waktu evaporasi. Peningkatan waktu evaporasi dapat mengurangi ukuran partikel. Persentase efisiensi penjebakan dihitung dengan rumus berikut :

$$\% \text{ Efisiensi Penjebakan} = \frac{F-T}{F} \times 100 \%$$

Keterangan:

F = Total bahan obat yang terdapat dalam formulasi

T = Jumlah bahan obat yang tidak terjerap

4. Zeta Potensial

Penentuan zeta potensial dilakukan dengan menggunakan alat Zetazier Nano Z dengan cahaya sumber He-Ne laser 633 nm. Nilai potensial zeta umumnya digunakan untuk mengetahui sifat muatan partikel dan kestabilan nanopartikel dengan nilai lebih besar dari +25 mV atau kurang dari -25 mV memiliki stabilitas tinggi (Zulfa & Puspitasari, n.d.). Nilai positif atau negatif yang besar menunjukkan stabilitas fisik yang baik karena adanya tolakan elektrostatis dari partikel individu. Nilai zeta potensial yang kecil dapat mengakibatkan agregasi dan flokulasi partikel karena adanya gaya van der Waals yang bekerja sehingga menghasilkan ketidakstabilan fisik.

5. Morfologi Partikel

Bentuk partikel dari nanosfer dapat mengetahui informasi sifat pelepasan obat dengan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM). Untuk memperoleh partikel yang tersebar merata dan terpisah dalam hasil SEM, maka harus memiliki distribusi atau IP yang baik, serta nilai zeta potensial yang tinggi untuk mencegah terjadinya agregasi.

Sedangkan untuk membuat jenis penghantaran obat dalam bentuk mikrosfer, maka perlu diketahui karakteristik dari mikrosfer, yaitu :

1. Ukuran Partikel

Karakteristik diameter partikel mikrosfer memiliki ukuran partikel yang beragam, yaitu mulai dari 1 – 100 μm . Perbedaan ukuran partikel sangat mempengaruhi laju alir partikel dan penetapan evaluasinya.

2. Komposisi Bahan Penyusun

Pemilihan komposisi penyusun mikrosfer harus tepat karena akan mempengaruhi sifat fisik dan optik dari mikrosfer yang dihasilkan. Yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan komposisi mikrosfer adalah, density, refractive index, sifat hidrofobik dan hidrofolik bahan, bahan pengikat dan autoflorescence.

3. Lapisan Penyalut

Mikrosfer standar harus memenuhi 3 strategi penyalutan dasar, yaitu adsorpsi, kovalen couple, dan afinitas ikatan

4. Penggunaan Khusus

Mikrosfer dalam penggunaan khusus harus mempertimbangkan fluorefor (pewarna tampak) dan super-paramagnetic.

7.7 Contoh Pengaplikasian Mikrosfer dan Nanosfer

Aplikasi mikrosfer, antara lain :

- Mikrosfer poly-D, L-laktida-c o-glikolida-agarosa dapat mengenkapsulasi protein dan menstabilkannya sewaktu pengiriman obat
- Mikrosfer hidrogel multikomponen, responsif lingkungan, disalut dengan lipid dwilapis dapat digunakan untuk meniru granula yang disekresi secara alami untuk pengantaran obat
- Mikrosfer dapat digunakan untuk kemoembolisasi tumor yang pembuluh darah tersumbat sementara agen antikanker dilepaskan dari mikropartikel tersebut
- Mikrosfer dapat digunakan sebagai SPO nasal untuk penyerapan sistemik peptida dan protein
- Mikrosfer poli-D, L-laktide-c o-glikolida dapat digunakan sebagai SPO antigen lepasan-terkendali parenteral atau oral.

Sedangkan aplikasi dari nanosfer, antara lain, dalam aplikasi di bidang biomedis ini, nanopartikel magnetik dapat

digunakan sebagai pengontras dalam teknik diagnosa Magnetic Resonance Imaging (MRI). Penggunaan nanosfer magnetik dalam bidang biomedis terutama untuk in-vivo harus memenuhi persyaratan tertentu, diantaranya tidak bersifat racun (nontoxic), terdispersi stabil dalam larutan, dan memiliki sifat magnetik yang masih dalam jangkauan yang diterima tubuh. Sifat nontoxic dapat diperoleh dengan penggunaan polimer yang biodegradabel dan biokompatibel sebagai pelapis nanosfer magnetic (Hapsari & Kurniati, n.d.).

PUSTAKA

- Aprilia, S., & Assaki, M. (2020). *Karakteristik Membran Selulosa Triasetat Yang Dipreparasi Secara Inversi Fasa Presipitasi Imersi*. 1(1), 5.
- Ariyandi, N., & Kurniati, M. (2007a). *Pembuatan Nanosfer Berbasis Biodegradabel Polilaktat (PlA) Dengan Metode Ultrasonik*. 8(2), 5.
- Ariyandi, N., & Kurniati, M. (2007b). *Pembuatan Nanosfer Berbasis Biodegradabel Polilaktat (PlA) Dengan Metode Ultrasonik*. 8(2), 5.
- Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, Nabilla Cahyani, F., Ardiana, R., Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, Uswatun Khasanah, D., Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, Sukma Dewi, A., Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, Rahayu Adianingsih, O., & Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia. (2021). Pengembangan Dan Optimasi Kapsul Mikrosfer Ekstrak Licorice Sebagai Bentuk Sediaan Oral Extended Release Kanker Payudara. *Pharmaceutical*

- Journal Of Indonesia*, 7(1), 63–70.
<https://doi.org/10.21776/Ub.Pji.2021.007.01.10>
- Formulasi Nanopartikel Ekstrak Temu Lawak Berbasis Kitosan Sebagai Antijerawat. (2019). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 3(2), 153–158.
<https://doi.org/10.37874/Ms.V3i2.79>
- Hapsari, B. W., & Kurniati, M. (N.D.). *Sintesis Nanosfer Berbasis Ferrofluid Dan Poly Lactic Acid Dengan Metode Sonikasi*. 11(2), 6.
- Jamaluddin, N. (2012). *Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih Gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Uin Alauddin Makassar*. 75.
- Łątka, M., Gadomska, A., & Ruśkowski, P. (N.D.). *Otrzymywanie Nanosfer Polilaktydowych Z Izoniazidem*. 12.
- Pertiwi, I., Zaman, N. N., Arifki, H. H., & Silalahi, K. (2018). *Kitosan Sebagai Eksipien Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru*. 16, 12.
- Prasetyo, Y. A., Husni, P., & Mita, S. R. (N.D.). *Long-Circulating Nanopartikel Menggunakan Polimer Plga (Poly- Lactic-Co-Glicolyic Acid) Dan Poloxamer*. 15, 11.
- Primasari, H. (2010). *Karakterisasi Mikrosfer Yang Menggunakan Eksipien Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong Dan Metilselulosa*. 132.
- Ramadan, D., & Mun'im, A. (2016). *Pemanfaatan Nanoteknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru Untuk Produk Bahan Alam*. 14, 10.
- Samprasit, W., Akkaramongkolporn, P., Jaewjira, S., & Opanasopit, P. (2018). Design Of Alpha Mangostin-Loaded Chitosan/Alginate Controlled-Release Nanoparticles Using Genipin As Crosslinker. *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, 46, 312–321.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.029>

- Shaputri, E. D. (2021). *Kajian Pengaruh Polimer Kitosan Dan Penyambung Silang Tripolifosfat Terhadap Karakteristik Nanosfer Dengan Metode Ionotropic Gelation*. 78.
- Ubaydillah, M. I. (2021). *Pengaplikasian Alginat Dalam Sistem Mikrosfer Pada Industri Farmasi: Review*. 8.
- Ulfah, U. A., & Musfiroh, I. (N.D.). *Aplikasi Teknologi Nanopartikel Polimer Eter Selulosa Dalam Sistem Penghantaran Obat: Artikel Review*. 14, 12.
- Zulfa, E., & Puspitasari, A. D. (N.D.). *Kitosan-Natrium Tripolifosfat*. 6.



PARENTERAL DRUG DELIVERY SYSTEM (PDDS)

8.1 Pendahuluan PDDS

Sekarang ini industri farmasi mengalami perkembangan secara cepat, bentuk sediaan obat sangat beragam sesuai dengan kebutuhan yang diinginkan. Terdapat berbagai macam sediaan seperti serbuk, tablet, larutan, suspensi, emulsi, injeksi, implan, infus dan lain-lain. Pemberian obat parenteral terdiri dari injeksi, implan, dan alat infus. Formulasi parenteral dimaksudkan untuk menghantarkan obat langsung ke jaringan tubuh. Sediaan steril ini bermanfaat dalam kasus bioavailabilitas rendah dan dalam situasi darurat. Sediaan parenteral membutuhkan lingkungan aseptik dengan praktik pembuatan yang baik memberikan standar kualitas tertinggi.

Injeksi dapat berupa larutan, dispersi koloid (liposom, niosom, misel polimer, nanopartikel), dan mikropartikel (mikrosphere, mikrokapsul), sedangkan implan berbentuk depot padat atau in situ. Long-acting Injection (LAI) adalah formulasi pelepasan berkelanjutan dengan kinerja berkepanjangan. Motivasi utama di balik pengembangan formulasi depot adalah pemberian obat yang berkelanjutan, pengurangan dosis obat, dan penggunaan obat yang efektif. LAI dibuat dengan cara memberikan pelepasan bahan aktif secara lambat, berkelanjutan, dan konstan selama periode waktu yang diperpanjang atau ditentukan. Sediaan ini sebagai pengganti obat berbahaya atau mencegah efek berbahaya dari obat karena infus intravena. Sistem pengiriman obat jangka panjang digunakan untuk konstan farmakoterapi

sebagai obat pelepasan tunggal selama beberapa hari, minggu, atau bulan.

Berbagai terminologi digunakan untuk menunjukkan efek obat dalam jangka waktu yang lebih lama: *sustained release*, *delayed release*, *prolonged release*, *modified release*, *extended release*, *controlled release*, dan *depot formulation*. Sistem penghantaran obat depot terdiri dari suspensi air dan berminyak diberikan secara parenteral melalui subkutan (SC) atau rute otot (*intramuscular*), yang mengarah ke pembentukan depot di tempat injeksi yang bertindak sebagai reservoir yang mana obat dilepaskan secara konstan pada tingkat yang telah

Pemberian secara parenteral merupakan salah satu rute penghantaran obat yang baik untuk senyawa aktif obat yang memiliki bioavailabilitas yang rendah dan memiliki indeks terapi yang sempit (Gulati dan Gupta, 2011). Pemberian secara parenteral meliputi subkutan, *intramuscular*, intravena, *intraarteri* dan *intradermal*. Perkembangan teknologi juga berpengaruh pada berkembangnya bentuk sediaan parenteral. Pengembangan formulasi sediaan parenteral termasuk pemberian obat koloid melalui rute parenteral seperti nanopartikel, niosom, liposom, polimer misel, dan bentuk *in situ* sistem pemberian obat secara parenteral (Hitesh, 2010).

Sheikh et al (2011) dalam reviewnya menulis adanya potensi dari pengembangan formulasi sediaan parenteral dengan sistem pengiriman obat mukoadhesif seperti hidrogel, nanopartikel untuk berbagai rute pemberian obat parenteral. Sekarang ini pengembangan sistem pemberian obat parenteral seperti sediaan yang dapat terbiodegradasi, obat koloidal seperti liposom, nanopartikel, injeksi depot intramuskular juga menjadi salah satu pilihan dalam penghantaran obat yang terus menerus, tertarget dan terkontrol kepada pasien (Gulati and Gupta, 2011).

8.1.1 Keuntungan Sediaan Parenteral

Bentuk sediaan parenteral memiliki beberapa keuntungan, yaitu:

1. Efeknya yang timbul lebih cepat dan teratur dibandingkan dengan pemberian peroral.
2. Dapat diberikan pada penderita yang tidak kooperatif dan tidak sadar, serta sangat berguna dalam keadaan darurat.
3. Lebih tahan terhadap hidrolisis dan oksidasi.
4. Efek farmakokinetiknya lebih mudah diprediksi
5. Kemungkinan terjadinya permasalahan absorpsi akibat interaksi antara obat dengan makanan

8.1.2 Kerugian Sediaan Parenteral

Selain itu bentuk sediaan ini memiliki kerugian yaitu:

1. Efek toksik mudah terjadi karena kadar obat yang tinggi cepat tercapai dalam darah dan jaringan.
2. Obat yang disuntikkan secara intravena tidak dapat ditarik kembali.
3. Pemeliharaan stabilitas fisik yang sulit.
4. Serta kemungkinan ketidakseragaman dosis saat diberikan terutama untuk sediaan suspensi parenteral.

8.2 Larutan berbahan dasar air

8.2.1 Produk dengan kekentalan yang tinggi

Pelepasan obat yang cepat memiliki koefisien difusi lebih rendah ketika kendaraan memiliki viskositas yang lebih tinggi. Selulosa, natrium karboksil metil selulosa, dan polivinilpirolidin adalah beberapa contohnya agen viskositas.

8.2.2 Pembentukan Kompleks

Untuk membentuk kompleks, obat-obatan seperti metil selulosa dan natrium karboksimetil selulosa dapat

dikombinasikan dengan molekul makro seperti polivinil pirolidin dan metil selulosa.

8.3 Suspensi berbahan dasar air

Ketika diberikan secara intramuskular atau subkutan, suspensi sering memiliki periode kerja yang lebih lama daripada larutan air. Disolusi obat terus menerus dapat dilakukan namun tidak dengan larutan air. Pada versi modifikasi dari persamaan Noyes-Whitney dapat digunakan untuk memprediksi kecepatan dimana obat larut dalam tubuh.

8.4 Larutan Minyak

Pada partisi terluar berupa minyak dan pada bagian dalam berupa air, hal tersebut dapat mengatur pelepasan obat. Keseimbangan antara suatu zat air dan fase minyak, memiliki konstanta khas. Partisi tersebut dapat dihitung dengan persamaan koefisien partisi

8.5 Emulsi

Emulsi biasa digunakan sebagai pembawa obat pada obat topikal. Emulsi parenteral mendapatkan pengembangan yang lebih maju dari emulsi oral. Misalnya, parenteral nutrisi, mereka telah diberikan secara intravena.

8.6 Liposom

Ketika molekul fosfolipid saling terbentuk di lingkungan berair, maka liposom diproduksi. Sekelompok kepala hidrofilik dari amfifilik mempertahankan molekul fosfolipid kemudian berinteraksi dengan fase air sementara melindungi gugus hidrofobik dari lingkungan berair dengan membentuk bola bilayer tertutup.

8.7 Nanopartikel

Dispersi koloid submikron dari suatu partikel obat, dihasilkan menggunakan teknik yang tepat dan distabilkan dengan surfaktan disebut sebagai nanosuspensi. Nanosuspensi adalah formulasi obat yang mengandung partikel obat berukuran nano yang telah terdistribusi dengan halus pada media air. Dalam nanosuspensi, unsur ukurannya selalu kurang dari 1 mikron (rata-rata diantara dua ratus nm dan enam ratus nm). Dapat digunakan untuk penghantaran obat secara parenteral, pulmonary, oral dan topikal.

8.8 Formulasi Depot

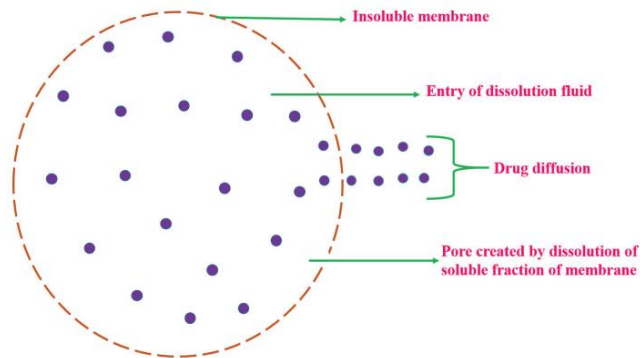
Formulasi depot sediaan parenteral long acting bertujuan untuk memberikan efek halus, konstan, tahan lama, dan berkepanjangan. Formulasi Depot secara luas diklasifikasikan kedalam lima kategori berdasarkan proses yang terlibat dalam pelepasan obat terkontrol.

8.8.1 Dissolution controlled release

Pelepasan disolusi terkontrol dimana partikel obat dalam formulasi mengalami disolusi lambat, yang pada akhirnya mempengaruhi tingkat penyerapan obat. Singkatnya pelepasan obat dari depot terutama dikendalikan dengan memperlambat laju disolusi obat. Sustained release dari formulasi depot terutama dicapai dengan menggunakan garam dengan kelarutan dalam air yang rendah atau kompleks yang tidak larut. Dengan demikian, untuk memperpanjang penyerapan obat dan efek farmakologisnya. Terdapat 2 (dua) cara untuk mengatur pembubarab partikel obat yaitu:

- A. Garam dengan kelarutan yang sangat rendah dan kompleks Kelarutan dan disolusi obat dikontrol menggunakan pembentukan garam standar asam dan basa. Pembentukan garam yang tidak larut adalah cara sederhana untuk memodifikasi senyawa obat untuk mendapatkan sustained

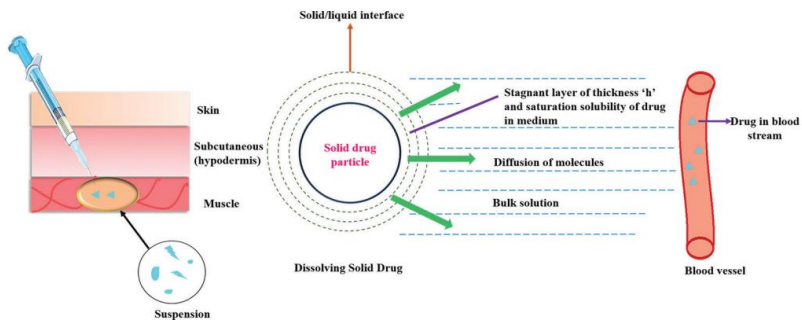
release. Namun, pembentukan garam menyederhanakan farmakokinetika karena obat tetap utuh dalam cairan biologis (misalnya, olanzapine pamoate). Ini adalah suspensi berair, terdiri dari garam tambahan asam pamoat dan olanzapine. Setelah injeksi intramuskular, garam berdisosiasi menjadi olanzapine dan asam pamoat sebagai senyawa molekul terpisah. Pelepasan olanzapine yang berkepanjangan tergantung pada laju disolusi garam yang lambat.



Gambar 1. Mekanisme disolusi formulasi depot terkontrol

B. Suspensi Makrokristal

Prinsip makrokristal menyatakan bahwa kristal makro larut lebih lambat daripada kristal kecil. Karena luas permukaan mikrokristal lebih kecil, maka pelarutan obat bisa dikendalikan (misalnya, suspensi berair testosteron isobutirat).



Gambar 2. Pola pelepasan obat dalam depot yang dikendalikan disolusi mengikuti persamaan Noyes-Whitney

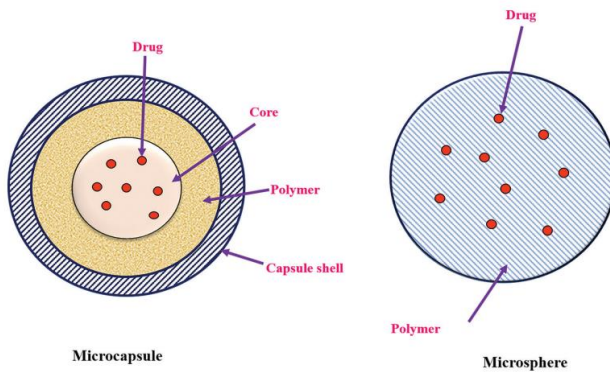
8.8.2 Esterification

Umumnya, prodrug adalah ester yang hidrolisis di dalam tubuh, diubah menjadi obat aktif dan terhubung ekor. Dalam persiapan jenis depot ini, ester merupakan obat yang dapat terurai secara hayati adalah sintesis. Obat yang diesterifikasi membentuk reservoir. Laju absorpsi obat dikendalikan oleh porsi ester obat dari reservoir ke cairan jaringan pada laju dimana ester obat menghidupkan kembali molekul obat aktif. Untuk memperpanjang pelepasan senyawa aktif dengan bagian terbelah prodrug diturunkan dan hidrolisis dikendalikan oleh enzim yang sesuai (esterase) yang membantu pelepasan obat secara lambat (misalnya, paliperidone palmitate). Untuk prodrug paliperidone (9-hidroksi risperidone) dan asam lemak rantai panjang asam palmitat, setelah hidrolisis paliperidone aktif akan diserap ke dalam sirkulasi darah. Ini adalah suspensi nanocrystals berair dan, karena disolusi lambat, pelepasan berkelanjutan tercapai.

8.8.3 Encapsulation

Dalam enkapsulasi, obat dienkapsulasi dalam matriks atau penghalang permeasi, yang terdiri dari makromolekul biodegradable seperti dekstran, gelatin, laktida-glikolida copolimer, gliserida, dan asam lemak rantai panjang yang dikenal

sebagai mikropartikel. Teknologi ini terutama digunakan untuk formulasi depot molekul obat kecil dan protein. Bahan biodegradable dan non-biodegradable digunakan dalam persiapan mikropartikel, yang merupakan mikrosfer polimer yang terdiri dari bahan sintetik dan polimer alami seperti asam polilaktat (PLA), asam poliglikolat (PGA), dan poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), dan copolimernya. Mikrosfer juga disiapkan menggunakan polimer alami seperti kitosan dan selulosa serta protein seperti albumin dan kolagen.



Gambar 3. Skema dari mikrokapsul dan mikrosfer

a) Mikrosfer

Serbuk dapat disuntikkan dengan jarum nomor 18 atau 20 dan harus terdiri dari partikel bulat yang berukuran kurang dari 125 mikron. Terdiri dari partikel padat dan bulat tersuspensi dalam larutan biodegradable yang mengandung partikel obat dalam larutan atau dalam bentuk kristal. Partikel seperti ini telah digunakan untuk memberikan obat anti-kanker dan opioid antagonis. Degradasi / Disolusi matriks mengatur pelepasan obat, yang terbuat dari polimer biokompatibel dan biodegradable seperti PLA dan PLGA. Kerugian Mikrosphere kesulitan menghapus mikrosphere dari site adalah salah satu kelemahan menggunakannya untuk parenteral pelepasan terkontrol. Kadar obat minimal (maks 50 persen). Mikrosphere

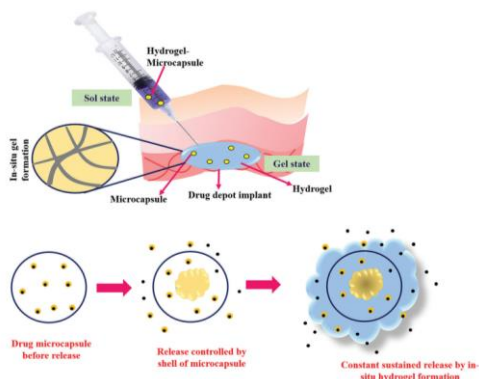
kemungkinan dapat menyebabkan obat mengalami penyusutan. Selama pemrosesan mikrosphere, obat mengalami perubahan bentuk menjadi kristal atau polimorfisme.

b) Mikro kapsul

Obat ditempatkan terpusat di dalam cangkang polimer dengan ketebalan terbatas, dan pelepasan dapat diatur melalui disolusi, difusi. Mikro kapsul berkualitas dengan dinding tebal seringkali memiliki zero order rate untuk pelepasan obat. Mikro kapsul digunakan untuk pelepasan terkontrol seperti steroid, peptida, dan obat antikanker dimana telah efektif diberikan secara parenteral.

8.8.4 In Situ Solidifying Depot

Penghantaran obat implan adalah jenis penting dari formulasi long acting depot, Implan ada dua jenis. Pertama merupakan pembentukan in situ (pembentukan depot in situ), yang terdiri dari pengendapan implan, gel, gel ikatan silang, dan implan mikropartikel. Kedua, implan padat adalah perangkat monolitik silinder yang memiliki dimensi mulai dari milimeter hingga centimeter. Sayatan bedah diperlukan untuk implantasi atau injeksi langsung menggunakan lubang besar jarum baik subkutan atau intramuskular. Pembentukan in situ (pembentukan termal terbalik) implan dari jenis sol-gel; yaitu, larutannya terbentuk sebelum injeksi dan konversi menjadi gel setelah pemberian karena gelasi in situ.



Gambar 4. Pelepasan obat depot implant

8.8.5 Adsorption

Dalam depot adsorpsi, molekul obat berikatan dengan adsorben. Hanya bagian yang bebas atau obat yang tidak terikat dapat diserap. Terjadi pergeseran kesetimbangan ketika obat diserap dan perlahan-lahan dilepaskan dari keadaan terikat. Sebagai contoh, sediaan vaksin, khususnya adjuvant vaksin (disebut juga sebagai adjuvan imunologi), mempotensiasi dan memperluas respons sistem kekebalan terhadap antigen dan menginduksi respons spesifik bila dikombinasikan dengan antigen vaksin tertentu.

PUSTAKA

- Chaudhary, Komal, Mayur M. Patel, dan Priti J. Mehta. 2019. "Long-Acting Injectables: Current Perspectives and Future Promise." *Critical Reviews & Trade; in Therapeutic Drug Carrier Systems* 36 (2). <https://doi.org/10.1615/Critrevtherdrugcarriersyst.2018025649>.
- Mansauda, Karlah, Dan Erladys Melindah Rumondor. 2020. "Review - Pengembangan Kurkumin Dan Andrografolida Untuk Sediaan Parenteral." *Pharmacon* 9 (1): 131-41. <https://doi.org/10.35799/Pha.9.2020.27419>.

Nur, Ice L., Neily Zakiyah, Dan Auliya A. Suwantika. 2018. "Analisis Minimalisasi Biaya Penggunaan Psikotropika Pada Pasien Remaja Dengan Disabilitas Intelektual Di Rumah Sakit

Thakur, Prayash, Dan Santosh Kumar. 2022. "Parenteral Controlled Drug Delivery System," Oktober. <https://doi.org/10.35629/7781-070410411046>.

APLIKASI POLIMER DALAM DRUG DELIVERY SYSTEM

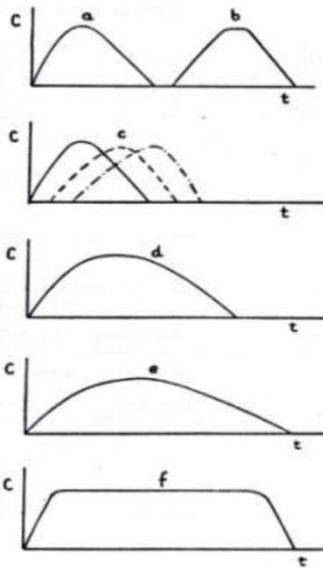
9.1 Definisi Drug Delivery System

Drug delivery system (DDS) merupakan sistem penghantaran obat yang dirancang untuk pelepasan obat secara kontinu dan terkontrol dalam waktu yang panjang pada sirkulasi darah. (Mandavi dkk., 2018). Sistem enkapsulasi obat merupakan salah satu jenis DDS dimana zat aktif dijerat di dalam sistem polimer. Enkapsulasi obat dapat meningkatkan stabilitas bagi fitonutrien yang berada pada kondisi ekstrem misalnya pH yang tidak sesuai dengan kondisi stabilitasnya. (Karimi dkk., 2015). Pemberian obat dengan sistem ini berfokus pada memaksimalkan bioavailabilitas di tempat-tempat tertentu di tubuh dan selama periode waktu tertentu.

Drug delivery sistem adalah metode atau proses pemberian senyawa farmasi untuk mencapai efek terapeutik pada manusia atau hewan. Untuk pengobatan penyakit manusia, rute pengiriman obat hidung dan paru semakin penting. Rute ini memberikan alternatif yang menjanjikan untuk pemberian obat parenteral terutama untuk terapi peptida dan protein. Untuk tujuan ini, beberapa sistem penghantaran obat telah diformulasikan dan sedang diselidiki untuk penghantaran melalui hidung dan paru. Ini termasuk liposom, proliposom, mikrosfer, gel, prodrug, siklodekstrin, antara lain. Partikel nano yang terdiri dari polimer yang dapat terbiodegradasi menunjukkan jaminan dalam memenuhi persyaratan ketat yang diterapkan pada sistem pengiriman ini, seperti kemampuan untuk dipindahkan ke dalam aerosol, stabilitas terhadap gaya yang dihasilkan selama

aerosolisasi, biokompatibilitas, penargetan situs spesifik atau populasi sel di paru-paru, pelepasan obat dengan cara yang telah ditentukan dan degradasi dalam jangka waktu yang dapat diterima.

Pada prinsipnya pengembangan sediaan lepas lambat umumnya digunakan untuk pengobatan yang bersifat kontinuitas (berkelanjutan) dan merupakan suatu pengobatan yang efektif. Sediaan lepas lambat biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit yang pemberiannya dapat beberapa kali dalam sehari. Gambaran umum pelepasan obat dari berbagai bentuk dosis (dosage form) sebagai berikut



Keterangan :

- a. Immediate release
- b. Delayed release
- c. Repeated (gradual) release
- d. Prolonged release
- e. Extended release
- f. Controlled release

Tujuan dari teknik lepas lambat untuk membuat sediaan yang menyenangkan. Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat yaitu

1. Mempertahankan kadar zat aktif dalam plasma, sehingga memungkinkan
 - a. Peningkatan pengobatan untuk penyakit kronis
 - b. Mempertahankan kerja terapi dari zat aktif selama malam hari
 - c. Mencegah terjadinya fluktuasi konsentrasi zat aktif dalam darah
 - d. Pengurangan jumlah total zat aktif yang digunakan selama periode pengobatan, sehingga dapat dapat mengurangi efek toksisitas baik secara sistemik, lokal atau pun gangguan aktifitas pada penggunaan kronik
 - e. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
2. Mengurangi terjadinya resistensi yang terjadi ketika kadar plasma di bawah konsentrasi antibakteriostatik minimum.
3. Meningkatkan kepatuhan penderita sebagai hasil pengurangan dalam jumlah frekuensi pemberian yang diperlukan untuk mempertahankan respon terapi yang diinginkan.
4. Memperbaiki efisiensi pengobatan. Keterbatasan sediaan lepas lambat antara lain
 - a. Tidak semua zat aktif dapat atau wajar diformulasi menjadi sediaan lepas lambat.
 - b. Ukuran sediaan dapat menjadi besar sehingga menimbulkan kesulitan bagi penderita untuk menelannya.
 - c. Harga sediaan lebih mahal dibandingkan sediaan konvensional
 - d. Adanya hambatan-hambatan variabel fisiologis seperti pH saluran cerna, aktivitas enzim dan makanan yang dapat mempengaruhi pengendalian pelepasan obat dan absorpsi zat aktif dari sediaan lepas lambat.

9.2 Mekanisme Pelepasan Obat

9.2.1 Immediate Release

Immediate Release (Pelepasan Segera), cepat mencapai onset dan efek terapi, cepat dieliminasi. Sediaan dengan pelepasan yang diperpanjang adalah bentuk sediaan yang memungkinkan frekuensi pemberiannya dapat dikurangi paling sedikit dua kali dibandingkan terhadap pemberian bentuk sediaan konvensional. Sediaan lepas tunda adalah sediaan yang melepaskan zat aktifnya pada waktu yang tertunda. Sediaan lepas tunda ditunjukkan untuk mendapatkan efek lokal di usus atau untuk melindungi lambung dari efek yang tidak diinginkan.

9.2.2 Modified Release

Teknologi pembuatan sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat (modified-release) dapat diformulasi dalam sistem berikut ini :

1. Sistem monolitik atau matriks
Dengan metode ini obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang inert yaitu semacam polietilen, polivinil asetal atau polimetakrilat. Granul-granul ini lalu dikompresi menjadi tablet setelah itu tablet kompresi ini membentuk matriks atau bentuk plastik yang menahan bentuk tablet selama obat dilepaskan dalam rangka eliminasi dari saluran cerna. Zat aktif akan dilepaskan melalui proses pembilasan dari kerangka plastik inert atau matriks. Pelepasan zat aktif tergantung pada kelarutannya dalam saluran cerna dan tergantung pada penetrasi cairan ke dalam sediaan melalui pori-pori matriks.
2. Sistem terkontrol membran atau reservoir
Dalam sistem ini membran berfungsi sebagai pengontrol kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Agar obat dapat berdifusi keluar maka membran harus bersifat permeable terhadap obat misalnya dengan hidrasi air di saluran gastrointestinal atau obat yang terlarut dalam

komponen membran seperti plasticizer. Tidak seperti sistem matriks hidrofili, polimer membran tidak bersifat mengembang dan tidak mengalami erosi.

3. Sistem pompa osmotik (osmotic pump)

Pelepasan obat dari sistem pompa osmotik dikontrol oleh suatu membran yang mempunyai satu lubang (hole). Obat dimasukkan dalam suatu tablet inti yang bersifat larut air dan dapat melarutkan obat ketika kontak dengan air. Tablet inti disalut dengan suatu membran semipermeabel (dapat dilewati air yang masuk ke dalam tablet inti dan melarutkannya). Ketika tablet inti terlarut maka timbul tekanan hidrostatik dan menekan larutan obat keluar melewati lubang membran.

4. Salut perintang

Teknologi salut perintang ini didasarkan pada sifat penyalut yang digunakan sehingga didapatkan suatu bentuk sediaan dengan kerja zat aktif yang diperlama. Dalam metode ini bahan obat disalut menjadi butir atau granul kecil, kemudian dari beberapa granul itu disalut lagi dengan bahan berlemak tetapi sebagian disalut dan sebagian tidak. Jadi granul yang tidak disalut bahan berlemak dipersiapkan menjadi dosis yang segera melepaskan obatnya begitu dipakai.

Granul yang dihasilkan dapat dimasukkan ke dalam kapsul keras atau diproses menjadi tablet, serbuk atau granul yang dapat disalut dengan metode panci penyalutan biasa atau dengan mikroenkapsulasi. Pelepasan bahan aktif dapat dikontrol berdasarkan sifat dialisis karena penyalut yang digunakan tidak larut dalam air tetapi mempunyai sifat yang permeable sehingga pelepasan zat aktif berlangsung melalui selubung penyalut tipis.

5. Sistem resin penukar ion

Pada sistem ini, bahan obat dibuat kompleks dengan resin. Kemudian kompleks obat dan resin tersebut dapat dibuat tablet, kapsul atau suspensi dalam pembawa air. Obat

dilepaskan dari resin dengan menggantinya dengan ion-ion yang terisi secara cepat, pelepasan obat tergantung pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna.

9.2.2.1 Delayed Release

A. Enteric Coated

Merupakan sediaan tablet yang diinginkan pecah pada pH alkali di usus kecil.

Kelebihan :

- Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah
- Mengurangi frekuensi penggunaan obat
- Mengurangi penggunaan dosis obat
- Mengurangi efek samping obat pada GI
- Meningkatkan efikasi dan bioavailabilitas obat

Kekurangan :

- Membutuhkan waktu yang lama untuk mencapai konsentrasi obat dalam tubuh yang dapat memberikan efek terapi
- Peningkatan bioavailabilitas bervariasi
- Menambah efek metabolisme lintas pertama
- Dose dumping
- Kecenderungan over dosis karena konsentrasi yang terus berkelanjutan
- Dosis kurang fleksibel

B. Colon Spesifik

Colon-Targeted Drug Delivery System (CTDDS) mampu meningkatkan efek terapeutik lokal dalam pengobatan penyakit spesifik usus besar, seperti penyakit Crohn, Ulcerative Colitis (UC), dan Irritable Bowel Syndrome (IBS). Usus besar juga dapat menjadi tempat yang cocok untuk penghantaran sistemik obat yang rentan terhadap pH lambung yang ekstrim, seperti peptida dan protein

terapeutik. Kondisi fisiologis saluran pencernaan dan sifat fisikokimia obat sedang dipertimbangkan untuk mengembangkan strategi dan pendekatan untuk mengatasi tantangan yang muncul. Tinjauan ini akan membahas faktor, tantangan, strategi, dan pendekatan untuk mengembangkan sistem penghantaran obat dengan target usus besar.

Penghantaran obat yang ditargetkan ke usus besar biasanya untuk mencapai satu atau lebih dari empat tujuan, yaitu:

- mengurangi frekuensi pemberian dosis
- menunda pengiriman ke usus besar untuk mencapai konsentrasi lokal yang tinggi dalam pengobatan penyakit usus bagian distal,
- menunda pengiriman ke waktu yang tepat untuk mengobati fase akut penyakit (kronoterapi),
- mengirim ke daerah yang kurang bermusuhan secara metabolik, misalnya untuk memfasilitasi penyerapan asam dan bahan labil secara enzimatik, terutama peptida.

Colon-Targeted Drug Delivery System (CTDDS) bekerja secara lokal dengan tujuan agar obat bekerja secara optimal. Selain itu, dapat mengurangi risiko efek samping sistemik. Dua rute administrasi yang digunakan, yaitu oral dan rektal. Rute oral menjadi pilihan utama dengan mempertimbangkan kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Selain itu, rute ini lebih aman daripada rute rektal, dan proses penyiapannya tidak memerlukan tempat dan peralatan yang steril (Leuva, 2012).

Selain itu, kemajuan dalam nutriologi telah menyarankan usus besar sebagai tempat yang unggul untuk penyerapan nutrisi. Oleh karena itu, sistem pengiriman bertarget usus besar memberikan alat baru untuk inovasi makanan fungsional. (Feng et al., 2020).

Saluran pencernaan manusia sangat kompleks. Dalam pengembangan sistem penghantaran obat kolon tertarget ini, beberapa faktor harus diperhatikan dalam hal ini, yaitu anatomi dan fisiologi kolon, pH kolon, waktu transit kolon, tekanan kolon, enzim dan mikroba kolon, tekanan kolon, volume cairan dalam kolon, zat kekentalan di kolon, dan penyerapan obat kolon. (Amidon et al., 2015; Irianti et al., 2020).

Beberapa desain telah digunakan untuk mengembangkan sistem penghantaran obat bertarget usus besar berdasarkan keadaan ini. Metode awal meliputi sistem yang dikontrol pH, sistem yang dikontrol waktu, dan sistem yang dikontrol mikroflora. Kemudian desain tersebut dikembangkan lebih lanjut menjadi sistem gabungan pH dan mikroflora, sistem kontrol tekanan usus, sistem kontrol tekanan osmotik, dan sistem multi-partikulat. (Philip & Philip, 2010; Anita, et al., 2019).

9.2.2.2 Extended Release

Mengacu pada pelepasan lambat dari obat sehingga konsentrasi plasma dipertahankan pada tingkat terapi untuk jangka waktu tertentu, biasanya 8 dan 12 jam.

A. Sustained release (prolong action)

Merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap sehingga pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat. Secara ideal, produk obat pelepasan terkendali hendaknya melepaskan obat pada suatu laju yang konstan atau laju orde nol.

B. Controlled release (pelepasan terkendali)

Pelepasan terkendali adalah sediaan yang dapat memberikan kendali terhadap pelepasan zat aktif dalam tubuh. Sistem ini berusaha mengendalikan konsentrasi zat aktif dalam jaringan atau sel target.

9.2.2.3 Targeted Release

Targeted Release (Pelepasan Tertarget) merupakan penghantaran obat pada lokasi aksi dan mempertahankan obat tetap berada pada lokasi tersebut. Ada beberapa mekanisme pelepasan obat dari bentuk sediaan lepas terkendali antara lain

1. Mekanisme pelepasan melalui difusi terkendali
Pada sistem ini, pelepasan obat ditentukan oleh difusi obat melintasi membran polimer yang tidak larut. Persamaan yang menyatakan pelepasan obat dari sistem ini diturunkan oleh T. Higuchi.
2. Mekanisme pelepasan melalui disolusi terkendali
Prinsip dasar pelepasan disolusi terkendali adalah proses disolusi yang dapat dikendalikan oleh lapisan difusi.
3. Mekanisme pelepasan melalui disolusi dan difusi terkendali
Pada sistem ini, inti obat disalut dengan bahan polimer yang larut sebagian. Disolusi sebagian polimer menyebabkan difusi obat melalui pori-pori polimer penyalut.
4. Mekanisme pelepasan melalui resin penukar ion
Sistem ini didesain untuk memberikan pelepasan terkendali dari obat-obat yang dapat terion dalam medium pelepasan melalui pembentukan kompleks resin-ion.
5. Mekanisme pelepasan secara osmotik
Pada sistem pelepasan ini, tekanan osmotik sebagai forza yang menghasilkan pelepasan obat yang konstan dari sistem. Pelepasan obat dikendalikan oleh lubang yang dibuat dengan sinar laser pada membran penyalut.

9.3 Aplikasi Polimer dalam Drug Delivery Sistem

9.3.1 Immediate Release

Polimer :

1. PVP

Biasanya disebut juga povidon adalah sebuah polimer sintetik yang struktur dasarnya terdiri dari kelompok 1-vinyl-2 pyrrolidinone. Derajat polimerisasi

ditentukan oleh jumlah n dari unit-unit ulang per makromolekul atau dengan kata lain dapat dikatakan bahwa derajat polimerisasi ditentukan oleh bobot molekulnya. Semakin besar bobot molekulnya, maka viskositasnya akan semakin besar dan nilai K juga semakin besar.

Nilai K menunjukkan viskositas PVP dalam air relatif terhadap air. Pemerian adalah povidon terbentuk sebagai fines; berwarna putih atau putih kekuningan; tidak berbau atau hamper tidak berbau; serbuk yang higroskopik.

2. PEG

Polietilen glikol (PEG) banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk parenteral, topikal, sediaan mata, oral dan rektal. Polietilen glikol adalah zat hidrofilik yang stabil pada dasarnya tidak mengiritasi kulit. Mereka tidak mudah menembus kulit, meskipun polietilen glikol larut dalam air dan mudah dihilangkan dari kulit dengan mencuci lalu menjadikannya berguna sebagai dasar salep. Nilai padat umumnya digunakan dalam salep topikal, dengan konsistensi dasar disesuaikan dengan penambahan kadar polietilen glikol.

3. HPMC

Hidroxy propil methyl cellulose (HPMC) merupakan gelling agent semi sintetik turunan selosa yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3 hingga 11. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang. Selain itu HPMC mengembang terbatas dalam air sehingga merupakan bahan pembentuk hydrogel yang baik. Hydrogel sangat cocok digunakan sebagai sediaan topical dengan fungsi

kelenjar sebaceous berlebih, dimana hal ini merupakan salah satu faktor penyebab jerawat.

4. HPC

Hydroxypropyl cellulose banyak digunakan secara oral dan topikal formulasi farmasi. Dalam produk oral, hidroksipropil selulosa terutama digunakan dalam tableting sebagai pengikat, film-coating dan extended-release-matrix bekas. Konsentrasi hidroksipropil selulosa 2–6% w/w dapat digunakan sebagai pengikat baik dalam proses pembuatan tablet granulasi basah atau kering, kompresi langsung. Sedangkan konsentrasi 15–35% b/b hidroksipropil selulosa dapat digunakan untuk memproduksi tablet dengan pelepasan obat diperpanjang. Tambahan surfaktan anionik juga meningkatkan viskositas hidroksipropil selulosa dan karenanya menurunkan laju pelepasan obat.

Biasanya, 5% w/w larutan hidroksipropil selulosa dapat digunakan untuk lapisan film tablet. Larutan berair yang mengandung hidroksipropil selulosa bersama-sama dengan sejumlah metil selulosa atau larutan etanol telah digunakan. Asam stearat atau asam palmitat dapat ditambahkan larutan etanol hidroksipropil selulosa sebagai plasticizer. Selulosa hidroksipropil tersubstitusi rendah digunakan sebagai penghancur tablet. Hidroksipropil selulosa juga digunakan dalam mikroenkapsulasi proses dan sebagai agen pengental. Dalam formulasi topikal, hidroksipropil selulosa digunakan dalam tambalan transdermal dan sediaan oftalmik.

5. EC

Ethyl cellulose merupakan polimer yang tidak larut dalam air, dapat larut dalam air, dapat larut dalam berbagai pelarut organik, tidak berbau, tidak

berwarna, tidak memiliki rasa dan stabil. Polimer ini bersifat non toksik dan biocompatible. Sehingga dapat digunakan sebagai penyalut untuk menutupi rasa yang tidak enak, menjaga kestabilan zat aktif dan dapat pula digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat. (Febrianti et al, 2013).

9.3.2 Modified Release

1. MC

Metil selulosa adalah selulosa tersubstitusi rantai panjang dimana sekitar 27-32% gugus hidroksilnya berbentuk metil eter. Metil selulosa tersedia dalam berbagai berat molekul yaitu 50-1000. Metil selulosa dengan berat molekul lebih tinggi dalam proporsi 5 hingga 75% b/b digunakan sebagai polimer pelepasan berkelanjutan.

2. HPMC

Hidroxy propil methyl cellulose (HPMC) merupakan gelling agent semi sintetik turunan selulosa yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3 hingga 11. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang. (Rowe et al., 2009). Selain itu HPMC mengembang terbatas dalam air sehingga merupakan bahan pembentuk hydrogel yang baik. Hydrogel sangat cocok digunakan sebagai sediaan topical dengan fungsi kelenjar sebaceous berlebih, dimana hal ini merupakan salah satu faktor penyebab jerawat. (Voigt, 1994).

3. HPC

Hydroxypropyl cellulose banyak digunakan secara oral dan topikal formulasi farmasi. Dalam produk oral, hidroksipropil selulosa terutama digunakan dalam tableting sebagai pengikat, film-coating, dan extended-

release-matrix bekas. Konsentrasi hidroksipropil selulosa 2–6% w/w dapat digunakan sebagai pengikat baik dalam proses pembuatan tablet granulasi basah atau kering, kompresi langsung. Konsentrasi 15–35% b/b hidroksipropil selulosa dapat digunakan untuk memproduksi tablet dengan pelepasan obat diperpanjang. Tingkat pelepasan obat meningkat dengan penurunan viskositas hidroksipropil selulosa. Tambahan surfaktan anionik juga meningkatkan viskositas hidroksipropil selulosa dan karenanya menurunkan laju pelepasan obat.

Campuran hidroksipropil selulosa dan selulosa lainnya polimer telah digunakan untuk meningkatkan karakteristik granulasi basah dan karakteristik tablet, serta untuk mencapai kontrol yang lebih baik dan manipulasi laju pelepasan obat. Sebagai alternatif teknologi untuk granulasi basah, granulasi kering dan langsung kompresi formulasi hidroksipropil selulosa telah dilaporkan menunjukkan tablet yang dapat diterima dan karakteristik aliran untuk aplikasi dalam tablet matriks extended-release. Masalah lingkungan telah membatasi penggunaan etanol dalam lapisan film solusi. Selulosa hidroksipropil tersubstitusi rendah digunakan sebagai penghancur tablet. Hidroksipropil selulosa juga digunakan dalam mikroenkapsulasi proses dan sebagai agen pengental. Dalam formulasi topikal, hidroksipropil selulosa digunakan dalam tambalan transdermal dan sediaan oftalmik.

4. HEC

Hydroxyethyl Cellulose adalah non ionik polimer yang hanya larut di larutan basa dalam temperatur panas maupun dingin, tetapi tidak larut dalam pelarut hidrokarbon.

5. NA CMC

Natrium karboksimetil selulosa (Na- CMC) merupakan senyawa anion bersifat biodegradable, tidak berbau, tidak berwarna dan tidak beracun. Natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC) biasanya berbentuk butiran atau bubuk yang dapat larut dalam air tetapi, tidak dapat larut dalam larutan organik.

9.3.3 Targeted Release

1. Polimer Misel

Misel adalah partikel koloid dengan ukuran dalam kisaran 5-100 nm. Misel terdiri dari amfifil atau bahan aktif permukaan (surfaktan), dimana sebagian besar kepala merupakan kelompok-hidrofilik dan ekor hidrofobik. Pada konsentrasi rendah dalam medium berair, amfifil berupa monomer dalam larutan. Namun ketika konsentrasi meningkat, agregasi dan self-assembly berlangsung sehingga misel terbentuk.

Konsentrasi di mana misel yang terbentuk disebut sebagai konsentrasi misel kritis (CMC). Pembentukan misel dipicu oleh penataan ekor hidrofobik yang mengarah ke keadaan yang menguntungkan entropi. Fungsionalisasi misel sebagai penghantar obat dapat ditingkatkan dengan cara menempelkan ligan pentarget yang secara khusus mengenali dan mengikat reseptor yang diekspresikan pada sel tumor.

Misel juga sangat menarik digunakan dalam pemberian obat yang ditargetkan pada sel-sel kanker karena akumulasi misel polimer pada tumor dapat meningkat karena efek EPR sehingga pendekatan pentargetan pasif dapat berlaku, polimer misel dapat dibuat sensitif terhadap perubahan suhu atau pH, yang berpotensi berguna untuk penghantaran obat yang

ditargetkan pada kanker, karena banyak proses patologis dalam jaringan kanker yang disertai dengan peningkatan suhu atau keasaman, Ligan yang berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk sel kanker juga dapat melekat pada unit hidrofilik dari misel. Pendekatan ini dikenal sebagai penargetan aktif.

2. Polimer kitosan

Kitosan merupakan polimer kationik alam yang dapat dikembangkan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat karena sifat fisikokimia dan biologis yang unik, yaitu mucoadhesive, biocompatible, bio-degradable, tidak toksik, imunogenisitas yang rendah dan kemampuan untuk mengantarkan obat pada target spesifik.

PUSTAKA

- andrie, Agus, And Anis Yohana Chaerunisa. 2022. "Penggunaan Matriks Pada Sistem Pelepasan Extended Release Sediaan Tablet Metformin Hcl: Review: The Use Of Matrix In The Extended-Release System Of Metformin Hcl Tablets." *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian* 7(3): 523–34.
- El Yahya, Idzni Rusydina, And Marline Abdassah. 2019. "Matriks Polimer Yang Digunakan Pada Tablet Sustained Release." *Majalah Farmasetika* 4(3): 79–86.
- Hapsari, Tiara Dimas, And Irma Melyani Puspitasari. 2018. "Potensi Kitosan Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget Pada Organ Paru Hati Ginjal Dan Kolon." *Farmaka* 16(2): 54–63.
- Iswandana, Raditya Et Al. 2022. "Challenge And Development Strategy For Colon-Targeted Drug Delivery System." *Pharmaceutical Sciences And Research* 9(1): 3.
- Kurniawan, Ricky, And Deni Rahmat. 2017. "Mikroenkapsulasi Controlled Release Lansoprazol Dengan Kombinasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Phthalate Dan Natrium Alginat

- Secara Gelasi Ionotropik." *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 14(1): 86–92.
- Olii, Audia Triani, And Aztriana Aztriana. 2015. "Optimasi Bahan Polimer Pembentuk Matriks Tablet Sustained Release Na. Diklofenak." *Jurnal Ilmiah As-Syifaa* 7(1): 52–59.
- Rowe, Raymond C, Paul Sheskey, And Marian Quinn. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Thesis Commons _ Teknologi Penghantaran Obat Terkendali.Pdf*. (T.T.).
- Tiwari, G., Tiwari, R., Bannerjee, S., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., & Sriwastawa, B. (2012). Drug Delivery Systems: An Updated Review. *International Journal Of Pharmaceutical Investigation*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.96920>
- Winarti, Lina. 2015. "Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran, Dan Aplikasinya." *Stomatognatic-Jurnal Kedokteran Gigi* 10(2): 75–81.



VACCINE DRUG DELIVERY SYSTEM

(VDDS)

10.1 Pengertian Vaksin

Vaksinasi adalah cara paling efektif untuk mengendalikan morbiditas dan mortalitas terkait penyakit menular. Vaksin juga dapat diartikan sebagai bentuk persiapan biologis yang meningkatkan kekebalan terhadap penyakit tertentu. Adapula pengertian vaksin yang dijelaskan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 42 Tahun 2013, vaksin adalah antigen berupa mikroorganisme yang sudah mati, masih hidup tapi dilemahkan, masih utuh atau bagiannya, yang telah diolah, berupa toksin mikroorganisme yang telah diolah menjadi toksoid, protein rekombinan yang bila diberikan kepada seseorang akan menimbulkan kekebalan spesifik secara aktif terhadap penyakit infeksi tertentu. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa vaksinasi mencegah lebih dari 2,5 juta kematian anak setiap tahun di seluruh dunia.

Jenis vaksin tradisional yang telah digunakan hingga saat ini secara klinis adalah vaksin yang mengandung mikroorganisme mati atau hidup yang dilemahkan, toksin yang tidak aktif (Toksoid), subunit protein, dan antigen polisakarida atau konjugasi. Sejumlah vaksin inovatif sedang dalam pengembangan potensial untuk meningkatkan imunogenisitas dan stabilitas. seperti vektor rekombinan dan vaksin DNA. Agen-agen ini menyerupai mikroorganisme penyebab penyakit dan merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali agen tersebut sebagai benda asing, menghancurkannya, dan "mengingatnya", sehingga sistem kekebalan dapat lebih mudah melawan mikroorganisme ini pada pertemuan berikutnya.

Vaksin dapat bersifat profilaksis (misalnya untuk mencegah atau memperbaiki dampak akibat infeksi patogen pada masa depan) atau terapeutik (misalnya vaksin terhadap kanker). Vaksin berasal dari kata *variolae vaccinae* (cacar sapi). Istilah ini dibuat oleh Edward Jenner (yang mengembangkan konsep vaksin dan menciptakan vaksin pertama) untuk menyebut penyakit cacar sapi. Ia menggunakan frasa tersebut pada tahun 1798 dalam bukunya *Penyelidikan Variolae vaccinae* yang dikenal sebagai cacar sapi, yang menjelaskan efek perlindungan cacar sapi terhadap cacar. Pada tahun 1881, untuk menghormati Jenner, Louis Pasteur mengusulkan bahwa istilah tersebut harus diperluas agar mencakup inokulasi pelindung, metode baru saat itu yang kemudian dikembangkan. Ilmu yang mempelajari pengembangan dan produksi vaksin disebut vaksinologi

10.2 Live, Attenuated Vaccines (Vaksin Hidup Dilemahkan)

Live, Attenuated Vaccines atau dalam Bahasa Indonesia Vaksin Hidup yang Dilemahkan merupakan vaksin yang dapat digunakan sebagai pencegahan terhadap virus dan bakteri. Vaksin ini mengandung virus atau bakteri yang hidup namun telah dilemahkan, sehingga tidak menyebabkan penyakit serius pada orang sehat dengan sistem kekebalan tubuh yang normal. Karena vaksin hidup yang dilemahkan adalah jenis vaksin yang paling menyerupai infeksi alami, vaksin hidup merupakan guru yang terbaik untuk sistem kekebalan tubuh. Contoh-contoh vaksin hidup yang dilemahkan termasuk vaksin campak, gondong, dan rubela (MMR), vaksin varisela (cacar air), vaksin tifoid (tipes; sudah tidak lazim digunakan), dll. Meskipun sangat efektif, namun risiko efek samping juga lebih tinggi sehingga tidak semua orang dapat menerima vaksin ini. Pasien dengan gangguan kekebalan tubuh — misalnya, mereka yang menjalani kemoterapi — tidak boleh diberikan vaksin ini.

10.3 Inactivated Vaccines (Vaksin Mati)

Inactivated Vaccines (Vaksin mati) dapat juga digunakan sebagai perlindungan dari virus dan bakteri. Vaksin jenis dibuat dengan melumpuhkan, atau mematikan kuman dalam proses pembuatannya. Vaksin polio adalah salah satu contoh vaksin mati. Cara vaksin mati merangsang tubuh untuk memproduksi antibodi sedikit berbeda dengan vaksin hidup. Seringkali, dibutuhkan beberapa dosis untuk mencapai kadar perlindungan yang memadai dan stabil.

10.4 Subunit Vaccines (Vaksin Sub Unit)

Vaksin subunit menggunakan potongan dari tubuh bakteri yang dapat merangsang pembentukan kekebalan paling baik. Karena jenis vaksin subunit hanya mengandung antigen yang penting saja, efek samping lebih jarang terjadi. Komponen pertussis pada Vaksin Tdap merupakan contoh vaksin subunit.

10.5 Toxoid Vaccines (Vaksin Toksoid)

Vaksin Toksoid hanya digunakan sebagai perlindungan terhadap bakteri jenis tertentu yang menghasilkan toksin (racun) dalam tubuh. Pada proses pembuatannya, konsentrasi racun tersebut dilemahkan/diencerkan hingga mencapai kadar yang imunogenik (dapat merangsang imun) namun tidak patogenik (menyebabkan penyakit). Ketika tubuh menerima vaksin jenis toksoid, sistem kekebalan tubuh belajar cara melawan racun alami. Vaksin Tdap mengandung toksoid difteri dan tetanus.

10.6 DNA Vaccines (Vaksin DNA)

Vaksinasi DNA telah muncul sebagai alternatif yang menjanjikan untuk vaksin berbasis protein tradisional untuk induksi respon imun protektif. Vaksin DNA

menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan vaksin tradisional, termasuk peningkatan stabilitas, produksi cepat dan murah, serta fleksibilitas untuk memproduksi vaksin untuk berbagai macam penyakit menular. Namun, imunogenisitas vaksin DNA yang diberikan sebagai DNA plasmid telanjang seringkali lemah karena degradasi DNA oleh nuklease dan pengiriman yang tidak efisien ke sel imun. Oleh karena itu, sistem pengiriman berbasis biomaterial didasarkan pada partikel mikro dan nano yang mengenkapsulasi DNA plasmid. merupakan strategi yang paling menjanjikan untuk pengiriman vaksin DNA. Sistem pengiriman partikel mikro memungkinkan penargetan pasif ke sel penyaji antigen melalui pengecualian ukuran dan dapat memungkinkan presentasi DNA yang berkelanjutan ke sel melalui degradasi dan pelepasan vaksin yang dienkapsulasi. Sebaliknya, enkapsulasi nanopartikel mengarah pada peningkatan internalisasi, efisiensi transfeksi keseluruhan yang lebih besar, dan kemampuan untuk meningkatkan serapan di seluruh permukaan mukosa. Selain itu, pemilihan biomaterial yang tepat dapat menyebabkan peningkatan stimulasi dan aktivasi kekebalan melalui pemicuan reseptor respons imun bawaan dan DNA target ke sel penyaji antigen profesional. Akhirnya, pemilihan bahan dengan sifat yang tepat untuk mencapai pengiriman yang efisien melalui rute administrasi yang kondusif untuk kepatuhan pasien yang tinggi dan mampu menghasilkan kekebalan sistemik dan lokal (yaitu mukosa) dapat mengarah pada respons imun protektif humoral dan seluler yang lebih efektif.

10.7 Liposomal Delivery System

Liposom telah menjadi sistem pembawa penting dalam pengembangan vaksin dan minat untuk vaksin berbasis liposom telah meningkat secara nyata. Keuntungan utama dari liposom pada umumnya, dan sistem pengiriman vaksin berbasis liposom pada khususnya, adalah keserbagunaan dan plastisitasnya.

Komposisi dan persiapan liposom dapat dipilih untuk mencapai fitur yang diinginkan seperti pemilihan lipid, muatan, ukuran, distribusi ukuran, penjebakan dan lokasi antigen atau bahan pembantu. Bergantung pada sifat kimianya, antigen yang larut dalam air (protein, peptida, asam nukleat, karbohidrat, hapten) terperangkap dalam ruang dalam berair liposom, sedangkan senyawa lipofilik (lipopeptida, antigen, bahan pembantu, molekul penghubung) disisipkan ke dalam lipid bilayer dan antigen atau adjuvant dapat melekat pada permukaan liposom baik dengan adsorpsi atau ikatan kimia yang stabil. Koformulasi yang mengandung berbagai jenis antigen atau adjuvant dapat dikombinasikan dengan parameter yang disebutkan untuk menyesuaikan vaksin liposomal untuk aplikasi individu. Sejak itu, liposom dan nanovesikel turunan liposom seperti archaeosomes dan virosom telah menjadi sistem pembawa yang penting dan minat untuk vaksin berbasis liposom telah meningkat secara nyata. Bidang liposom dan vaksin berbasis liposom sangat luas. Oleh karena itu, ulasan ini berkonsentrasi pada laporan terbaru yang menyoroti antigen dan adjuvant yang paling banyak dipelajari dalam contoh vaksin yang relevan, Vaksin adjuvant liposom kationik. Pengenalan senyawa bermuatan positif adalah metode umum yang digunakan untuk mengubah sifat liposom. Liposom kationik sering digunakan sebagai reagen transfeksi sel dan pembantu vaksin. Sebagian besar lipid kationik membentuk liposom bilayer tetapi seringkali diperlukan lipid tambahan.

Kepadatan permukaan muatan positif yang tinggi meningkatkan adsorpsi liposom pada permukaan sel bermuatan negatif. Liposom kationik menembus ke dalam sel melalui mekanisme spesifik dan mengaktifkan jalur seluler yang berbeda tergantung pada jenis sel, sifat lipid kationik, tetapi juga pada jenis formulasi dan ukuran liposom. Keuntungan lain penggunaan liposom sebagai sistem penghantaran obat adalah: kemampuannya menjebak dan melindungi obat dari degradasi; memberikan obat dengan kelarutan yang buruk; meningkatkan

indeks terapeutik obat dengan melindungi dan karenanya mengurangi toksisitas; dan iv) mengubah penargetan/distribusi spesifik obat Contoh di mana atribut liposom yang diuraikan di atas dieksploitasi dalam persetujuan Banyak sifat yang mengarah pada sistem penghantaran obat liposomal yang sukses juga berlaku untuk penghantaran vaksin. Pertama, liposom secara efisien melindungi antigen peptida/protein kecil dari kerusakan enzimatis oleh sel inang. Sifat liposom berlapis ganda memungkinkan komponen hidrofilik ini untuk dienkapsulasi atau diserap ke permukaan liposom sementara bagian lipofilik dari liposom memungkinkan lipid lain atau komponen polimer apolar untuk dimasukkan dalam lapisan ganda membran. Kedua, tergantung pada komposisi, muatan dan ukuran liposom, liposom dapat memiliki

farmakokinetik yang berbeda dan diformulasikan untuk mendapatkan retensi dan presentasi antigen vaksin yang optimal. Ketiga, karena sifat partikulatnya, liposom dengan rajin diambil oleh antigen -presenting cells (APCs) Kemampuan ini mungkin mewakili karakteristik paling penting dari liposom untuk digunakan sebagai sistem penghantaran vaksin.

10.8 Virosomes Delivery System

Virosomes adalah membran kompleks semi-sintetis yang didapatkan dari partikel virus bebas asam nukleat. Mereka telah meregenerasi selubung virus kosong dimana nukleokapsid virus dipertukarkan (saling bertukar tempat) oleh senyawa yang dibutuhkan (sel target) (Almeida, 1975). Atau dapat dikatakan jika virosome ini merupakan amplop virus yang dimodifikasi. Virosome ini dapat berupa obat, protein, karbohidrat, antigen, atau gen yang dapat dimasukkan baik ke dalam jaringan akuional orvirosomes (Felnerovaet al.,2004; Lundet al.,2010). Cara kerja virosomes adalah dengan mempertahankan sifat aktivitas fusogenik sehingga nanti ia dapat mengirimkan senyawa (antigen dan agen) ke organ, jaringan, dan sel yang ditargetkan. Selain itu,

sifat pengikatan reseptor dari glikoprotein selubung virus tetap dipertahankan agar dapat membantu system penghantaran obat. Dalam proses penghantaran obat, virosome juga berperan dalam melindungi senyawa yang telah dimasukkan (senyawa aktif obat) dari degradasi proteolitik dan pH yang rendah dalam endosome agar senyawa yang diinginkan dapat mencapai sel target. Virosom banyak dimanfaatkan sebagai vaksin dan adjuvant karena sifatnya yang biokompatibel, dapat terurai secara hayati, tidak beracun, dan non- auto immunogenic.

Jika diklasifikasikan menurut selubung virusnya, berikut jenis-jenis dari virosome yang telah dikembangkan :

- a. Influenza Virosomes (Zurbriggen, 2003)
- b. Sendai Virosomes (Uchida,1979; Kaneda,2002)
- c. HBV Virosomes
- d. HIV Virosomes
- e. NDV Virosomes

Table 1: Different types of virosomes

S. No.	Virosomes	Parent virus	Family	Viral glycoprotein
1.	Influenza Virosomes	Influenza	Orthomyxoviridae	HA, NA
2.	Sendai Virosomes	Sendai or HVJ	Paramyxoviridae	HN, F
3.	HBV Virosomes	HBV	Orthohepadnaviridae	S, M, L
4.	HIV Virosomes	HIV	Retroviridae	gp120, gp41, p17
5.	NDV Virosomes	NDV	Paramyxoviridae	HN, F

10.9 Emulsion Delievery System

Emulsion Delievery System sering digunakan untuk mengenkapsulasi komponen bioaktif lipofilik dalam Industri Farmasi (Porter, Trevaskis, & Charman, 2007). Sebelum membahas lebih jauh mengenai system penghantaran emulsi, terdapat beberapa definisi

emulsi diantaranya menurut Farmakope (1995) emulsi adalah sediaan yang mengandung bahan obat cair atau larutan obat, terdispersi dalam cairan pembawa, distabilkan dengan zat pengemulsi atau surfaktan yang cocok. Sedangkan menurut

Formularium (1978) emulsi adalah sediaan berupa campuran terdiri dari dua fase cairan dalam sistem disfersi fase cairan yang satu terdispersi sangat halus dan merata dalam fase cairan lainnya, umumnya dimantapkan oleh zat pengemulsi.

Sistem emulsi memiliki kelebihan melihat dalam tiga fase. Fase terdalam biasanya berair, fase tengah adalah pelarut organik dan fase luar adalah encer. Jadi ada dua fase terdispersi membentuk emulsi dengan tahap kontinu. (Patnaik 1995). Sitem emulsi yang digunakan yaitu emulsi padat merupakan salah satu sistem koloid dimana fase cair terdispersi dalam fase padat. Pada pembentukan emulsi, sistem polimer/surfaktan campuran yang berintensif di antar muka yang berbeda. (Sharipova AA 2017).

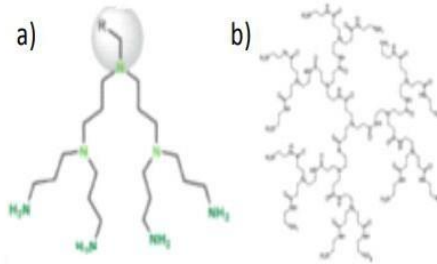
10.10 Polimeric Nanoparticle Delivery System

Nanopartikel (NP) adalah partikel koloid padat dengan diameter berkisar antara 1-1000 nm. Mereka terdiri dari bahan makromolekul dan dapat digunakan secara terapeutik sebagai bahan pembantu dalam vaksin atau sebagai pembawa obat. Polimer adalah bahan yang paling umum untuk membangun pembawa obat berbasis nanopartikel. Polimer yang digunakan untuk membentuk nanopartikel dapat berupa polimer sintetik dan alami. Mikropartikel polimer atau nanopartikel telah diterapkan untuk mengantarkan gen terutama dalam desain vaksin (misalnya, vaksin DNA).

10.11 Dendrimer-Based Delivery System

Kata dendrimer berasal dari bahasa Yunani dendros (pohon) dengan molekul yang menyerupai munculnya cabang pada pohon (Meise et al. 2009). Dendrimer terbentuk dari satu inti, kulit dalam dan kulit luar. Dendrimer termasuk salah satu bidang makromolekul dengan makrostruktur monodisperse dengan banyak cabang. Awal tahun 1980 Donald Tomalia dan tim menyebut dendrimer untuk produk makromolekul mereka yang

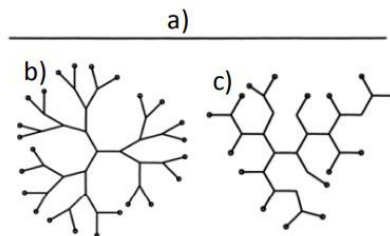
dinamai dendron dalam Greek (Barbara Klajnert et al. 2001). Pada waktu bersamaan group Newkome juga memperkenalkan makromolekul yang disebut dengan arborol dalam bahasa Latin. Pada tahun 1978 Vogtle dan group sudah menghasilkan makromolekul cascade yang memperlihatkan struktur cabang



Gambar 1. a) Cascade molekul
b) Polyaminoamine

seperti pohon seperti pada Gambar 1.

Dendrimer dikenal juga sebagai polimer baru dimana bentuk struktur dan aplikasinya berbeda dengan polimer konvensional. Secara struktur Peter E. Froehling 2001 menggambarkan perbedaan antara polimer linier, hyperbranch dan dendrimer seperti ditampilkan pada Gambar 2.

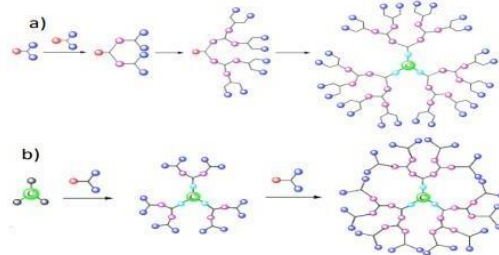


Gambar 2. a) Polimer Linier b) Dendrimer c)
Polimer Hyperbranch

Secara umum ada dua pendekatan metoda sintesis dendrimer yang dikenal dengan convergent dan divergent dendrimer seperti pada Gambar 3. Sintesis dendrimer secara convergent dimulai dengan reaksi kovalen antara satu monomer dengan monomer yang sama. Kemudian dilakukan reaksi yang sama berulang untuk membentuk lapisan- lapisan yang

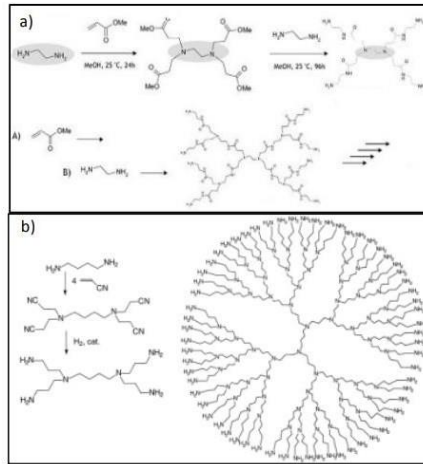
merupakan kulit dalam dan kulit luar. Setelah kulit terbentuk secara homogen maka dengan sendirinya terbentuk inti. Sebaliknya sintesis secara divergent dimulai dengan pembentukan inti yang multifungsi, kemudian dengan reaksi Michael direaksikan dengan monomer dendritic yang merupakan group fungsional yang aktif. Setiap langkah sintesis dilakukan dengan sempurna untuk menghindari terbentuknya cabang pendek. Ketidaktepatan (tingkat kemurnian rendah) menimbulkan dampak kepada fungsi dan bentuk yang tidak simetri.

Beberapa jenis dendrimer sudah diproduksi dan diaplikasikan diantaranya dendrimer PolyAmidoamine (PAMAM), dendrimer PolyPropylene Imine (PPI), dendrimer PolyAmidoamine-Organosilicon (PAO) seperti pada Gambar 4. Dendrimer PAO terdiri dari PAMAM sebagai interior yang bersifat hidrophilik dan organosilikon sebagai eksterior yang bersifat hidrophobik. Pada Gambar 4 memperlihatkan sintesis dendrimer PAMAM secara divergent (You Lianf Zhao et al. 2002; Nunzio Denora et al. 2013). Dilain pihak dendrimer PPI disintesis secara convergent (Froehling et al. 2001). Pembentukan PAMAM dimulai



Gambar 3. Sintesis dendrimer a) *convergent*
b) *divergent*

dengan ammonia atau ethyleneamine sebagai inisiator inti dengan berat molekul lebih 930,000 g/mol lalu diteruskan pembentukan kulit sebanyak 107 generasi. Saat ini PAMAM sudah diproduksi secara komersial. PPI dibentuk dari poli-alkil amin yang terdiri dari empat tris-propilen amin. Secara komersial PPI tersedia dalam 5 generasi.



Gambar 4. a) Sintesis dendrimer PAMAM secara divergent
 b) Sintesis dendrimer PPI secara convergent

10.12 DNA Vaccines

Vaksin DNA yang disebut juga sebagai vaksin genetik memiliki prinsip dengan memicu respon kekebalan tubuh dengan menggunakan antigen rekombinan, yang terkode dalam plasmid DNA (Flingai et al, 2013). Plasmid tersebut mengandung sekuens DNA yang mengkode antigen tertentu sesuai dengan respon imun yang diinginkan. Vaksin ini diberikan pada jaringan tertentu dimana di jaringan tersebut akan menjadi tempat produksi antigen yang dimaksud (WHO, 2016).

Vaksin DNA tersusun atas plasmid yang mengkode antigen tertentu beserta promotor eukariotik yang dapat menstimulasi terjadinya ekspresi gen (Li et al, 2012). Contoh promotor yang digunakan adalah promotor CMV dari cytomegalovirus. Elemen penting yang diperlukan dalam plasmid antara lain :

- origin replication bakteri yang diperlukan untuk replikasi plasmid
- gen resisten antibiotik untuk menseleksi plasmid selama kultur
- promotor untuk ekspresi pada sel host, sekuen yang diinginkan, dan sekuen penstabilisasi pada transkrip mRNA.

Kerangka plasmid juga mengandung sekuens yang dapat menstimulasi sistem imun yang terdiri dari motif sitosin trifosfat

deoksinukleotida (C) yang disambungkan dengan guanin trifosfat deoksinukleotida (G) oleh fosfodiester (p) yang kemudian disebut sebagai motif CpG. Sekuen ini dapat memicu respon imun non spesifik dengan berfungsi sebagai adjuvant pada imunisasi DNA (Moreno, 2004).

Vaksin DNA memiliki prinsip kerja yang meniru infeksi virus secara natural yaitu dengan ekspresi DNA asing yang masuk secara *in vivo* dan menghasilkan protein antigen. Antigen tersebut yang akan diproses dan dipresentasikan pada sistem imun. Perbedaan vaksin DNA dengan infeksi virus adalah antigennya yang tidak hidup, tidak bereplikasi, dan tidak menular. Sel-sel yang berperan penting dalam inisiasi respon imun pada vaksin DNA adalah sel somatik (misalnya sel otot (myosit) atau keratinosit) dan antigen-presenting cell (APC) seperti sel dendritik dan makrofag (Flingai et al, 2013).

PUSTAKA

- Ahmed, K., Li, Y., McClements, D. J., & Xiao, H. (2012). Nanoemulsion- and emulsion- based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties. *Food Chemistry*, 132(2), 799–807.
- Butarbutar, Mariana. E. T. (2019). Sistem Penghantaran Obat Baru Nanopartikel Hibrid Lipid-Polimer. *Majalah Farmasetika*, 4(1), 11-15.
- Lu, W., Kelly, A. L., & Miao, S. (2016). Emulsion-based encapsulation and delivery systems for polyphenols. *Trends in Food Science & Technology*, 47, 1–9.
- Ordonio, M.B., Zaki, R.M., Elkordy, A.A. (2022). Dendrimers-Based Drug Delivery System: A Novel Approach in Addressing Parkinson's Disease. *Future Pharmacol*, 2, 415–430
- Rahmi, Dwinna. (2013). Dendrimer : Sintesis dan Potensi Aplikasi. *Jurnal Kimia Kemasan*, 35(2), 137-144.
- Raikos, V., & Ranawana, V. (2016). Designing emulsion droplets of foods and beverages to enhance delivery of lipophilic bioactive components - a review of recent advances. *International Journal of Food Science & Technology*, 52(1), 68– 80