TEKNOLOGI PENGHANTARAN OBAT TERKENDALI

Buku Teknologi Penghantaran Obat Terkendali merupakan buku yang disusun sebagai salah satu buku ajar untuk pegangan mahasiswa farmasi dan pembaca lainnya dalam memahami teori-teori, konsep-konsep dan praktik formulasi dan teknologi penghantaran obat terkendali atau modifikasi, khususnya pada sediaan farmasi. Berbagai macam jenis sediaan teknologi penghantaran obat terkendali yang dijelaskan dalam buku ini termasuk juga sistem penghantarannya.

Penghantaran obat terkendali sedang berkembang saat ini dari teknologi penghantaran obat untuk mendapatkan sistem penghantaran yang lebih efektif dan kerja yang lebih baik dengan modifikasi sediaan-sediaan farmasi. Buku ini berisi penjelasan yang mencakup pendahuluan sistem penghantaran obat, sistem pelepasan obat bentuk sediaan padat, bentuk sediaan dan sistem penghantaran tablet mengapung, tablet mukoadhesif, tablet cepat hancur, tablet bukal dan tablet sublingual, bentuk sediaan dan sistem penghantaran implan, bentuk sediaan dan sistem penghantaran transdermal, bentuk sediaan dan sistem penghantaran intranasal, bentuk sediaan dan sistem penghantaran nanopartikel, serta bentuk sediaan dan sistem penghantaran tertarget.

Tiap bab disusun berdasarkan tahapan-tahapan umum disertai dengan tabel dan gambar yang diperlukan untuk memperjelas uraian. Sehingga uraian di dalam buku ini dapat menjadi dasar dalam pengembangan teknologi penghantaran obat terkendali, khususnya dalam sediaan farmasi untuk menjadi rujukan dan memudahkan mahasiswa serta pembaca lainnya untuk memahami tentang Teknologi Penghantaran Obat Terkendali.

TEKNOLOGI PENGHANTARAN OBAT TERKENDALI

apt. Noval, S.Farm, M.Farm.
apt. Siti Malahayati, S.Farm, M.Farm.

apt. Noval, S.Farm, M.Farm.
apt. Siti Malahayati, S.Farm, M.Farm.

TEKNOLOGI PENGHANTARAN OBAT TERKENDALI

TEKNOLOGI PENGHANTARAN OBAT TERKENDALI

apt. Noval, S.Farm, M.Farm.
apt. Siti Malahayati, S.Farm, M.Farm.

pena persada

PENERBIT CV. PENA PERSADA

**TEKNOLOGI PENGHANTARAN
OBAT TERKENDALI**

Penulis:

apt. Noval, S.Farm, M.Farm.
apt. Siti Malahayati, S.Farm, M.Farm.

ISBN: 978-623-315-498-7

Desain Cover:

Retnani Nur Brilliant

Layout:

Hasnah Aulia

Penerbit CV. Pena Persada

Redaksi:

Jl. Gerilya No. 292 Purwokerto Selatan, Kab. Banyumas
Jawa Tengah

Email: penerbit.penapersada@gmail.com

Website: penapersada.com Phone: (0281) 7771388

Anggota IKAPI

All right reserved

Cetakan pertama: 2021

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang
memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa
izin penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah subhanallahu wa ta'ala atas segala limpahannya, rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis berupa Buku Teknologi Penghantaran Obat Terkendali. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad shallallahu 'alaihi wasallam beserta seluruh keluarga dan para sahabat serta seluruh pengikutnya hingga akhir zaman.

Penulis juga mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua yang selama ini menjadi panutan penulis dan selalu memberikan motivasi dan doa hingga menyelesaikan buku ini. Serta kepada penerbit Pena Persada.

Buku Teknologi Penghantaran Obat Terkendali ditulis untuk memberikan dasar-dasar pengetahuan, berupa teori-teori, prinsip-prinsip dan aplikasi pembuatan sediaan yang terkendali atau modifikasi dari tahap awal hingga akhir. Buku ini menjadi dasar dalam rangka pengembangan keilmuan dan penelitian di bidang teknologi sediaan farmasi, khususnya teknologi penghantaran obat yang makin tahun makin maju. Buku ini ditujukan kepada mahasiswa, teman sejawat maupun pembaca lainnya yang ingin mengambil manfaat dari buku ini.

Tentu jika mencari kekurangan dari buku ini penulis menjamin akan ditemui banyak kesalahan dan kekurangan, sehingga penulis berharap adanya masukan dan kritik yang membangun demi perbaikan di masa yang akan datang.

Banjarmasin, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
BAB I PENDAHULUAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT	1
A. Pengertian Sistem Penghantaran Obat	1
B. Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)	1
C. Sistem Penghantaran Obat yang Ideal.....	4
D. Sistem Penghantaran Obat Terkontrol	5
E. Metode Pelepasan Obat Terkontrol	7
F. Karakteristik Pelepasan Obat Terkontrol	9
BAB II SISTEM PELEPASAN OBAT	
BENTUK SEDIAAN TABLET	10
A. Bentuk Sediaan Obat	10
B. Kelebihan dan Kekurangan Bentuk Sediaan Padat	10
C. Mekanisme Transportasi	11
D. Rancangan Produk	12
E. Faktor yang Mempengaruhi Sistem Penghantaran Obat.....	13
F. Komposisi Tablet	13
BAB III BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN TABLET MENGAPUNG (<i>Floating Tablet</i>)	15
A. Pendahuluan	15
B. Fisiologi Dasar Saluran Cerna	16
C. Kelebihan dan Kekurangan Floating Tablet	17
D. Mekanisme Floating Tablet	18
E. Faktor – faktor yang Mempengaruhi Waktu Floating Tablet.	19
F. Klasifikasi Mekanisme Floating Tablet.....	19
G. Metode Pembuatan Floating Tablet	23
H. Parameter Evaluasi Floating Tablet	26

BAB IV BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN TABLET MUKOADHESIF (<i>Muchoadhesive Tablet</i>)	29
A. Pendahuluan.....	29
B. Profile Membran Mukosa	30
C. Keuntungan dan Kekurangan Muchoadhesive Tablet.....	31
D. Profile Oral Mukosa	32
E. Teori Mukoadhesi.....	34
F. Mekanisme Kerja Muchoadhesive Tablet.....	35
G. Faktor – faktor yang Mempengaruhi Muchoadhesive Tablet.....	37
H. Polimer Muchoadhesive Tablet	38
I. Metode Pembuatan Muchoadhesive Tablet.....	41
J. Parameter Evaluasi Muchoadhesive Tablet	44
BAB V BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN TABLET CEPAT HANCUR (<i>Fast Disintegrating Tablet</i>).....	47
A. Pendahuluan.....	47
B. Keuntungan dan Kerugian Fast Disintegrating Tablet.....	48
C. Kriteria Fast Disintegrating Tablet	49
D. Mekanisme Fast Disintegrating Tablet	49
E. Tantangan Fast Disintegrating Tablet	50
F. Formulasi Fast Disintegrating Tablet.....	51
G. Metode Teknologi Pembuatan Fast Disintegrating Tablet.....	52
H. Parameter Evaluasi Fast Disintegrating Tablet.....	58
BAB VI BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN TABLET BUKAL	62
(<i>Buccal Tablet</i>)	62
A. Pendahuluan.....	62
B. Profil Mukosa Rongga Mulut.....	63
C. Keuntungan dan Kekurangan Buccal Tablet	66
D. Mekanisme Mukoadhesi.....	66
E. Komponen Dasar Buccal Tablet.....	67

F. Karakteristik Buccal Tablet.....	70
G. Persyaratan Buccal Tablet.....	70
H. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Absorpsi Pada Rongga Mulut.....	72
I. Parameter Evaluasi Buccal Tablet	73
BAB VII BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN TABLET SUBLINGUAL (<i>Sublingual Tablet</i>)	76
A. Pendahuluan	76
B. Profil Sublingual	77
C. Keuntungan dan Kerugian Tablet Sublingual.....	78
D. Kesesuaian Obat untuk Penghantaran Sublingual Tablet	78
E. Mekanisme Penghantaran Sublingual Tablet	79
F. Formulasi Sublingual Tablet	80
G. Metode Pembuatan Sublingual Tablet	83
H. Parameter Evaluasi Sublingual Tablet.....	84
BAB VIII BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN IMPLAN.....	88
A. Pendahuluan	88
B. Keuntungan dan Kerugian Sediaan Implan	88
C. Tipe Sistem Implan.....	89
D. Mekanisme Kerja Implan	90
BAB IX BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN SEDIAAN TRANSDERMAL.....	97
BAB X BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN INTRANASAL	113
A. Pendahuluan	113
B. Keuntungan dan Kekurangan Intranasal Drug Delivery System (Bernstein JM et al., 1997).....	113
C. Jenis-jenis Sediaan Intranasal.....	114
D. Mekanisme Absorpsi Obat Intranasal	115

E. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan obat dihidung	116
F. Pertimbangan dalam Mendesain Produk Intranasal	118
G. Teknologi Modifikasi Sistem Penghantaran Intranasal	122
BAB XI SISTEM PENGHANTAR NANOPARTIKEL	126
A. Pendahuluan.....	126
B. Keuntungan dan Kekurangan Nanopartikel	126
C. Jenis-Jenis Nanopartikel.....	127
D. Nanopartikel sebagai Sistem Penghantaran Tertarget	133
BAB XII BENTUK SEDIAAN DAN SISTEM PENGHANTARAN TERTARGET	138
A. Pendahuluan.....	138
B. Jenis Sistem PenghantaranTertarget	138
C. Pembawa Sistem Penghantaran Tertarget.....	139
D. Pembawa Penghantaran Tertarget Aktif	143
E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Sistem Penghantaran Obat Tertarget	145
DAFTAR PUSTAKA.....	148
TENTANG PENULIS	160

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pertimbangan Penting untuk Bentuk Sediaan	
Intranasal	120

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)</i>	2
Gambar 2. Perbandingan Pelepasan Sediaan Lepas Terkendali dan Sediaan Konvensional.....	6
Gambar 3. Profil disolusi tablet famotidin fi-fvii.....	
Gambar 4. Mekanisme <i>Floating Systems</i>	19
Gambar 5. Mekanisme Pengapungan Melalui Pembebasan CO ₂	20
Gambar 6. Mekanisme Kerja Mukoadhesif	36
Gambar 7. Teori Dehidrasi Mukoadhesi.....	36
Gambar 8. Mekanisme Disintegrasi.....	50
Gambar 9. Anatomi Mukosa Mulut.....	64
Gambar 10. Mekanisme Penghantaran <i>Sublingual Tablet</i>	80
Gambar 11. Biodegradable Implant.....	89
Gambar 12. <i>Non Biodegradable Implant</i>	90
Gambar 13. Permeasi Membran.....	91
Gambar 14. Difusi Matriks	91
Gambar 15. Matriks Membran tipe Hibrida.....	92
Gambar 16. Sistem Penghantaran Obat dengan Hidrasi Teraktivasi.....	93
Gambar 17. Aktivasi Tekanan Osmotik dalam Sistem Penghantaran Obat.....	93
Gambar 18. Obat yang Teraktivasi Akibat Tekanan Udara	94
Gambar 19. Penghantaran Obat dengan Sistem Hidrolisi.....	94
Gambar 20. Penghantaran Bioerosi	95
Gambar 21. Sistem Penghantaran Bioresponsive	96
Gambar 22. Interaksi Enhancer Kimia, Obat dan Kulit	101
Gambar 23. Sistem Penghantaran Iontoforesis	102
Gambar 24. Sistem Penghantaran Elektrofotesis.....	103
Gambar 25. Sistem Penghantaran Magnetoforesis	104
Gambar 26. Sistem Penghantaran Sonoforesis.....	105
Gambar 27. Sistem Penghantaran Fotomekanik	106
Gambar 28. Jenis <i>Microneedle</i>	108
Gambar 29. Mekanisme Pembukaan <i>Tight Junction</i> Melalui Translokasi Protein Clandin-4 (Cldn-4) Oleh Nanopartikel Kitosan.....	127

Gambar 30. Ilustrasi Kompleksasi Nanopartikel Metode Ionik Gelasi. Sistem Satu Biopolimer Mempersyaratkan Penggunaan Polimer Dengan Muatan Berlawanan Dengan Obat, Dan Penggunaan Pengait Silang Multiion Sebagai Penstabil (A) Dan Sistem Dua Biopolimer Mempersyaratkan Penggunaan Dua Polimer Yang Memiliki Gugus Dengan Muatan Berlawanan Sehingga Membentuk Matriks Yang Menjerap Molekul Obat.	129
Gambar 31. Ligan Pentarget Melekat.....	141
Gambar 32. a) Skematik Misel dan b) Misel yang terkonjugasi dengan ligan.....	142

BAB I

PENDAHULUAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT

A. Pengertian Sistem Penghantaran Obat

Sistem Penghantaran Obat (SPO) atau Drug Delivery System pada dasarnya adalah istilah yang menggambarkan bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat target aksinya (Doddy, 2014). Sistem Penghantaran obat telah dikembangkan untuk tujuan meningkatkan kerja obat dengan cara antara lain, peningkatan farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi), perubahan farmakodinamika (mekanisme kerja, respon farmakologi, mempertahankan kerja dan penargetan obat).

Tujuan utama dalam sistem penghantaran obat adalah melepaskan bahan aktif sampai ke sistem peredaran darah dan ke tempat kerja obat sehingga menghasilkan efek farmakologi yang optimal (Liu, 2008) (Villar, et al, 2012). Dalam sistem penghantaran obat di dalam tubuh, salah satu faktor yang penting adalah bentuk sediaan. Penggunaan suatu bentuk sediaan bertujuan mengoptimalkan penyampaian obat sehingga dapat mencapai efek terapi dalam lingkungan in vivo dimana pelepasan obat berlangsung (Lukman, 2011).

Sistem penghantaran obat yang baik memerlukan pertimbangan terkait dengan cara pemberian, indikasi, sifat fisika kimia bahan aktif dan sistem sediaan yang akan dikembangkan (Kumar, 2002).

B. *Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)*

1. *Pengertian Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)*

Biopharmaceutical Classification System (BCS) atau sistem klasifikasi biofarmasetika adalah suatu model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Sistem ini dibuat untuk

pemberian obat secara oral. Untuk melewati studi bioekivalen secara *in vivo*, suatu obat harus memenuhi persyaratan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi (Bethlehem, 2011).

Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas. Sistem dispersi padat dan sistem penghantaran obat mukoadhesif merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna (Sutriyo dkk., 2005).

Sumber: (Amidon GL, et al, 1995)

Gambar 1. *Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)*

2. Tujuan dan Konsep *Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)* (Reddy dkk., 2011)
 - a. Untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat dan proses peninjauan dengan merekomendasikan strategi untuk mengidentifikasi uji bioekivalensi.

- b. Untuk merekomendasikan kelas pelepasan cepat dari bentuk sediaan padat oral yang secara bioekivalensi dapat dinilai berdasarkan uji disolusi in vitro.
- c. Untuk merekomendasikan suatu metode untuk klasifikasi yang sesuai dengan disolusi bentuk sediaan dengan karakteristik kelarutan dan permeabilitas produk obat.

3. Klasifikasi *Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)*

- a. Kelas I (Permeabilitas tinggi, Kelarutan tinggi)

Misalnya Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, Propranolol. Obat kelas I menunjukkan penyerapan yang tinggi dan disolusi yang tinggi. Senyawa ini umumnya sangat baik diserap. Senyawa Kelas I diformulasikan sebagai produk dengan pelepasan segera, laju disolusi umumnya melebihi pengosongan lambung. Oleh karena itu, hampir 100% penyerapan dapat diharapkan jika setidaknya 85% dari produk larut dalam 30 menit dalam pengujian disolusi in vitro dalam berbagai nilai pH, oleh karena itu data bioekivalensi in vivo tidak diperlukan untuk menjamin perbandingan produk (Wagh dkk., 2010).

- b. Kelas II (Permeabilitas tinggi, Kelarutan rendah)

Misalnya Fenitoin, Danazol, Ketokonazol, asam mefenamat, Nifedipine. Obat kelas II memiliki daya serap yang tinggi tetapi laju disolusi rendah. Dalam disolusi obat secara in vivo maka tingkat penyerapan terbatas kecuali dalam jumlah dosis yang sangat tinggi. Penyerapan obat untuk kelas II biasanya lebih lambat daripada kelas I dan terjadi selama jangka waktu yang lama. Korelasi in vitro-in vivo (IVIVC) biasanya diterima untuk obat kelas I dan kelas II. Bioavailabilitas produk ini dibatasi oleh tingkat pelarutnya. Oleh karena itu, korelasi antara bioavailabilitas in vivo dan in vitro dalam solvasi dapat diamati (Reddy dkk., 2011).

c. Kelas III (Permeabilitas rendah, Kelarutan tinggi)

Misalnya Simetidin, Acyclovir, Neomycin B, Captopril. Permeabilitas obat berpengaruh pada tingkat penyerapan obat, namun obat ini mempunyai laju disolusi sangat cepat. Obat ini menunjukkan variasi yang tinggi dalam tingkat penyerapan obat. Karena pelarutan yang cepat, variasi ini disebabkan perubahan permeabilitas membran fisiologi dan bukan faktor bentuk sediaan tersebut. Jika formulasi tidak mengubah permeabilitas atau waktu durasi pencernaan, maka kriteria kelas I dapat diterapkan (Reddy dkk., 2011).

d. Kelas IV (Permeabilitas rendah, Kelarutan rendah)

Misalnya taxol, hydroclorthiazide, furosemid. Senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang buruk. Biasanya mereka tidak diserap dengan baik dalam mukosa usus. Senyawa ini tidak hanya sulit untuk terdisolusi tetapi sekali didisolusi, sering menunjukkan permeabilitas yang terbatas di mukosa GI. Obat ini cenderung sangat sulit untuk diformulasikan (Wagh dkk., 2010).

C. Sistem Penghantaran Obat yang Ideal

1. Sasaran Target Tepat

Dalam sistem penghantaran obat yang ideal harus sesuai sasaran target yang tepat sehingga obat tersebut dapat memberikan efek terapi yang optimal.

2. Onset Pendek

Onset adalah berapa lama waktu yang dibutuhkan agar obat dapat memberikan efek terapi. Dalam sistem penghantaran obat yang ideal harus memberikan onset yang pendek, sehingga tidak memerlukan waktu lama dari obat masuk sampai memberikan efek terapi.

3. Durasi Panjang

Dalam sistem penghantaran obat yang ideal harus memberikan durasi yang panjang, sehingga obat yang sudah masuk dan memberikan efek terapi dapat mempertahankan efek tersebut lebih lama didalam tubuh.

D. Sistem Penghantaran Obat Terkontrol

Kadar obat dalam darah dapat diprediksi dari model pelepasan obat dari bentuk sediaannya yang sudah diformulasi sedemikian rupa. Pada hakikatnya pelepasan obat hanya mempersiapkan obat dalam bentuk terlarut di tempat pemberian yang siap untuk melalui proses absorpsi. Hal ini disebabkan karena pada pemberian oral banyak sekali faktor yang mempengaruhinya seperti, adanya makanan, minuman, enzim dan asam lambung. Tujuan pelepasan obat terkontrol untuk mengatur waktu, jumlah, dan kecepatan pelepasan obat sehingga menurunkan frekuensi pemberian dosis obat, menjaga stabilitas selama penghantaran, meningkatkan availabilitas obat pada jaringan target, dan mengurangi efek samping obat.

Pelepasan obat dapat diatur dengan menentukan matriks bahan polimer yang sesuai dengan sediaan yang dikehendaki. Polimer yang digunakan harus memiliki sifat seperti, pH sensitif, termo sensitif, dan enzim triggered. Dari peran polimer tersebut dapat mengontrol pelepasan yang dihasilkan obat sesuai target. Sebagai contoh ada beberapa model pelepasan obat dalam suatu sediaan seperti di bawah ini:

1. ***Delayed released* atau lepas tunda** adalah sediaan yang menunda pelepasan obat sampai sediaan telah melewati lambung. Dengan memodifikasi pelepasan menggunakan lepas tunda dapat mengontrol jaringan atau organ tertentu obat yang akan dilepaskan sehingga degradasi obat selama rute pemberian dapat dihindari.
2. ***Sustained release* atau lepas lambat** adalah sediaan yang dibuat sedemikian rupa sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu. Pengontrolan dilakukan agar pelepasan obat secara perlahan dan dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis berulang sehingga toksisitas dapat dihindari dan meningkatkan kenyamanan pasien pada saat penggunaan.
3. ***Extended release dosage form*** adalah sediaan yang dirancang segera mencapai level obat terapi dan

mempertahankannya selama 8-12 jam setelah pemberian. Obat dikeluarkan dari polimer secara perlahan untuk mempertahankan konsentrasinya di dalam kadar darah.

4. **Controlled release** adalah sediaan yang dirancang untuk melepas obat pada orde nol dengan konstan dan mempertahankannya selama 24 jam atau lebih sebagai respons terhadap waktu atau rangsangan (pH, suhu, enzim dan osmosis). Sistem pelepasan terkontrol yang ideal melepaskan obat pada tingkat yang ditentukan dan kadarnya dapat diprediksi secara matematis, baik secara sistematis atau lokal setiap periode waktu tertentu. Sistem ini biasanya mengandung dua atau tiga dosis setara dengan dosis obat konvensional.

Gambar 2. Perbandingan Pelepasan Sediaan Lepas Terkendali dan Sediaan Konvensional

Konsentrasi plasma menunjukkan karakteristik “puncak dan lembah” yang berbeda antara terapi sediaan obat lepas terkendali dan sediaan obat konvensional, nampak bahwa sediaan obat lepas terkendali memberikan kemudahan kepada pasien dengan memberikan dosis atau dosis tambahan tanpa perlu administrasi ulang. Sistem pelepasan terkendali sebagaimana obat dilepaskan setelah masa jeda yaitu setelah beberapa waktu akibat dari sensitivitas dari sistem terhadap kondisi fisiologis jaringan atau organ target. Pelepasan yang

tertunda dari sistem ini dicapai dengan menerapkan lapisan khusus di permukaan granul, tablet, atau kapsul, seperti pelapis enterik, atau dengan sistem penghalang seperti penggunaan kapsul gelatin keras dan lunak. Tujuannya adalah untuk mengurangi efek samping terkait dengan keberadaan obat dalam lambung atau untuk melindungi obat dari degradasi lingkungan GI.

Pada sistem pelepasan yang diperlambat (*sustained release*), obat dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya selama periode waktu yang diperpanjang biasanya 8-12 jam. Pelepasan ini mengikuti orde nol yang artinya jumlah obat yang lepas adalah konstan, sehingga fluktuasi kadar plasma dan toksisitas dapat dihindari.

E. Metode Pelepasan Obat Terkontrol

1. Disolusi terkontrol

Sistem dengan pelepasan disolusi terkontrol dapat diperoleh dengan memasukkan obat ke dalam bahan polimer tidak larut dan menyalut partikel atau granul obat dengan polimer dengan ketebalan berbeda, sehingga memperlambat kecepatan disolusi dan difusi obat di dalam medium saluran cerna. Sediaannya dapat berupa enkapsulasi obat dengan matriks polimer. Tahap disolusi yang menentukan adalah melewati lapisan difusi. Kecepatan pelepasan obat (dm/dt) adalah:

$$dm/dt = ADS/h$$

dimana (S) adalah kelarutan obat, (A) adalah luas permukaan yang kontak dengan medium, (h) adalah tebal lapisan difusi, dan (D) adalah koefisien difusi.

Bentuk sediaan dengan disolusi terkontrol umumnya dibuat dengan cara penyalutan berbagai bentuk sediaan

antara yang berfungsi sebagai penyangga zat aktif seperti tablet, granul, serbuk, mikrogranul, dan lain-lain. Kebanyakan sediaan dibuat dalam berbagai fraksi zat aktif bersalut, sehingga zat aktif dapat dilepaskan dalam rentang waktu yang teratur dan pasti.

2. Difusi terkontrol

Sistem dengan pelepasan difusi terkontrol dibuat dengan enkapsulasi partikel obat dalam membran polimer atau dengan mendispersikan obat ke 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:

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

Dimana (A) adalah luas permukaan, (D) adalah koefisien difusi, (ΔC) adalah perbedaan konsentrasi, (K) adalah koefisien partisi antara inti obat dan membran, serta (L) adalah panjang difusi.

3. Sistem osmotik terkontrol

Sistem osmotik terkontrol penghantaran obat dari sistem dikontrol oleh pelarut yang berpenetrasi melewati membran semipermeabel, kemudian keluar membawa obat melalui lubang 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:

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

Dimana (A) adalah luas membran semipermeabel, (k) permeabilitas membran, dan (h) adalah tebal membran.

4. Resin penukar ion

Sistem penghantaran obat menggunakan resin penukar ion secara teoritis imun terhadap kondisi pH

saluran cerna, karena lingkungan ionik diperlukan untuk menempatkan obat dalam resin. Pada sistem ini, granul resin yang mengandung obat dicampur dengan polimer seperti PEG 4000 untuk menahan kecepatan pengembangan di dalam air, kemudian disebut dengan polimer permeabel terhadap air seperti, etilselulosa yang berfungsi sebagai barier yang menentukan kecepatan untuk mengontrol pelepasan obat.

F. Karakteristik Pelepasan Obat Terkontrol

1. Pelepasan obat dari waktu, jalur dan atau lokasi dipilih untuk mencapai terapi
2. Memberikan kenyamanan yang tidak dapat diberikan oleh sediaan obat konvensional
3. Melibatkan berbagai disiplin ilmu untuk tujuan menghantarkan obat secara optimal ke target dan implikasinya menghasilkan terapi yang optimal
4. Menghasilkan durasi yang lebih lama dan tepat sasaran
5. Upaya agar obat langsung menuju target tanpa efek samping atau minimal efek samping