



SEDIAAN

SUSTAINED RELEASE

Ingenida Hadning

ORAL CONTROLLED RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS (OCRDDS) : RECENT TRENDS & FUTURE CHALLENGES

○ PRESENT

ONCE-A-DAY : A WAY OF LIFE

- Greater consumer awareness
- Demand for a Quality life

○ FUTURE

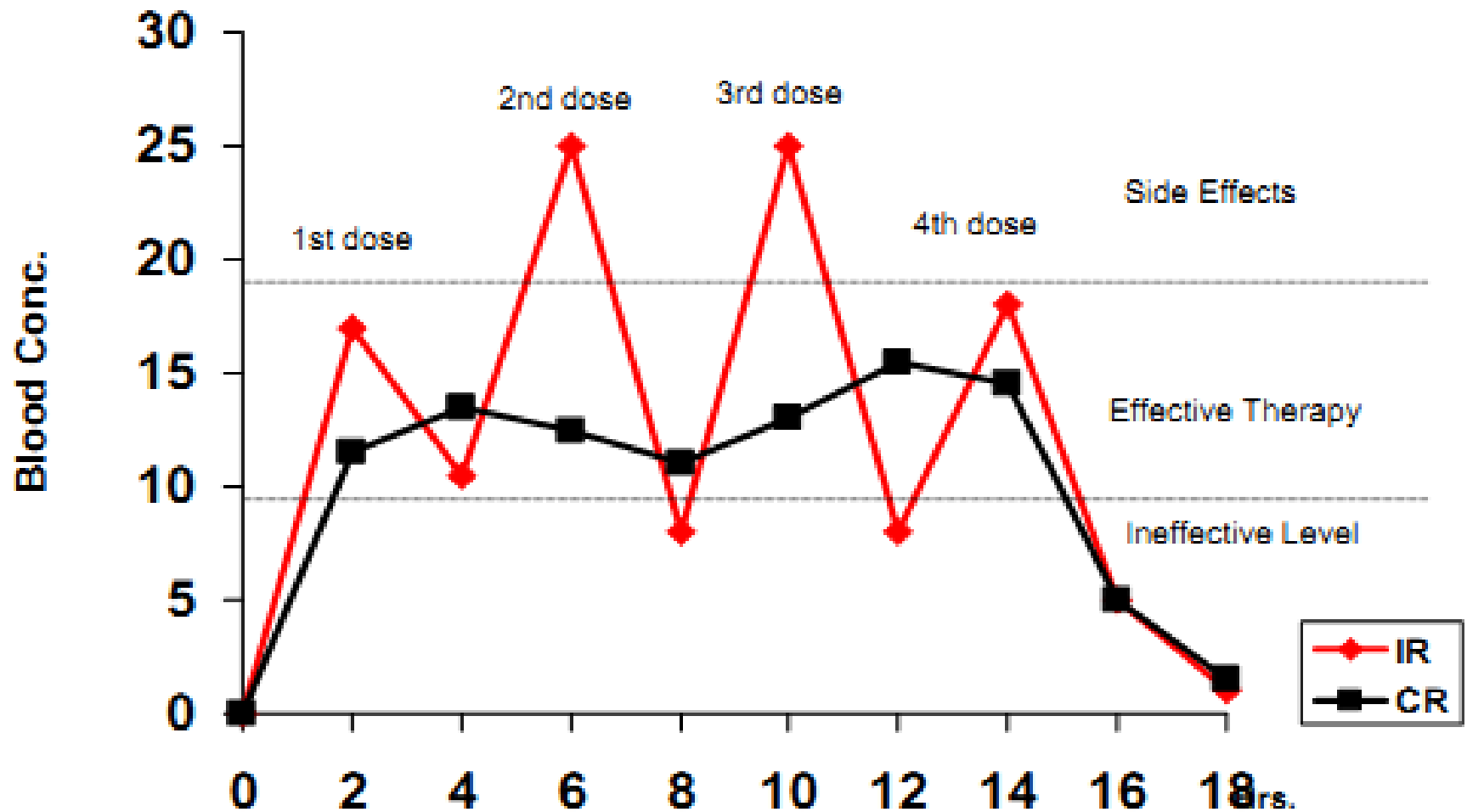
ONCE-A-DAY + Value Addition

- Safety profile improvement
- Better therapeutic efficacy
- Better tolerability



BLOOD PROFILES

Controlled Release vs. Immediate Release



MODIFICATION RELEASE (MR)

- Bentuk sediaan obat yang memberikan karakteristik rilis berupa waktu dan / atau lokasi yang dipilih untuk mendapatkan tujuan terapeutik atau kenyamanan (definisi USP)

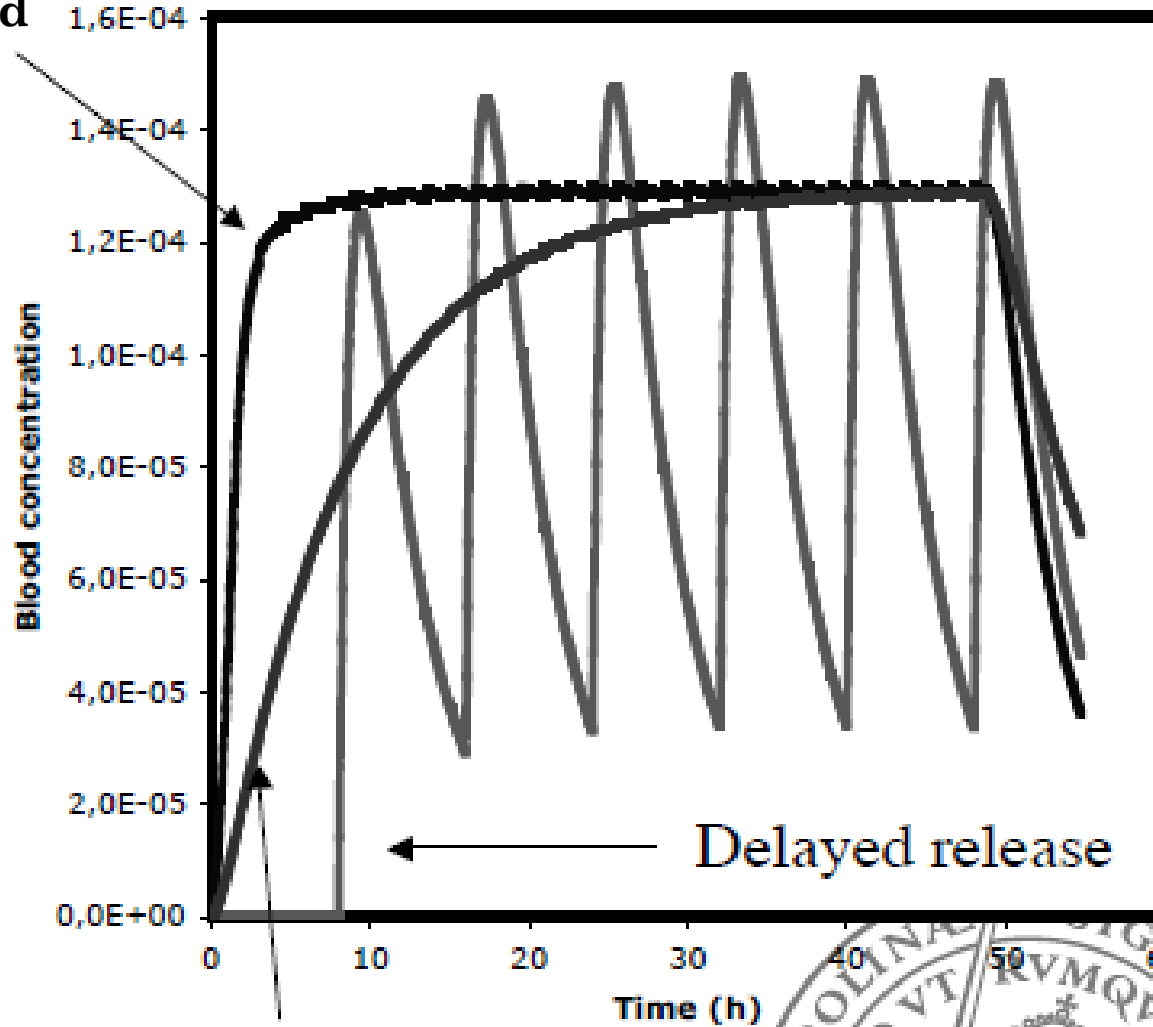


DIFFERENT TYPES OF MODIFIED RELEASE

- Situasi Ideal: sustained release / controlled release
 - Memanipulasi durasi obat dalam darah dengan memastikan konsentrasi obat konstan pada situs adsorpsi :
 - Satu porsi obat menyediakan dosis bolus
 - Bagian lain dari itu memberikan dosis pemeliharaan konstan
- Prolonged release : tidak ada dosis bolus
- Delayed release : pelepasan obat setelah penundaan misalnya melalui penggunaan tablet salut enterik



Sustained release



Prolonged release

Delayed release



PRINSIP “RELEASE”

- Immediate release → Zat aktif dirilis pada lambung: onset cepat
- Extended release → rilis ini lebih lambat yang akan meningkatkan durasi
- Delayed release → rilis ini ditargetkan untuk bagian tertentu dari saluran pencernaan biasanya intestinal



WHY USE MODIFIED RELEASE FORMULATIONS ?

- Meningkatkan profil farmakokinetik :
 - Menjaga konsentrasi darah dalam rentang terapeutik
 - Menghindari konsentrasi darah tinggi
 - Kronobiologi (ritme biologi)
 - Mengurangi jumlah total obat yang diberikan
- Meningkatkan kepatuhan pasien
- Melindungi zat aktif dari lingkungan asam di lambung
- Melindungi lambung dari substansi aktif



ROUTES OF DELIVERY FOR MR FORMULATIONS

- Injections and implants
- Topical plasters
- Vaginal rings etc
- Oral formulations: the main route of delivery → **tablet.**



TABLET LEPAS LAMBAT

Definisi :

- Sistem lepas lambat adalah setiap modifikasi obat atau sediaan obat yang memperpanjang aktivitas terapeutik dari obat.
- Tablet lepas lambat adalah sediaan tablet yang dirancang untuk memberikan aktivitas terapeutik diperlama dengan cara pelepasan obat secara terus-menerus selama periode tertentu dalam sekali pemberian.



KEUNTUNGAN

- Frekuensi pemberian obat untuk mendapatkan efek tertentu berkurang
- Efek terapeutik yang diperoleh lebih lama
- Lebih disukai dibanding sediaan konvensional karena lebih efisien
- Efek merugikan dari obat dapat ditekan karena berkurangnya frekuensi pemberian obat (tidak ada fluktuasi kadar obat dalam darah)



KERUGIAN

- Biaya produksi lebih tinggi sehingga harga obat lebih mahal
- Efektivitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna
- Kemungkinan terjadinya keracunan obat lebih besar dibandingkan sediaan konvensional. Hal ini disebabkan karena absorpsi obat yang diperlama kadang-kadang diikuti dengan eliminasi obat diperlambat.
- Jika sediaan gagal memberikan pelepasan diperlambat, maka konsentrasi toksik dari obat dapat terlampaui
- Ukuran tablet kemungkinan lebih besar. Hal ini menyulitkan terutama untuk pasien yang tidak dapat menelan obat



ASPEK YANG HARUS DIKAJI DALAM PEMBUATAN TABLET LEPAS LAMBAT

- **Aspek farmakodinamik**

Tujuan utama pengembangan sediaan lepas lambat adalah untuk mempertahankan konsentrasi zat aktif dalam darah pada konsentrasi efektif.



○ **Aspek biofarmasi**

- Lokasi utama di mana obat diabsorpsi,
- Kecepatan absorpsi,
- Waktu paruh eliminasi obat,
- Apakah absorpsi non-linier dikarenakan penenuhan absorpsi obat, first pass effects, atau yang lain
- Apakah eliminasi yang tidak linier disebabkan penenuhan metabolisme,
- Inaktivasi atau metabolisme obat dalam tubuh



SIFAT FISIKOKIMIA SEDIAAN

○ Dosis

Produk yang digunakan peroral dengan dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk dijadikan sediaan lepas lambat karena pada dosis yang besar akan dihasilkan volume sediaan yang terlalu besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.



○ **Kelarutan**

Obat dengan kelarutan dalam air yang terlalu rendah atau terlalu tinggi tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat adalah 0,1 mg/ml.



- **Koefisien partisi**

Obat yang mudah larut dalam air memungkinkan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sasaran.



○ **Stabilitas obat**

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi di sepanjang saluran cerna (enzim, variasi pH, flora usus) tidak dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat.



SIFAT BIOLOGIS SEDIAAN

○ Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25/jam dengan asumsi waktu transit gastrointestinal 10-12 jam.



- **Volume distribusi**

Obat dengan volume distribusi yang benar-benar tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk dibuat sediaan lepas lambat.



- **Metabolisme**

Sistem lepas lambat yang dimetabolisme selama kecepatan metabolisme merupakan golongan yang tidak sesuai untuk sediaan lepas lambat.



○ Durasi

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis yang besar tidak cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat sedang obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat. Bahan aktif berwaktu paruh biologis relatif pendek, misalnya 1 jam, mungkin sulit diformulasi menjadi sediaan lepas lambat karena ukurannya juga menjadi terlalu besar.



○ Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapi yang kecil memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah, sehingga tidak sesuai untuk sediaan lepas lambat karena berisiko tinggi terjadinya efek toksik. Oleh karena itu, sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.



BEBERAPA OBAT YANG TIDAK SESUAI DIBERIKAN UNTUK SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Obat	Karakteristik
Riboflavin, garam-garam fero	Tidak efektif diabsorpsi di usus bagian bawah
Penisilin G, furosemid	Diabsorpsi dan diekskresi cepat, $t_{1/2}$ pendek (<1 jam)
Diazepam, fenitoin	$t_{1/2}$ panjang (>12 jam)
Sulfonamid	Dosis besar
Fenobarbital, digitoksin	Aksi kumulatif & ES yg tak diinginkan, indeks terapeutik rendah
Griseofulvin	Tidak jelas keuntungan dengan sistem lepas lambat



MEKANISME LEPAS LAMBAT

- Pelepasan obat yang diperlukan harus mengikuti pelepasan orde 0, yaitu kecepatan pelepasan obat tidak dipengaruhi oleh konsentrasi obat.
- Untuk memperoleh orde 0, dilakukan modifikasi sediaan dan beberapa mekanisme pelepasan



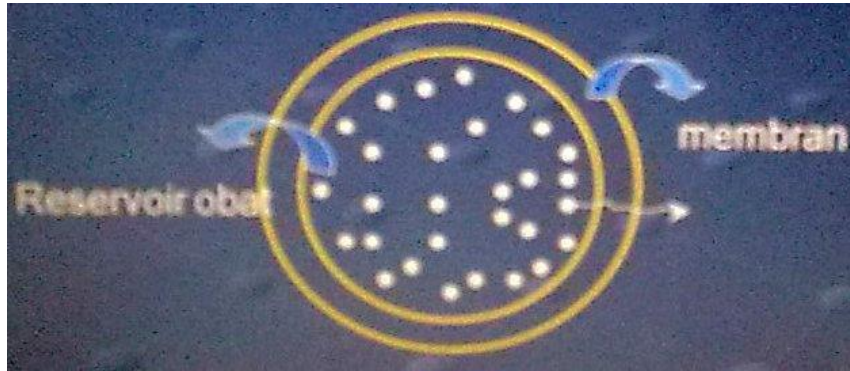
MEKANISME PELEPASAN SEDIAAN LEPAS LAMBAT

○ Difusi

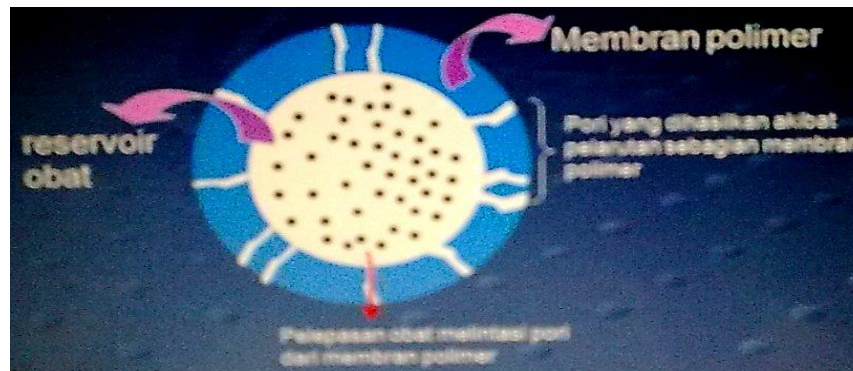
Beberapa produk tablet lepas lambat bekerja dengan mekanisme difusi yang merupakan proses perpindahan molekul dari larutan dengan konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah.

Jika polimer tidak larut air, maka kelarutan obat dalam membran merupakan faktor penting yang mendorong terjadinya difusi melintas membran. Sedangkan jika membran merupakan polimer larut air, sebagian polimer akan terlarut membentuk saluran-saluran yang merupakan panjang lintasan difusi yang bersifat konstan.





Gambar 1. Pelepasan obat melalui kontrol difusi melintas membran polimer tidak larut air

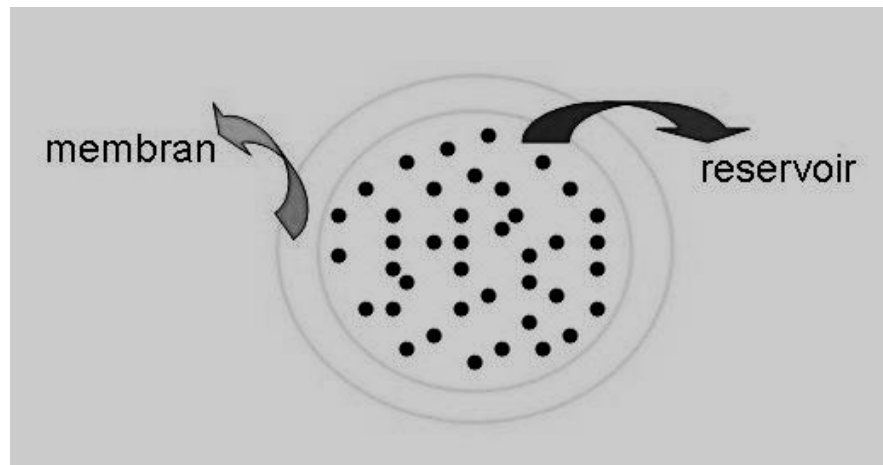


Gambar 2. Pelepasan obat melalui kontrol difusi melintas membran polimer larut air



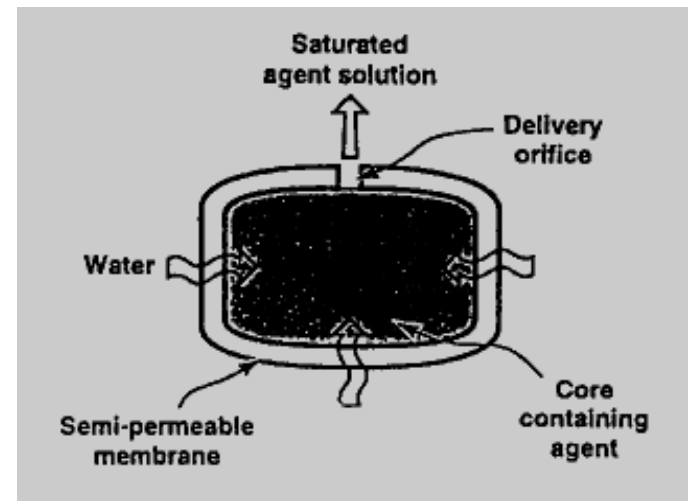
○ Disolusi

Obat disalut dalam bahan polimerik dan kecepatan disolusi polimer menentukan kecepatan pelepasan obat. Kontrol disolusi dari pelepasan obat ialah melalui ketebalan barrier membran salut dan kecepatan disolusi.



○ Osmosis

Penempatan membran semipermeabel di sekeliling tablet, partikel atau larutan obat, yang menyebabkan terbentuknya perbedaan tekanan osmotik antara bagian dalam dan bagian luar tablet sehingga memompa larutan obat keluar dari tablet melalui celah kecil dan memberikan sifat pelepasan obat yang diperlama.



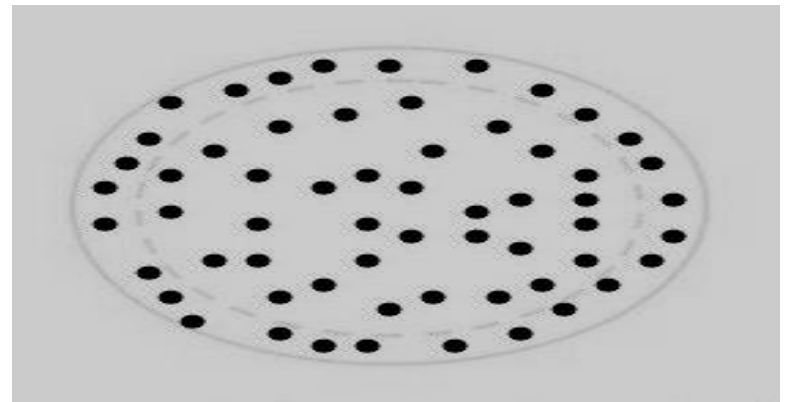
Faktor penentu mekanisme ini adalah kemampuan larutan obat menarik air melalui membran semipermeabel dengan cara osmosis. Karena larutan obat terkandung dalam sistem yang cukup rigid, larutan obat tersebut dapat dipompa keluar dari tablet atau partikel pada tetapan kecepatan yang terkendali. Jika lubang yang diciptakan pada permukaan salut kecil maka aktivitas obat dapat dipertahankan selama waktu tertentu.



○ Swelling

Ketika suatu polimer kontak dengan air, maka terjadi penyerapan air yang menyebabkan polimer dapat mengembang, sehingga obat yang terdispersi di dalam polimer akan berdifusi keluar. Akibatnya, pelepasan obat bergantung pada dua proses kecepatan yang simultan yaitu antara proses berdifusinya air ke dalam polimer dan peregangan rantai polimer.





○ Proses Erosi

Pada sistem ini, polimer pada matriks akan mengalami erosi atau pengikisan karena terbentuk ikatan labil akibat reaksi yang terjadi secara hidrolisis maupun enzimatis. Seiring dengan terkikisnya polimer, maka obat akan dilepaskan ke dalam medium di sekitarnya.



Recent Trends : Matrix Tablet – Release Mechanism

ER Tablet



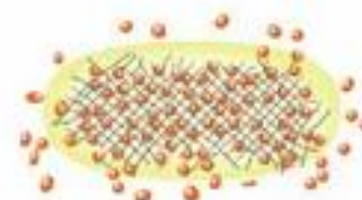
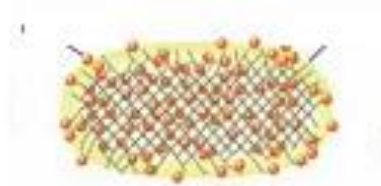
Matrix Expansion
(swelling)



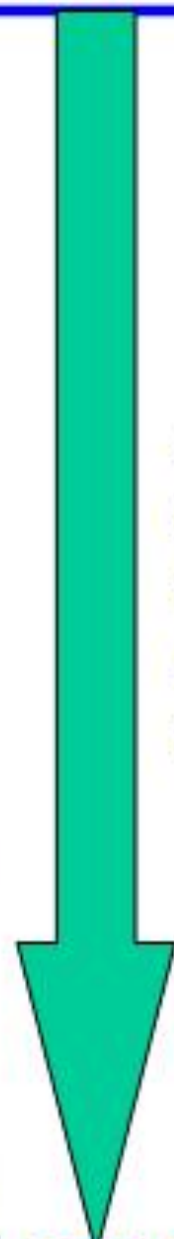
Drug Diffusion



Soluble matrix
erosion



Smooth & continuous release for extended time



TEKNOLOGI SEDIAAN LEPAS LAMBAT

○ Sistem matriks

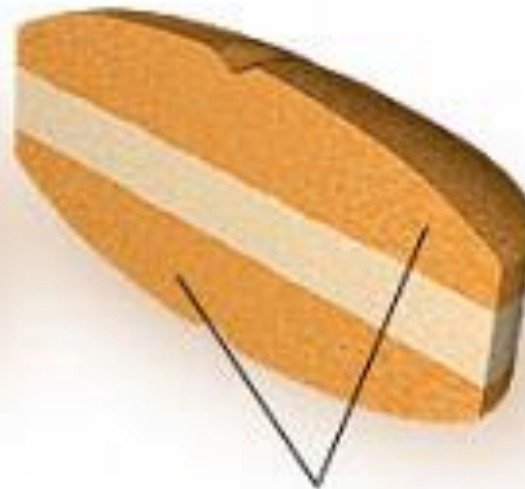
Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Bahan aktif didispersikan secara homogen di dalam pembawa. Bahan pembawa yang sering digunakan dapat digolongkan menjadi bahan pembawa tidak larut air bersifat lilin/*wax* dan hidrofilik pembuatan gel. Campuran tersebut kemudian dicetak menjadi tablet.



Controlled release is achieved by constructing a tablet of two basic components:



A core of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) matrix that contains the active drugs



One or two additional barrier layers that control the surface area diffusion of drug or drugs out of the core



○ **Penyalutan**

Teknologi penyalutan sering digunakan pada bahan aktif berbentuk serbuk, pellet mengandung bahan aktif atau tablet. Lapisan penyalutan ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan. Ketebalan lapisan yang berbeda dicampurkan untuk menghasilkan campuran dengan karakteristik pelepasan obat yang diharapkan.



○ **Pompa osmotis**

Penyalut tablet yang mengandung bahan aktif dengan membran semi permeabel. Membran ini dapat dilalui hanya oleh molekul-molekul air tetapi tidak oleh bahan aktif terlarut. Membran tersebut dilubangi dengan Bor laser. Melalui lubang inilah larutan bahan aktif didorong keluar dari tablet bersalut oleh tekanan osmosa yang berasal dari bahan aktif osmosis.



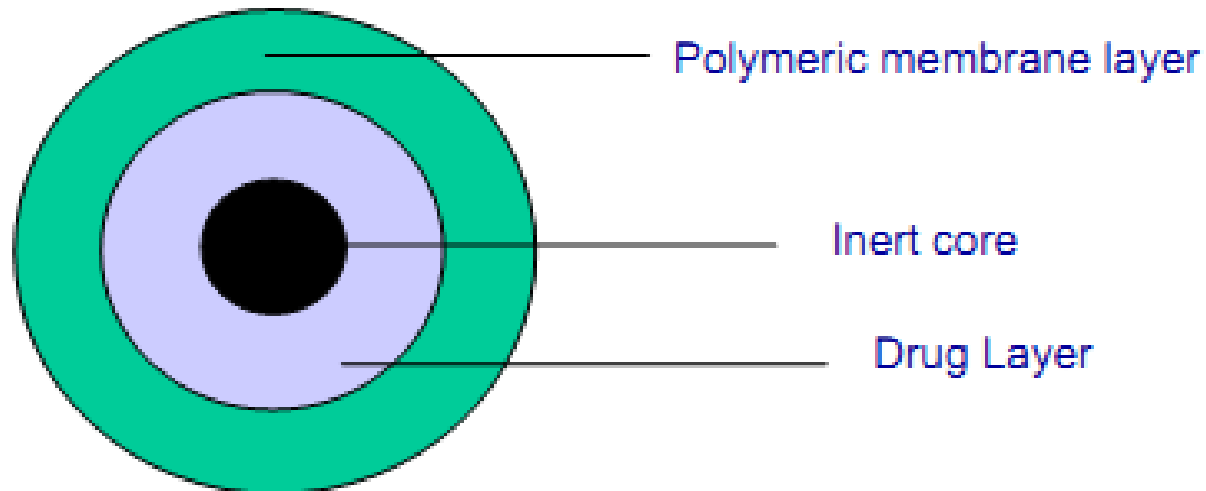
- **Sediaan partikel ganda (multiparticulate dosage form)**

Yaitu sediaan lepas lambat yang bahan aktifnya terbagi ke dalam banyak satuan individu, yang disebut sub-unit. Sepanjang obat yang tidak terlarut masih ada dalam inti, maka pelepasan obat akan berlangsung pada kecepatan tetap, mengikuti reaksi orde 0.

Keuntungan sediaan multipartikel adalah dapat mempertahankan ketersediaan hayati dan pelepasan obat sesuai yang diinginkan (mikroenkapsulasi merupakan proses di mana partikel-partikel kecil atau tetesan-tetesan diselimuti oleh salut homogen (mikrokapsul) atau dengan matrik polimer (mikrofer).



Recent Trends : Multiparticulate drug delivery system



- Soluble/Insoluble inert core
- Drug layering on inert core
- ER coat (E.g., Ethyl cellulose, Eudragits, HPMC etc.)
- Filling of ER coated beads in suitable capsule shells
- Advantage : COMPARTMENTALIZATION

SEDIAAN OROS

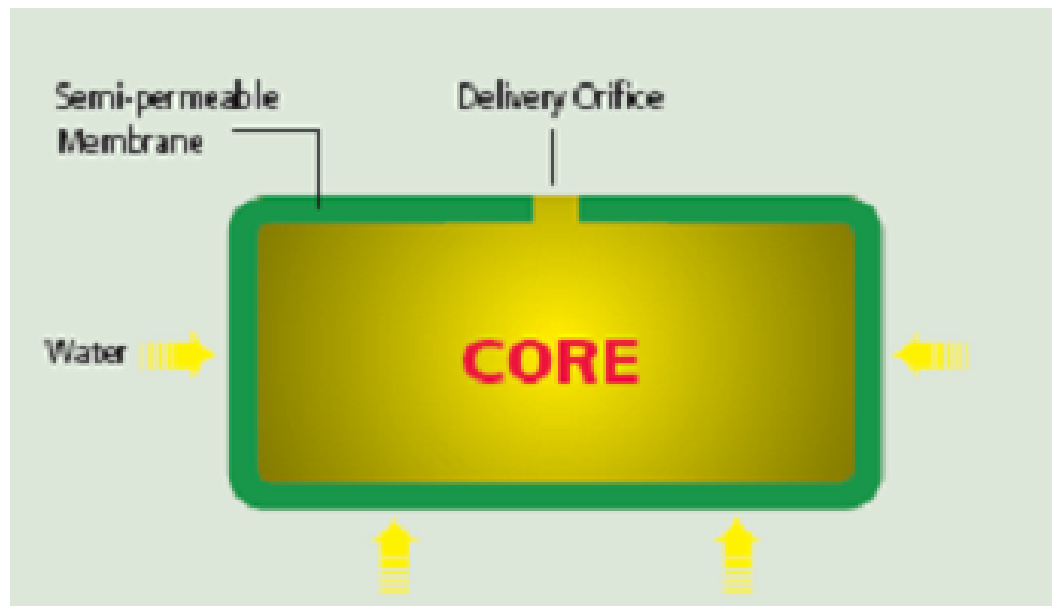
(ORAL REGULATION OSMOTIC SYSTEM)

- Sediaan lepas lambat yang mekanisme kerjanya dengan pompa osmotik.
- 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.



Recent Trends: OROS Technology (ALZA corporation)

ELEMENTARY OSMOTIC PUMP

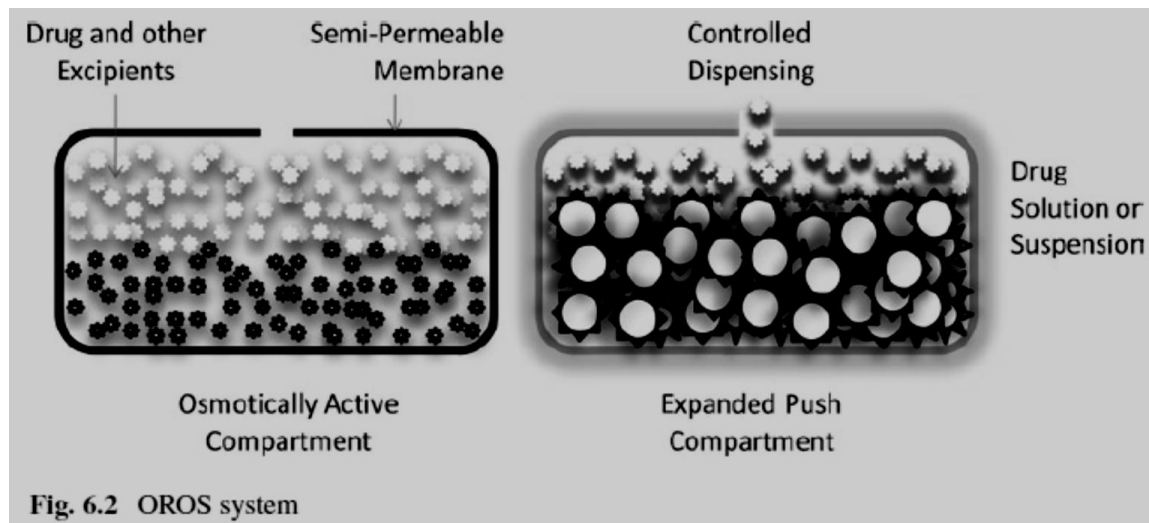


- Single layer tablet: Drug core (water soluble drug with or without excipients)
- Semipermeable membrane with a drilled orifice
- Water imbibition by the core because of osmotic action results in drug dissolution, which is released at a controlled rate through the orifice
- Not suitable for water-insoluble drugs
- Examples: Sudafed 24 hours (Pseudoephedrine); Volmax (Salbutamol)

JENIS SEDIAAN OROS

○ Conventional OROS

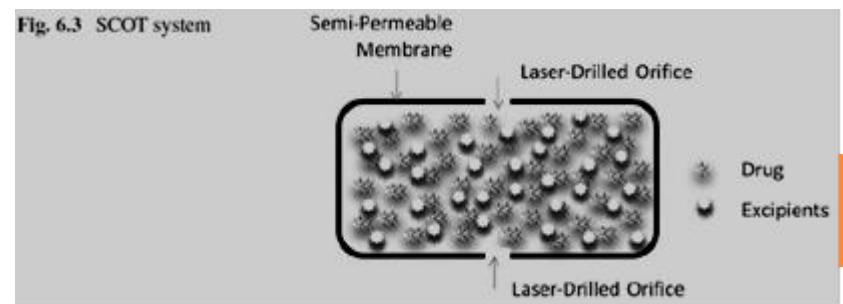
Inti tablet bilayer yang mengandung obat dan agen osmotik (pada lapisan/layer yang terpisah) disalut dengan cellulose acetate yang bersifat permeabel terhadap air namun tidak permeabel terhadap obat atau agen osmotik.



- OROS dengan twin orifices

Pada sistem SCOT™ (Single Composition Osmotic Tablet), agen osmotik dan obat berada pada 1 lapisan (tidak terpisah), berbeda dari sistem konvensional.

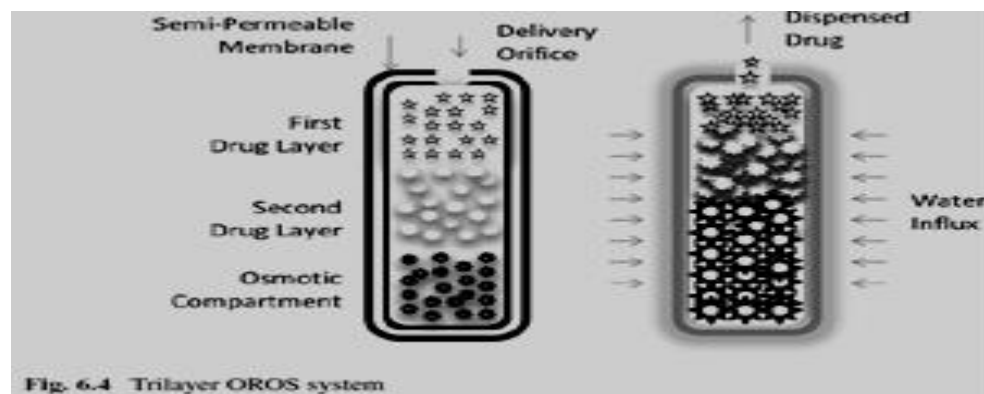
Teknologi single layer ini akan menghasilkan pelepasan obat yang mengikuti orde 0. Pelepasan obatnya melalui 2 lubang pada sisi yang berbeda. Inti obat terdiri dari obat dengan kadar eksipien yang rendah. Lapisan penyalut bersifat permeable terhadap air, namun tidak pada molekul dengan BM tinggi pada cairan biologik.



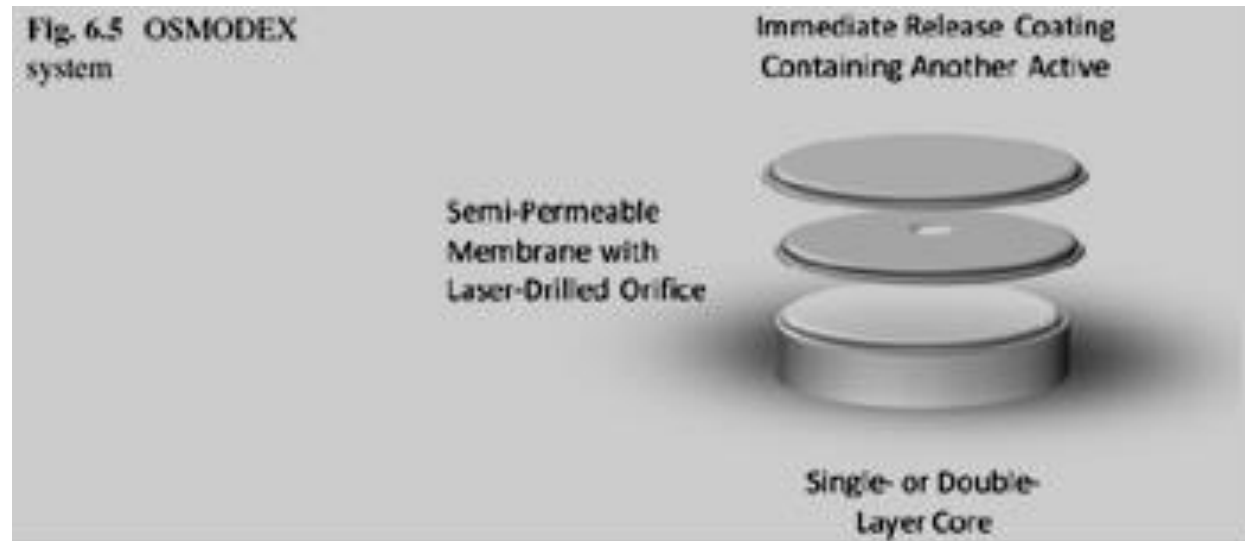
○ Trilayer OROS

Tablet terdiri dari inti dan membran semipermeabel.

Inti terdiri dari 3 lapisan (contoh: 2 lapisan obat dan kompartemen osmotik). Lapisan obat dapat mengandung 2 obat yang berbeda atau obat yang sama namun dengan konsentrasi yang berbeda.

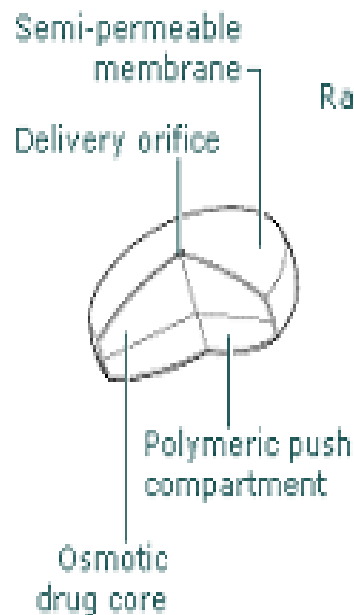


- Osmodex → dengan teknologi Laser-drill

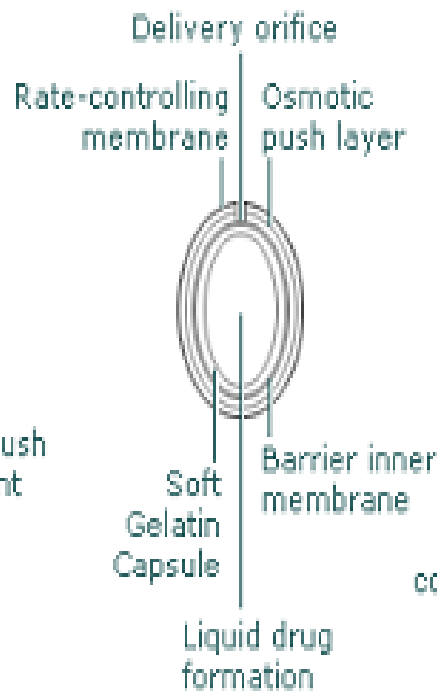


Recent Trends: OROS Technology (ALZA corporation)

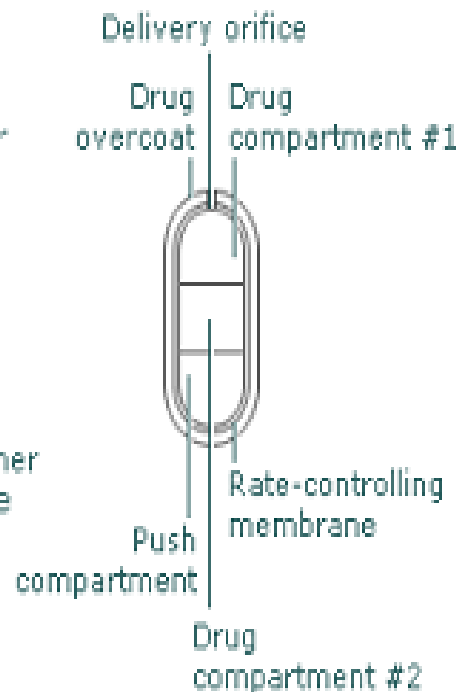
OROS® Push-Pull™



L-OROS™



OROS® Tri-Layer



Available marketed products

- Alpress™ LP (prazosin)
- Cardura® XL (doxazosin mesylate)
- Concerta® (methylphenidate HCl) CII
- Covera-HS® (verapamil)
- Ditropan XL® (oxybutynin chloride)
- DynaCirc CR® (isradipine)
- Efidac 24® (chlorpheniramine)
- Glucotrol XL® (glipizide)
- Sudafed® 24 Hour (pseudoephedrine)
- Procardia XL® (nifedipine)
- Volmax® (albuterol)

THANK YOU

