

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat. Kebanyakan bentuk lepas lambat (*sustained release*) 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 untuk mempertahankan tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8 sampai 12 jam (Ansel dkk, 2005).

Kaptopril mempunyai kelarutan yang baik (mudah larut dalam 250 ml air pada PH (1-8) dan permeabilitas yang rendah (absorpsinya kurang dari 90 % sehingga termasuk BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III (Shargel, dkk, 2005). Kaptopril merupakan obat antihipertensi dan efektif dalam penanganan gagal jantung (Hardjasaputra, dkk, 2002). Kaptopril merupakan salah satu obat yang mudah larut dalam air dan memiliki waktu paruh ( $t^{1/2}$  eliminasi) yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Pengembangan tablet kaptopril lepas lambat akan memberikan beberapa keuntungan kepada pasien yang perlu mengkonsumsi obat ini berkesinambungan dan digunakan dalam jangka lama. Beberapa keuntungan tersebut antara lain pengurangan frekuensi

pemberian obat dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga mengurangi efek samping. Kaptopril stabil dalam kondisi suhu dan kelembaban normal (Nokhodchi, dkk, 2008).

Pada penelitian ini digunakan matriks *hidroksipropil metil selulosa* (HPMC) yang merupakan polimer hidrofilik. HPMC dapat membentuk lapisan hidrogel yang viskositasnya tinggi bila kontak dengan medium. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat (Martodiharjo, 1996). Pada umumnya HPMC digunakan sebagai *rate-controlling polymer*, agen peningkat viskositas dan pengabsorpsi air dalam sediaan lepas lambat (Rowe, dkk, 2006). Keuntungan yang lain dari penggunaan HPMC adalah mudah dalam pembuatan, murah, kemampuannya dalam menghambat pelepasan obat (Collet dan Moreton, 2003).

Penambahan matriks *hidroksipropil metil selulosa* diharapkan dapat membentuk suatu lapisan gel yang kental pada tablet yang dapat memperlambat penetrasi air dan bertindak sebagai penghalang untuk melepaskan obat (Saigal, dkk, 2009).

Dilain pihak, penambahan Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi yang bersifat tidak larut air menurunkan penetrasi medium pelarutan sehingga menghambat pelepasan obat (Collet dan Moreton, 2003). Avicel PH 102 juga berperan sebagai bahan pengisi melalui proses granulasi basah bertujuan untuk meningkatkan keterkempeaan yang menghasilkan tablet dengan friabilitas rendah dan kekerasan tablet yang baik sehingga menghasilkan kompaktilitas massa tablet yang baik dan memiliki sifat alir yang baik karena mempunyai ukuran

granul yang besar sehingga dapat memperbaiki sifat alir granul, menambah kekerasan tablet dan memperlama waktu hancur tablet dan agar diperoleh tablet lepas lambat yang baik (Agoes, 2008).

Kombinasi HPMC dan Avicel PH 102 diharapkan dapat memperlambat pelepasan obat dari sediaan karena kemampuan HPMC dapat membentuk lapisan gel disekitar area dan Avicel PH 102 dapat meningkatkan kompaktibilitas massa tablet kaptopril sehingga dapat meningkatkan kekerasan tablet, memperlama waktu hancur tablet sehingga diperoleh sifat fisik tablet lepas lambat yang baik.

Penelitian ini dilakukan studi optimasi dengan model *Simplex Lattice Design* untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks HPMC dan Avicel PH 102 sebagai *filler* terhadap sifat fisik tablet lepas lambat serta didapat formula tablet lepas lambat kaptopril yang optimum.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh HPMC sebagai matriks dan Avicel PH 102 sebagai *filler* dalam sediaan lepas lambat terhadap sifat fisik tablet kaptopril dan profil pelepasan obatnya.
2. Berapakah perbandingan HPMC sebagai matriks dan Avicel PH 102 sebagai *filler* dalam sediaan lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet kaptopril yang optimum dan pelepasan obatnya mendekati orde nol.

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh HPMC sebagai matriks dan Avicel PH 102 sebagai *filler* dalam sediaan lepas lambat terhadap sifat fisik tablet kaptopril dan profil pelepasan kaptoprilnya.
2. Mendapatkan perbandingan HPMC sebagai matriks dan Avicel PH 102 sebagai *filler* dalam sediaan lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet kaptopril yang optimum serta menghasilkan pola pelepasan kaptopril yang mengikuti kinetika orde nol.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Sediaan Lepas Lambat**

Obat-obat dengan frekuensi penggunaan yang tinggi seringkali membuat pasien lalai dalam menggunakan obat sehingga dapat menggagalkan proses terapi. Oleh karena itu dalam mengatasinya, suatu obat dapat dimodifikasi menjadi sediaan lepas lambat (*sustained-release*). Dalam sediaan lepas lambat obat akan dilepaskan dari sediaanannya dengan kecepatan lambat dan konstan dalam jangka waktu tertentu, sehingga akan sangat menguntungkan untuk tujuan pengobatan tertentu yang memerlukan kadar obat dalam plasma relative konstan pada jangka waktu lama.

Gambar 1 menunjukkan perbandingan profil kadar obat di dalam darah yang diperoleh dari pemberian bentuk sediaan konvensional, terkontrol (*prolonged release*), lepas lambat (*sustained-release*). Tablet konvensional atau

kapsul hanya memberikan kadar puncak tunggal dan sementara (*transient*). Efek farmakologi kelihatan sepanjang jumlah obat dalam interval terapeutik. Masalah muncul ketika konsentrasi puncak dibawah atau diatas interval terapeutik, khususnya untuk obat dengan jendela terapeutik sempit. Pelepasan orde satu yang lambat yang dihasilkan oleh sediaan lepas lambat dicapai dengan memperlambat pelepasan dari bentuk sediaan obat. Pada beberapa kasus, hal ini dapat diperoleh melalui proses pelepasan yang kontinyu (Jantzen dan Robinson, 1996).

## **2. Tipe sediaan lepas lambat**

Sediaan lepas lambat yang digunakan peroral dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu:

### **a. Extended release drug products**

#### **1) Sustained release**

SR dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapi awal obat (loading dose) secara tepat yang diikuti pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Kecepatan pelepasan obat dirancang sedemikian rupa agar jumlah obat yang hilang dari tubuh karena eliminasi diganti secara konstan. Keunggulannya adalah dihasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis (Shargel, dkk, 2005).

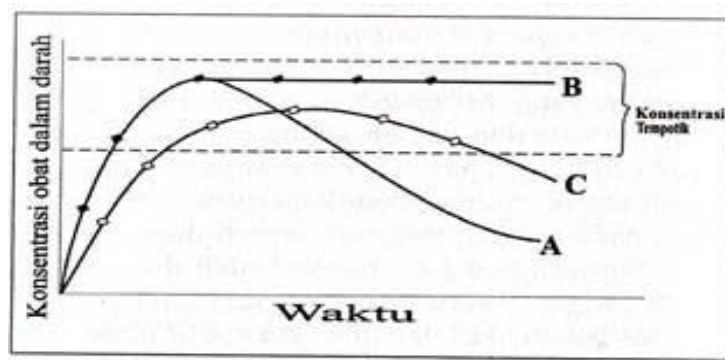
#### **2) Prolonged action**

Prolonged action dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan memberi suatu cadangan obat secara terus-menerus selama selang waktu yang panjang, mencegah absorpsi yang sangat cepat, yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma yang sangat tinggi ( Shargel,dkk, 2005)

### 3) Controlled Release

Controlled release menunjukkan bahwa pelepasan obat dari bentuk sediaan terjadi sesuai dengan yang direncanakan, dapat diramalkan dan lebih lambat dari biasanya (Ansel, 1995)

Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah terhadap waktu dari berbagai bentuk sediaan obat dapat dilihat pada gambar berikut:



**Gambar 1. Kurva Hubungan antara Kadar Obat dalam Darah/Aktivitas Obat terhadap Waktu dari Sediaan A: *Conventional*; B: *Sustained release*; C: *Prolonged Action* (Sulaiman, 2007).**

#### b. Delayed release drug products

Bentuk sediaan yang termasuk DRDP adalah *repeat action*. *Repeat action* adalah bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan suatu dosis obat pada permulaan dan dosis kedua pada waktu berikutnya, bahkan beberapa produk mempunyai bagian ketiga yaitu dosis yang baru dilepaskan setelah bagian kedua dilepaskan. Pelepasan yang berurutan ini diatur oleh suatu “*time barrier*” atau *enteric coating* (martodiharjo, 1996).

Sediaan lepas lambat (*sustained-release*) memberikan keuntungan lebih banyak dibanding bentuk sediaan konvensional, antara lain (Ansel, dkk, 2005):

- a. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah sehingga efek farmakologisnya lebih stabil.
- b. Mengurangi frekuensi pemberian
- c. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien
- d. Mengurangi efek samping yang merugikan
- e. Kondisi pasien lebih cepat terkontrol
- f. Meningkatkan bioavailabilitas pada beberapa obat
- g. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan karena lebih sedikit satuan dosis yang harus digunakan.

Selain keuntungan, sediaan lepas lambat juga memiliki beberapa kerugian (Collet dan Moreton, 2002) antar lain:

- a. Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional
- b. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat
- c. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis
- d. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna
- e. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari system tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional.
- f. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (500 mg)

Beberapa sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Collet dan Moreton, 2002).

a. Dosis

Produk oral 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.

b. 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. Obat yang kelarutannya tergantung pada pH fisiologis akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH pada saluran cerna dapat mempengaruhi kecepatan disolusinya.

c. 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.

d. 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

e. Ukuran molekul

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat.



Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Collet dan Moreton, 2002):

a. 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.

b. Volume Distribusi

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

c. Durasi

Obat dengan waktu paro pendek dan dosis besar tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

d. Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapetik yang sempit memerlukan control yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah. Sediaan lepas lambat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetik.

e. Metabolisme

Sediaan lepas lambat dapat digunakan pada obat yang metabolisme secara luas asalkan kecepatan metabolismenya tidak terlalu tinggi.

### 3. Formulasi Sediaan Lepas Lambat

Kandungan bahan aktif dan bahan non aktif dari bentuk sediaan lepas lambat biasanya 2 kali atau lebih banyak dari sediaan lepas segera. formulasi sediaan lepas lambat digunakan suatu *barrier* kimia atau fisika untuk mendapatkan pelepasan yang lambat dari dosis *maintenance*, diantaranya adalah dengan penyalutan, matrik lemak atau plastik, mikroenkapsulasi, ikatan kimia dengan resin penukar ion, dan sistem pompa osmotik (Collett dan Moreton, 2002).

Teknologi yang sering digunakan dalam formulasi sediaan lepas lambat menurut Simon (2001) adalah:

#### a. Sistem monolitik atau matriks

Dalam sistem ini dapat diklasifikasikan dalam 2 kelompok, yaitu:

- 1) Matriks koloid hidrofilik, partikel obat didispersikan dalam suatu matriks yang larut (*soluble matrix*) dan obat dilepaskan ketika matriks terlarut atau mengembang.
- 2) Matriks lipid atau polimer tidak larut, partikel obat didispersikan dalam suatu matriks yang tidak larut (*insoluble matrix*) dan obat dilepaskan ketika pelarut masuk ke dalam matriks dan melarutkan partikel obat. Pelepasan obat tergantung kemampuan medium air untuk melarutkan *channeling agent* sehingga membentuk matrik porous dan berkelok-kelok. Partikel obat terlarut dalam medium air, dan mengisi porous yang dibentuk *channeling agent*, berdifusi keluar dari matriks.

b. 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 hidrofil, polimer membran tidak bersifat mengembang dan tidak mengalami erosi.

c. Sistem 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 ini 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.

Salah satu pendekatan yang tidak begitu rumit untuk pembuatan bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan meliputi kompresi langsung dari campuran obat, bahan penahan dan bahan penambah untuk membentuk tablet dimana obat dimasukkan dalam suatu inti matriks penahan. Cara lain, campuran obat dan penahan dapat digranulasi sebelum kompresi (Lordi, 1989). Matriks adalah zat pembawa yang didalamnya obat tersuspensi secara merata, zat pembawa ini umumnya akan memperpanjang laju pelepasan obat (Shargel, dkk, 2005).

Polimer hidrofilik sering digunakan sebagai *excipient base* pada tablet dengan sistem matriks. Keefektifan hidrofilik pada tablet dengan sistem matriks

berturut-turut berdasarkan pada proses hidrasi dari polimer selulosa, pembentukan gel pada permukaan polimer, erosi tablet dan kemudian pelepasan obat (Ansel, dkk, 2005). Sistem matriks koloid hidrofilik terdiri dari suatu campuran obat dan polimer hidrofilik yang dikempa. Sistem ini mampu mengembang, diikuti oleh erosi bentuk gel dan terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen koloid hidrofilik kontak dengan air maka akan membentuk suatu lapisan matriks yang terhidrasi. Lapisan inilah yang mengontrol difusi air selanjutnya kedalam matriks. Difusi obat melewati lapisan matriks terhidrasi mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matriks terhidrasi bagian luar akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid (Collet dan Moreton, 2002).

Keuntungan-keuntungan sistem matriks koloid hidrofilik antara lain: konsepnya mudah, eksipien yang disunakan umumnya murah dan aman, dapat memperpanjang pelepasan obat, mudah tererosi (*erodible*), peralatan dan pembuatannya mudah dengan *direct compression* atau granulasi basah, dan dapat untuk menentukan jenis profil pelepasan obat: orde nol, orde satu dll (Collet dan Moreton, 2002).

#### **4. Evaluasi Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat**

##### **a. Keseragaman bobot tablet**

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet, menghitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang

ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B pada Tabel 1 (Anonim, 1979) dan harga koefisien variasinya (CV) < 5% (Banker dan Anderson, 1989). Penentuan harga koefisien variasi (CV) dapat ditentukan dengan persamaan:

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Tabel 1. Penyimpangan Bobot rata-rata Tablet dalam % (Anonim, 1979)

Bobot Rata-rata	Penyimpangan Bobot Rata-rata dalam %	Penyimpangan Bobot Rata-rata dalam %
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai 150 mg	10%	20%
151 mg sampai 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

#### b. Kekerasan Tablet

Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik, seperti guncangan, kikisan, dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan, pemakaian. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan tablet biasanya 4-8 kg. *Troches* dan tablet *sustained release* dikompresi dengan kekerasan 10-20 kg (Parrott, 1971).

### c. Kerapuhan Tablet

Parameter lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan adalah kerapuhan. Besaran yang dipakai adalah % bobot yang hilang selama pengujian. Alat yang digunakan adalah abrasive tester. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (fines). Kerapuhan diatas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker dkk., 1986). Perhitungan kerapuhan tablet diungkapkan dengan persamaan berikut ini:

$$\text{Kerapuhan} = \frac{(\text{berat awal} - \text{berat akhir})}{\text{berat awal}} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

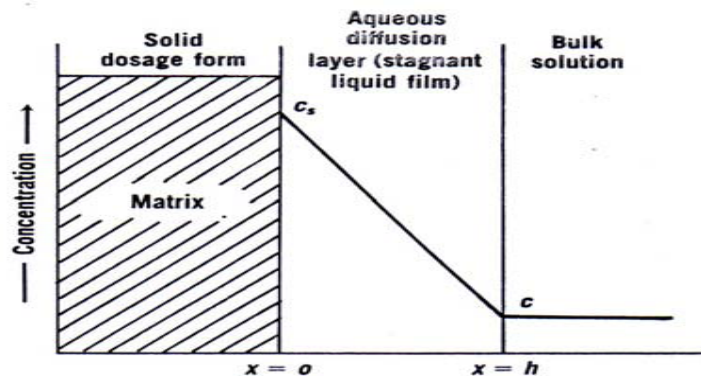
Berat awal

## 5. Disolusi

Dua mekanisme utama yang mengontrol pelepasan obat adalah disolusi bahan aktif dan difusi obat yang terlarut (Collet dan Moreton, 2002). Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Proses disolusi terjadi dalam dua tahap, pertama terjadi pelepasan molekul obat dari permukaan obat dari permukaan zat padat penyusunnya ke permukaan cairan yang berbatasan dengan zat padat tersebut, selanjutnya diikuti dengan difusi dari permukaan ke medium. Proses ini dapat dimanipulasi untuk mendesain pelepasan yang diinginkan. Pada umumnya baik pada sistem matriks atau *barrier* membran pada sediaan *controlled release* digunakan untuk memperlambat, menunda dan mengontrol pelepasan obat. Pelepasan pada sistem matrik *controlled release* memberikan profil pelepasan dimana bahan aktif pada sistem tersebut dilepaskan secara terus-menerus pada

kecepatan yang lambat sehingga memberikan efek terapeutik dalam jangka waktu yang lama (Wang dan Sheneis, 2006).

Pada sistem matriks polimer hidrofilik yang bersifat larut air, polimer hidrofilik dicampur dengan obat dan bahan tambahan lain yang kemudian dikempa menjadi tablet, dalam kontak dengan cairan, air akan berpenetrasi ke dalam matriks merubah polimer menjadi elastis, lapisan akan mengembang dan membentuk gel, obat dalam lapisan gel akan larut dan berdifusi ke luar matriks. Pada waktu yang sama, polimer matriks juga akan terlarut (Wang dan Sheneis, 2006).



**Gambar 2. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Li dan Jasti, 2006)**

Selain itu juga disolusi dikatakan sebagai hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu dispersi homogen bentuk ion (dispersi molekuler) sedangkan kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat kimia atau senyawa obat ke dalam medium tertentu dari suatu padatan (Shargel, dkk, 2005). Proses disolusi obat dari suatu matriks ditunjukkan pada gambar 2.

Secara keseluruhan kecepatan disolusi dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney yang mirip dengan hukum difusi Fick (Shargel, dkk, 2005).

Hukum difusi Fick secara matematik dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = - D S \frac{dC}{dX} \quad \text{atau}$$

$$J = - D \frac{dC}{dX} \quad \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan : J = fluks atau jumlah obat yang larut per satuan waktu melalui satu satuan luas permukaan dengan arah tegak lurus ( $\text{mg.cm}^{-2} \text{det}^{-1}$ )  
 $dW/dt$  = kecepatan disolusi  
 D = tetapan kecepatan difusi ( $\text{cm}^2 \text{det}^{-1}$ )  
 $dC/Dx$  = gradien konsentrasi  
 S = luas permukaan bahan obat yang terdisolusi

Apabila tebal lapisan jenuh = h, maka jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi mencapai pelarut  $dX = h$ . perubahan konsentrasi  $dC =$  perubahan kadar obat pada lapisan jenuh  $C_s$ , dan kadar obat yang terlarut dalam pelarut adalah C.

Substitusinya ke dalam persamaan Fick akan memberikan persamaan:

$$dW/dt = \frac{-Ds}{h} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots(4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-Ds}{Vh} (C_s - C) \dots\dots\dots(5)$$

Jika  $k' = D/V.h$  (karena masing-masing merupakan tetapan), maka persamaan ini identik dengan persamaan Noyes-Whitney (Parrott, 1971) yang secara matematik diungkapkan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = - k' S (C_s - C) \quad \dots\dots\dots(6)$$



$dW/dt$  = kecepatan disolusi,  $k'$  = tetapan kecepatan disolusi,  $S$  = luas permukaan total efektif partikel,  $C_s$  = konsentrasi obat pada lapisan jenuh, dan  $C$  = konsentrasi obat dalam pelarut (Parrott, 1971).

Pada kondisi *sink* jika  $C_s$  jauh lebih besar dari  $C$ , maka kecepatan pelarutannya menjadi:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S C_s \dots\dots\dots(7)$$

Daya larut dan viskositas matriks polimer merupakan parameter yang dapat dimanipulasi untuk mengubah dan memodifikasi profil dan kecepatan pelepasan pada sistem matriks. Pelepasan obat dari polimer yang kelarutan dengan airnya tinggi seperti PGA maka kecepatan disolusinya akan cepat terjadi, untuk polimer dengan kelarutan rendah seperti HPMC maka pelarutannya akan lebih terkontrol dan kecepatan pelepasannya rendah (Wang dan Sheneis, 2006).

Ritger dan Peppas memberikan suatu persamaan sebagai berikut :

$$\frac{Mt}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots(8)$$

$k$  dan  $n$  adalah konstanta yang tergantung dari karakteristik sistem obat-polimer. Eksponen difusi  $n$ , tergantung pada geometri bentuk sediaan yang menentukan mekanisme fisis pelepasan obat. Dengan penentuan eksponen difusi ( $n$ ) maka akan memberikan informasi tentang mekanisme fisis kontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan (tabel 2). Sistem yang menunjukkan *case transport* maka mekanisme yang dominan dalam pelepasan obat adalah akibat relaksasi gel yang mengembang. *Anomalous transport* terjadi akibat gabungan mekanisme difusi Fick dan relaksasi polimer (Lowman dan Peppas, 1999).

**Tabel 2. Mekanisme Transport Obat dalam Hidrogel (Lowman dan Peppas, 1999)**

Eksponen difusi (n)	Tipe transport	<i>Time dependence</i>
0,5	<i>Difusi Fick</i>	$t^{1/2}$
$0,5 < n < 1$	<i>Anomalous transport</i>	$t^{n-1}$
1	<i>Case II transport</i>	<i>Time dependence</i>
$n > 1$	<i>Super case II transport</i>	$t^{n-1}$

**Tabel 3. Kinetika Pelepasan Obat dari Sediaan Lepas Lambat (Li dan Jasti, 2006)**

Tipe kinetika pelepasan obat	Keterangan
Kinetika Orde nol	Qt obat vs t
Kinetika Orde satu	Log (Qo-Qt) vs t
Model Higuchi's	Qt vs $\sqrt{t}$
Model Korsmeyer-Peppas	$Qt/Q_{\infty} = kt^n$

Keterangan:

Qt= % obat terdisolusi

Qo= jumlah awal obat

Qt/Q $\infty$ = fraksi pelepasan obat

K= konstanta kecepatan pelepasan

## 6. Optimasi Model *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis. *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan suatu tehnik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan. Profil tersebut digunakan untuk memprediksi perbandingan komposisi campuran bahan yang memberikan sifat optimum. Prosedur SLD meliputi penyiapan variasi kombinasi bahan tambahan yang akan dioptimasi. Hasil kombinasi formula SLD dapat digunakan untuk menetapkan respon yang optimal dan variasi kombinasi bahan tambahan, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi syarat (Bolton, 1997).

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan merubah

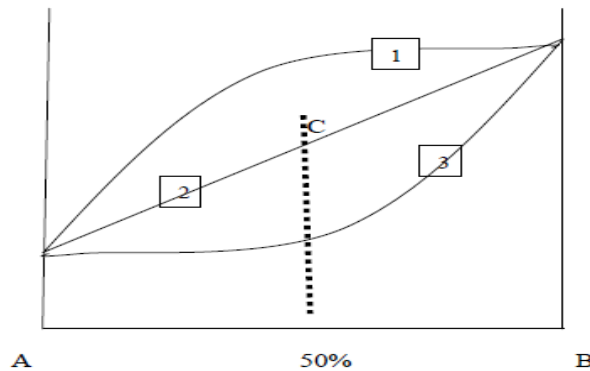
sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika  $X_1$  adalah fraksi dari komponen satu dalam campuran fraksi maka:

$$0 \leq X_i \leq 1 \text{ dimana, } i=1,2,\dots,q \dots\dots\dots(9)$$

Campuran akan mengandung sedikitnya satu komponen dan jumlah fraksi semua komponen adalah tetap, ini berarti :

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = \dots\dots\dots(10)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar dengan  $q$  tiap sudut dan  $q-1$  dimensi. Semua fraksi dari kombinasi 2 campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus.



**Gambar 3. Simplex Lattice Design model Linear (Armstrong dan James, 1996)**

Apabila dua komponen ( $q=2$ ), maka dinyatakan sebagai satu dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada gambar 3. Titik A (Gambar 3) menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C (Gambar 3) menyatakan campuran 0,5 komponen A dan komponen B.

Kurva 1 (Gambar 3) menunjukkan bahwa adanya interaksi yang positif, yaitu masing-masing komponen saling mendukung. Kurva 2 menunjukkan bahwa tidak ada interaksi, yaitu masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi, sedangkan kurva 3 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan (Armstrong dan James, 1996). Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan:

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 \quad \dots\dots\dots(11)$$

Y = respon

X1 dan X2 = fraksi dari tiap komponen

$\beta_1$  dan  $\beta_2$  = koefisien regresi dari X1, X2

$\beta_{12}$  = koefisien regresi dari interaksi X1-X2

Untuk  $q=2$ , maka persamaan (4) berubah menjadi :  $X_1 + X_2 = 1$

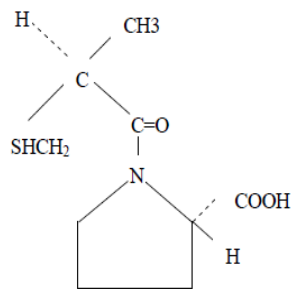
Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan y adalah respon yang diinginkan. Nilai X1 ditentukan, maka nilai X2 dapat dihitung. Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan contour plot yang diinginkan (Armstrong and James, 1996).

Optimasi *Simplex Lattice Design* ini digunakan program *Design Expert 8*. Data yang didapat dari percobaan dimasukkan ke dalam program *Design Expert 8* kemudian diberi pembobotan yang sesuai berdasarkan besar kecilnya pengaruh dari respon uji. Selanjutnya akan didapat formula optimum dan dilakukan uji verifikasi yang nantinya hasil uji diolah dengan program SPSS versi 16 dengan uji *one sample t-test* dan dapat diketahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna dari masing-masing formula.

## 7. Monografi Bahan

### a. Kaptopril

Kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102%  $C_9H_{15}NO_3S$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk hablur putih atau hamper putih; bau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu  $104^\circ$  sampai  $110^\circ$ . Kelarutan mudah larut dalam air, methanol, etanol, dan dalam kloroform (Anonim, 1995).



**Gambar 4. Struktur Molekul Kaptopril (Anonim, 1995)**

Kaptopril adalah senyawa aktif yang berfungsi sebagai *inhibitor angiotensin converting enzyme* (ACE inhibitor) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektif dan toksisitasnya rendah. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Sekitar 60-75% dari dosis kaptopril diabsorpsi dari system gastrointestinal dan puncak konsentrasi plasma dicapai sampai sekitar 1 jam.  $t_{1/2}$  kaptopril 3 jam,  $V_d = 2$  liter/ Kg,  $f = 0,65$  (Ritschel dan Kearns, 2004).

Kaptopril mempunyai kelarutan yang baik (mudah larut dalam 250 ml air pada PH 1-8) dan permeabilitas yang rendah (absorpsinya kurang dari 90 % sehingga termasuk BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III (Shargel, dkk, 2005).

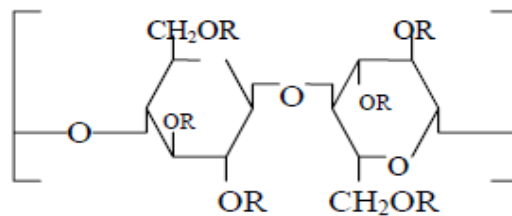
b. HPMC (*Hydroxypropyl methylcellulose*)

HPMC merupakan polimer glukosa yang tersubstitusi dengan hidroksipropil dan metil pada gugus hidroksinya, sehingga HPMC dapat berinteraksi dengan air membentuk gel. HPMC berbentuk serbuk atau granul, berwarna putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, larut dalam etanol, air dan beberapa pelarut organik. HPMC adalah tipe substitusi yang tergantung 4 digit nomer. Dua digit pertama merujuk pada persentase dari gugus metoksi ( $\text{OCH}_3$ ), dua digit yang kedua menunjukkan persentase dari hydroxypropoxy ( $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ). Dalam penelitian ini HPMC yang digunakan adalah tipe hypromellose 2208, USP 4000 mPa dengan viskositas 50 cP, bobot molekuler antara 10.000- 1 500 000 . Matriks sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat mempunyai derajat viskositas yang tinggi dengan konsentrasi 20%-80% w/w (Rowe, dkk, 2006).

Sifat fisika kimia HPMC ditentukan oleh kandungan gugus metoksi, hidroksipropil dan berat molekulnya. Sifat pengembangan (*swelling*) dan kelarutan HPMC tergantung pada berat molekul, derajat substitusi *cross-linking* dan *grafting*. Pembentukan lapisan gel adalah hal yang penting untuk pelepasan obat dari system HPMC. Pada keadaan awal HPMC membentuk seperti kaca (*glassy state*), akibat penetrasi air kedalam sediaan maka terjadi penurunan tegangan HPMC. Pada suatu konsentrasi air tertentu maka polimer mengalami transisi dan *glassy state* menjadi *rubbery state* sehingga terjadi peningkatan mobilitas cincin makromolekul sehingga koefisien difusi obat lebih besar (Bodmeier dan Siepmann, 1999).

*Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) merupakan matriks hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan obat dari tablet dengan metode difusi dan erosi ke

dalam suatu medium pelarut. HPMC juga merupakan polimer semi sintetik derivat selulosa yang dapat digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat. HPMC mampu membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas yang tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan pencernaan. Gel inilah yang berperan sebagai barier pelepasan zat aktif. Akibatnya, memperlambat pelepasan obatnya dan durasi obat menjadi diperpanjang.



**Gambar 5. Struktur Kimia Hidroksipropil Metilselulosa (Rowe, dkk., 2006).**

c. Avicel PH 102

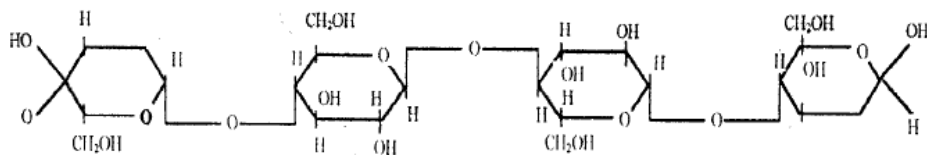
Avicel PH 102® merupakan selulosa yang terdepolimerasi parsial berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, serbuk kristal yang terdiri atas partikel porous, tidak larut dalam asam encer dan sebagian pelarut organik. Avicel atau selulosa kristal mikro yaitu zat yang diperoleh dari selulosa kayu melalui hidrolisis asam dan merupakan bahan hasil pemurnian dan pemutihan produk dari lignin, hemiselulosa dan bahan penghantar lainnya. Avicel PH 102 memiliki kemampuan sebagai *filler binder* dan *disintegrant*. Dalam formula tablet terutama sangat berguna dalam memperbaiki kekerasan dan waktu hancur (Rowe dkk, 2006).

Avicel PH 102® (selulosa kristal mikro) di sini digunakan sebagai bahan pengisi yang berfungsi dapat memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan

aktif yang sulit dikempa serta untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung dan meningkatkan sifat alir (Sulaiman, 2007).

Avicel PH 102 disini berperan sebagai bahan pengisi melalui proses granulasi basah bertujuan untuk meningkatkan keterkempaannya yang menghasilkan tablet dengan friabilitas rendah dan kekerasan tablet yang baik sehingga menghasilkan kompaktilitas massa tablet yang baik tetapi Avicel PH 102 juga memiliki sifat alir yang baik karena mempunyai ukuran granul yang besar sehingga dapat memperbaiki sifat alir granul, menambah kekerasan tablet dan memperlama waktu hancur tablet dan agar diperoleh tablet lepas lambat yang baik (Agoes, 2008).

Avicel PH 102® merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang besar dan menunjukkan sifat alir serta kompaktilitas yang baik. Ikatan yang terjadi antar partikelnya adalah ikatan hidrogen, ikatan ini sangat berperan terhadap kekerasan dan kohesifitasnya. Pada tekanan kompresi partikelnya mengalami deformasi plastis, sehingga dapat menaikkan kompaktilitas (Sheth dan Shargraw, 1980).



**Gambar 6. Struktur Kimia Avicel PH 102 (Rowe, dkk., 2006).**



#### d. Magnesium Stearat

Fungsi magnesium stearat pada pembuatan tablet maupun kapsul adalah sebagai pelinciran atau pelicin pada konsentrasi 0,25% - 5,0% w/w. Magnesium bersifat hidrofobik dan dimungkinkan dapat menahan pelepasan obat dari sediaan padat. Banyaknya magnesium stearat dan lamanya waktu pencampuran dapat membentuk butiran serbuk yang bersifat hidrofobik (Allen dan Lunner, 2006). Magnesium Stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, berupa serbuk halus, putih, licin, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas, praktis tidak larut dalam air, dalam *etanol* (95%) *P*, dan dalam *eter P* (Anonim, 1995).

#### **E. Landasan Teori**

Kaptopril merupakan salah satu zat aktif yang dapat diberikan dalam formulasi sediaan lepas lambat. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Pengembangan tablet kaptopril lepas lambat akan memberikan beberapa keuntungan kepada pasien yang perlu mengkonsumsi obat ini secara berkesinambungan dalam waktu yang cukup lama. Beberapa keuntungan tersebut antara lain pengurangan frekuensi pemberian obat dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga menurunkan resiko efek samping. Keuntungan yang lain dari penggunaan HPMC adalah mudah dalam pembuatan, murah, kemampuannya dalam proses pelepasan obat tinggi (Collet dan Moreton, 2003). Formulasi sediaan lepas lambat dapat

dibuat dengan cara tertentu sehingga pelepasan zat aktifnya lambat, namun tetap mencapai efek terapeutik.

Penelitian ini matriks yang digunakan yaitu *hidroksipropil metilselulosa* (HPMC) yang merupakan polimer larut air yang berperan sebagai penghalang dan penghambat pelepasan zat aktifnya. Pemilihan HPMC didasarkan pada sifat HPMC yang dapat membentuk gel jika berinteraksi dengan air, gel yang terbentuk akan menjadi penghalang lepasnya zat aktif tablet (Martodiharjo, 1996). Pada umumnya HPMC digunakan sebagai *rate-controlling polymer*, agen peningkat viskositas dan pengabsorpsi air dalam sediaan lepas lambat (Rowe, dkk, 2006).

Penelitian ini menggunakan HPMC 2208, USP 4000 mPa dengan viskositas 50 cP sebagai matriks hidrofilik dengan konsentrasi 25%-50% (Salomen dkk, 1979). Tablet lepas lambat kaptopril dengan kandungan HPMC 2208 sebesar 66,67% menunjukkan lebih dari 96% pelepasan obatnya selama 24 jam (Patel, dkk, 2008). HPMC yang viskositasnya tinggi, Semakin banyak konsentrasi matriks HPMC dalam suatu formula akan mengurangi kecepatan pelepasan obatnya karena dihambat oleh adanya lapisan gel disekitarnya (Manivannan, dkk, 2010). Dalam penelitian sediaan lepas lambat Itopride Hydroclorida yang sifat kelarutan obatnya seperti kaptopril menggunakan matriks HPMC dengan konsentrasi 20 %, 25% dan 30% dapat memberikan control pelepasan yang baik dalam profil pelepasan formulasi lepas lambat (Prajapati, dkk, 2010).

Penggunaan kombinasi matriks *Hidroksipropil Metilselulosa* (HPMC) sebagai matriks dan Avicel PH 102 sebagai *filler* diharapkan dapat memperoleh

formula tablet lepas lambat captopril dengan sifat fisik dan pelepasan obat yang baik karena HPMC pada tablet dapat membentuk suatu lapisan gel yang kental yang memperlambat penetrasi air dan bertindak sebagai penghalang untuk melepaskan obat. Akibatnya, zat aktif menjadi terhambat dan durasi obat menjadi diperpanjang (Saigal, dkk, 2009). Di lain pihak, Avicel PH 102 disini berperan sebagai bahan pengisi melalui proses granulasi basah bertujuan untuk meningkatkan kompaktibilitas yang menghasilkan tablet dengan friabilitas rendah dan kekerasan tablet yang baik sehingga menghasilkan kompaktibilitas massa tablet yang baik tetapi Avicel PH 102 juga memiliki sifat alir yang baik karena mempunyai ukuran granul yang besar sehingga dapat memperbaiki sifat alir granul, menambah kekerasan tablet dan memperlama waktu hancur tablet dan agar diperoleh tablet lepas lambat yang baik (Agoes, 2008).

*Metode simplex lattice design* diharapkan dapat mengetahui pengaruh dan interaksi sifat fisik tablet, dan pola pelepasan tablet kaptopril, serta dapat menentukan rancangan formula tablet lepas lambat kaptopril dengan kombinasi matriks HPMC dan Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi dengan perbandingan 1:0; 0,25:0,75; 0,75:0,25; 0,50:0,50; 0:1, yang diharapkan dapat membentuk sediaan lepas lambat yang mengikuti pelepasan orde nol

## **F. Hipotesis**

1. Semakin banyak matriks HPMC yang ditambahkan dapat menyebabkan penurunan kecepatan pelepasan tablet Lepas Lambat yang semakin besar dan dapat menghasilkan pola pelepasan yang mengikuti orde nol.

2. Pada kombinasi HPMC dan Avicel PH 102 sebagai *filler* dengan perbandingan tertentu dapat membentuk tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan sifat fisik tablet yang optimum sesuai model *simplex lattice design* dan pola pelepasan obat dengan mengikuti kinetika orde nol.