

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongesti (*congestive heart failure*) karena efektif dan toksisitasnya rendah dengan cara supresi sistem renin angiotensin aldosteron dan mempunyai kerja menghambat kerja dari ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) yang akan merubah angiotensin I menjadi angiotensin II (Irawan dan Fudholi, 2009; Hardjasaputra dkk., 2002). Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat 1,7 jam setelah pemberian dosis oral sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Tablet kaptopril lepas lambat sistem *floating* akan memberikan beberapa keuntungan kepada pasien yang mengkonsumsi obat ini secara berkesinambungan dalam jangka lama, yaitu pengurangan frekuensi pemberian obat dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga mengurangi efek samping (Nokhodchi dkk., 2008; Asyarie dkk., 2007).

Salah satu sediaan dengan pelepasan obat yang dimodifikasi adalah sediaan dengan pelepasan diperlambat. Metode yang digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat bermacam-macam, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal dilambung. Bentuk sediaan tersebut disebut dengan *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) (Arora dkk., 2005). Salah satu teknik yang termasuk GRDDS adalah *floating system*, merupakan suatu sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu. *Floating system* tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan. Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menjadi menurun sehingga matriks akan mengembang dan menjadi gel penghalang dipermukaan bagian luar (Sulaiman dkk., 2007).

Beberapa polimer hidrofilik yang dapat digunakan untuk formulasi bentuk sediaan lepas lambat *floating*, adalah Hidroksietilselulosa (HEC), Natrium karboksimetilselulosa (NaCMC), Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) (Arora dkk., 2005). HPMC digunakan sebagai *rate-controlling polymer*, agen peningkat viskositas dan pengabsorpsi air dalam sediaan lepas lambat. NaCMC mudah larut dalam air pada semua temperatur, mempunyai sifat alir yang jelek dan pada pemanasan tinggi akan terjadi depolimerisasi dan viskositasnya menurun (Rowe dkk., 2009).

Dari penelitian Vijayasankar (2011), formulasi terbaik mengandung 100% HPMC karena pelepasan obat yang besar 96,22% pada waktu 8 jam dan tablet kaptopril *floating* lebih dari 8 jam. Sifat HPMC sebagai *gelling agent* sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat. Bahan matriks NaCMC tidak menunjukkan pelepasan *initial burst* sebagaimana HPMC karena bersifat sebagai polimer yang mengembang dan larut (Emami dan Tavakoli, 2004). Keduanya dikombinasikan agar diperoleh tablet lepas lambat dengan sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat yang baik karena adanya gel yang terbentuk sehingga kemampuan obat berdifusi melewati massa gel semakin sulit dan obat menjadi lepas secara perlahan-lahan.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh konsentrasi penggunaan kombinasi matriks HPMC dan NaCMC terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet lepas lambat serta didapat formula optimum tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*.

B. Perumusan Masalah

Dari latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa masalah, antara lain:

1. Bagaimana pengaruh penggunaan kombinasi matriks HPMC dan NaCMC terhadap pemeriksaan granul dan tablet serta profil disolusi tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*?
2. Pada konsentrasi berapa penggunaan kombinasi HPMC dan NaCMC sebagai matriks dapat menghasilkan formula optimum tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan kombinasi matriks HPMC dan NaCMC terhadap pemeriksaan granul dan tablet serta profil disolusi tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*.
2. Untuk mengetahui pada konsentrasi berapa kombinasi matriks HPMC dan NaCMC sebagai matriks dapat menghasilkan formula optimum tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*.

D. Tinjauan Pustaka

1. *Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)*

Banyak metode yang digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal di dalam lambung. Bentuk sediaan tersebut disebut dengan *Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)*. Keuntungan dari GRDDS diantaranya adalah mampu meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi obat yang terbuang dengan sia-sia dan meningkatkan kelarutan obat yang kurang larut pada lingkungan pH yang tinggi. GRDDS juga memiliki kemampuan untuk menghantarkan obat-obatan secara lokal di dalam lambung dan usus kecil bagian atas (Arora dkk., 2005).

Modifikasi sistem pelepasan obat yang memperpanjang waktu tinggal obat dalam lambung utamanya untuk obat-obat yang: (a) bekerja secara lokal di lambung, (b) memiliki tempat absorpsi di lambung atau bagian atas usus halus, (c) tidak stabil pada lingkungan pH usus halus meningkatkan dan usus besar, (d) mempunyai kelarutan yang rendah pada pH yang tinggi (Gohel dkk., 2004).

Sistem Gastoretensif dapat berada dalam daerah lambung selama beberapa jam dan oleh karena itu secara signifikan memperpanjang waktu tinggal obat di lambung. Perpanjangan waktu tinggal di lambung meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi terbuangnya obat dan meningkatkan kelarutan untuk obat-obat yang kurang larut dalam pH lingkungan yang tinggi. Sistem ini telah digunakan juga sebagai pembawa obat lokal di lambung dan bagian proksimal usus kecil (Surati, 2008).

Beberapa teknik untuk membuat GRDDS, antara lain:

a. Sistem Mengapung (*Floating System*)

Floating system merupakan suatu sistem dengan densitas yang kecil dan memiliki kemampuan untuk mengembang kemudian mengapung dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung dilambung, obat dilepaskan perlahan-lahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *Gastric Residence Time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma.

b. Sistem *Bio/Mucoadhesive*

Sistem *bio/mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung dan memperpanjang waktu tinggal dilambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis. Daya lekat epitel dari lambung diketahui dan telah digunakan dalam pengembangan GRDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggal ditempat aksi.

c. Sistem Mengembang (*Sweeling System*)

Bentuk sediaan ini ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati pilorus. Hasilnya bentuk sediaan tetap berada di dalam lambung untuk beberapa waktu tertentu (Chawla dkk., 2003).

2. *Floating System*

Bentuk *floating system* diharapkan tetap dalam keadaan mengapung selama 3 atau 4 jam didalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan *gastric* (Moes, 2003).

Floating system dapat diklasifikasikan menjadi 2 kelompok, yaitu:

a). *Non-Effervescent system*

Bentuk sediaan ini menggunakan bahan pembentuk gel atau selulosa yang mengembang tipe hidrokolid, polisakarida dan polimer pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistirene. Metode formulasi

termasuk pendekatan yang sederhana melalui pencampuran bahan obat dan hidrokoloid pembentuk gel. Setelah pemberian oral bentuk sediaan ini akan mengembang jika kontak dengan cairan lambung dan mencapai kerapatan bulk kurang dari 1. Udara yang terperangkap di dalam matriks yang mengembang memberikan sifat pengapungan terhadap sediaan. Struktur seperti gel yang mengembang bekerja sebagai reservoir dan menyebabkan pelepasan bertahap obat melalui massa gelatin.

b). *Effervescent system*

Ada beberapa tipe matriks dari sistem ini yang dibuat dengan bantuan polimer yang dapat mengembang seperti metilselulosa dan citosan dan berbagai bahan *effervescent*, misalnya natrium bikarbonat, asam tartrat, dan asam sitrat. Bahan-bahan ini diformulasi dengan jalan ini agar jika kontak dengan cairan lambung yang asam, CO₂ dapat dilepaskan dan gas terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang yang memberikan sifat pengapungan pada bentuk sediaan (Surati, 2008).

3. *Hydrodynamically Balanced Drug Delivery System (HBS)*

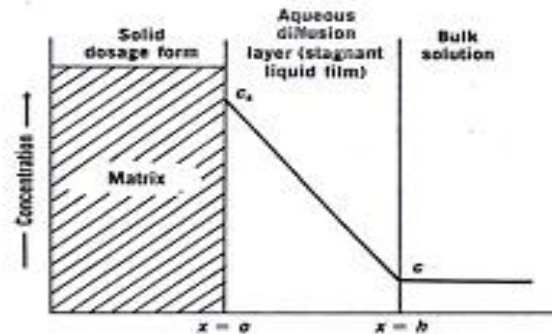
Hydrodynamically Balanced Drug Delivery System (HBS) terdiri dari suatu matriks yang dirancang sedemikian rupa sehingga bobot kontak dengan cairan cerna sediaan menunjukkan kelompok dengan bobot jenis kurang dari satu dan tetap ringan serta mengambang (Ansel dkk., 2005).

Jika bahan hidrokoloid pada permukaan tablet terhidrasi, barrier gel yang kental akan terbentuk. Obat dalam bentuk tergelatin akan terlepas dengan laju yang lambat. Laju disolusi dari obat tergantung pada persentasi dan jumlah gum yang digunakan. Bahan yang biasa digunakan adalah natrium karboksi metilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa.

Keuntungan sistem matriks hidrofilik adalah sederhana, relatif murah dan aman, mampu memuat dosis dalam jumlah yang besar dan mengurangi kemungkinan terbentuknya *ghost matrices* karena dapat mengalami erosi dan mudah untuk diproduksi (Collett dan Moreton, 2002).

4. Disolusi

Disolusi adalah suatu proses zat padat masuk ke dalam pelarut sehingga terlarut (Sulaiman, 2007). Proses ini dikendalikan oleh afinitas zat terhadap larutan. Kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya zat padat di dalam pelarut (Sinko, 2006). Proses disolusi obat dari suatu matriks ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Sinko, 2006)

Beberapa peneliti melaporkan tentang faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi tablet, antara lain: kecepatan pengadukan, temperatur pengujian, viskositas, pH, komposisi medium disolusi, dan ada atau tidaknya bahan pembasah.

Noyes dan Whitney mempelajari laju disolusi dari asam benzoat dan logam-logam klorida, dua di antaranya merupakan bahan yang praktis tidak larut, dengan cara memutar sebuah silinder yang berisi tiap bahan dalam air dengan kecepatan konstan dan menyampling larutan untuk analisis selama interval waktu yang spesifik. Untuk tujuan memeriksa data disolusi secara kuantitatif, Noyes dan Whitney membuat sebuah rumus berdasarkan hukum kedua Fick's, untuk menggambarkan fenomena disolusi. Kecepatan disolusi dapat dirumuskan secara matematis berdasarkan persamaan Noyes dan Whitney (1):

$$\frac{dc}{dt} = KS(C_s - C_t) \dots \dots \dots (1)$$

Di mana dc/dt adalah laju disolusi obat, K adalah konstanta laju disolusi, C_s adalah konsentrasi jenuh (kelarutan maksimum), C_t adalah konsentrasi pada waktu t dan $C_s - C_t$ adalah gradien konsentrasi (Sulaiman, 2007).

Laju disolusi senyawa kimia umumnya ditentukan dengan metode permukaan konstan yang memberikan laju disolusi intrinsik dari zat tersebut dan disolusi partikel-partikel kecil dimana suatu suspensi dari zat tersebut ditambahkan

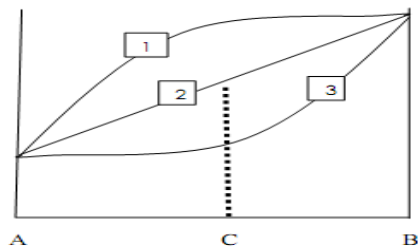
sejumlah pelarut tertentu tanpa pengontrolan luas permukaan yang tepat (Ansel dkk., 2005).

5. 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 teknik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan (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:

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



Gambar 2. *Simplex Lattice Design* model Linear (Amstrong dan James, 1996)

Pada 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 pada kurva 3 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan (Amstrong dan James, 1996).

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

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q \dots\dots\dots (3)$$

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.

Jika ada 2 komponen (q=2), maka dinyatakan sebagai satu dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada gambar 3. Titik A 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 menyatakan campuran 0,5 komponen A dan komponen B. Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan:

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 \dots \dots \dots (4)$$

Y = respon

X₁ dan X₂ = fraksi dari tiap komponen

β₁ dan β₂ = koefisien regresi dari X₁, X₂

β₁₂ = koefisien regresi dari interaksi X₁-X₂

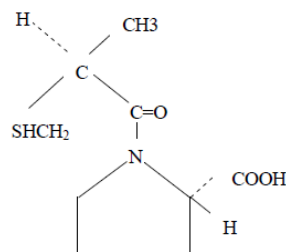
Untuk q= 2, maka persamaan (5) berubah menjadi: X₁+X₂ = 1

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 (Amstrong dan James, 1996).

6. Pemerian Bahan

a. Kaptopril

Kaptopril berupa serbuk hablur putih atau hampir putih, bau khas. Kaptopril mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan kloroform (Anonim, 1995).



Gambar 3. Struktur kimia kaptopril (Anonim, 1995).

Kaptopril adalah senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi, karena efektif dan memiliki toksisitas yang rendah. Kaptopril

memiliki waktu paruh yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Sekitar 60%-75% dari dosis kaptopril diabsorpsi dari sistem gastrointestinal dan puncak konsentrasi plasma dicapai sampai sekitar 1 jam. $t_{1/2}$ kaptopril 3 jam, $V_d = 2 \text{ liter/kg}$, $f = 0,65$ (Ritschel dan Kearns, 2004). Kaptopril sangat stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH yang tinggi (Patchett dkk., 1980).

b. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC)

HPMC merupakan polimer glukosa yang tersubstitusi dengan hidroksipropil dan metil pada gugus hidroksinya sehingga dapat berinteraksi dengan air membentuk gel. HPMC berbentuk serbuk atau granul, berwarna putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa.

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan matriks hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan obat dari tablet dengan metode difusi dan erosi kedalam suatu medium pelarut. HPMC mampu membentuk lapisan hidrogel yang kental pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan pencernaan. Gel inilah yang berperan sebagai barier pelepasan zat aktif, akibatnya memperlambat pelepasan obat dan durasi obat menjadi diperpanjang. Matriks dalam sediaan lepas lambat mempunyai derajat viskositas yang tinggi dengan konsentrasi 20%-80% w/w (Rowe dkk., 2009).

c. Natrium karboksi metilselulosa (NaCMC)

Natrium karboksi metilselulosa adalah garam natrium dari polikarboksilmetil eter selulosa. Merupakan serbuk atau granul, putih sampai krem, higroskopik. Mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal, tidak larut dalam etanol, dalam eter dan pelarut organik lain (Anonim, 1995).

NaCMC akan terdispersi dalam air, kemudian butir-butir NaCMC yang bersifat hidrofilik akan menyerap air dan terjadi pembengkakan. Air yang sebelumnya ada di luar granul dan bebas bergerak, tidak dapat bergerak lagi dengan bebas sehingga keadaan larutan lebih mantap dan terjadi peningkatan viskositas (Collett dan Moreton, 2002).

d. Avicel PH 101

Avicel merupakan partikel terdepolimerisasi, putih, tidak berasa, tidak berbau, bentuk serbuk, kristal tersusun atas partikel yang berpori. Avicel PH 101

digunakan untuk bahan pengisi tablet yang dibuat secara granulasi maupun cetak langsung, bahan penghancur tablet dan bahan antilekat. Avicel PH 101 diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik (Rowe dkk., 2009).

e. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit dan bau lemah khas. Kelarutan magnesium stearat praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan eter P. Sebagai *lubricant* digunakan dalam konsentrasi 0,25%-5% (Rowe dkk., 2009).

f. Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan serbuk hablur putih, stabil diudara kering, tetapi lembab secara perlahan akan terurai. Kebasaan akan bertambah bila larutan didiamkan, digoyang kuat atau dipanaskan. Larut dalam air dan tidak larut dalam etanol (Anonim, 1995). Natrium bikarbonat umumnya digunakan sebagai sumber karbondioksida dalam tablet dan granul *effervescent*. Juga digunakan secara luas untuk mengatur pH basa dalam sediaan (Rowe dkk., 2009).

g. Amilum Manihot

Amilum manihot merupakan serbuk halus berwarna putih, tidak berbau dan tidak berasa (Rowe dkk., 2009). Kelarutan praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol, tetapi larut dalam air panas (Anonim, 1995). Amilum sangat cocok digunakan sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dengan cara dibuat mucilago terlebih dahulu.

E. Landasan Teori

HPMC dan NaCMC merupakan turunan selulosa yang bersifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air. Lapisan gel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet lepas lambat.

Pada penelitian sebelumnya formulasi terbaik mengandung 100% HPMC karena pelepasan obat yang besar 96,22% pada waktu 8 jam dan tablet kaptopril floating lebih dari 8 jam (Vijayasankar dkk., 2011). Penggunaan matriks HPMC K15M, HPMC K100M, NaCMC maupun kombinasi menghasilkan suatu tablet *floating* di dalam lambung setelah terjadi proses penetrasi air kedalam tablet yang

selanjutnya matriks akan mengembang (Pare dkk., 2008). Bersamaan dengan pengembangan matriks, juga terjadi gas yang dihasilkan dari reaksi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang akan membantu proses pengapungan tablet (Sulaiman dkk., 2007). Semakin banyak jumlah HPMC maka gel yang terbentuk akan semakin besar dan mengembang sehingga sediaan akan semakin terapung dan semakin tinggi konsentrasi NaCMC maka akan membentuk gel yang semakin viskos sehingga pelepasan obat di dalam lambung akan semakin dihambat.

HPMC menunjukkan integritas matriks yang baik pada pH 2 dan NaCMC dapat mempercepat pembentukan gel dan dengan pelepasan obat yang memadai (Narendra dkk., 2008). HPMC dan NaCMC dikombinasikan agar diperoleh tablet lepas lambat dengan sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat yang lebih baik karena adanya gel yang terbentuk sehingga kemampuan obat berdifusi melewati massa gel semakin sulit dan obat menjadi lepas secara perlahan-lahan.

Kombinasi antara HPMC dan NaCMC sebagai matriks diharapkan dapat menghasilkan formula optimum tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*.

F. Hipotesis

Kombinasi antara matriks HPMC dan NaCMC pada perbandingan tertentu dapat membentuk sediaan tablet lepas lambat dengan pemeriksaan granul dan tablet serta pola pelepasan kaptopril yang optimum.

Kombinasi antara HPMC dan NaCMC sebagai matriks pada konsentrasi seimbang dapat menghasilkan formula optimum tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating*.