

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kaptopril merupakan golongan *angiotensin converting enzyme* (ACE) inhibitor yang banyak digunakan sebagai pilihan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena mempunyai toksisitas rendah (Kadin, 1982). Salah satu sistem yang dapat menahan obat untuk berada didalam lambung dalam waktu yang cukup lama dan dapat melepaskan efek terapi secara konstan adalah dengan menggunakan *floating drug delivery system* (FDDS). Mekanisme kerjanya adalah dengan membuat sediaan dapat mengapung dalam cairan lambung, Hal ini dikarenakan berat jenis (BJ) lebih kecil dari pada cairan lambung. Mekanisme mengapung dapat diformulasikan menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti hidroksipropil metilselulosa (HPMC), polisakarida serta komponen *effervescent* lainnya seperti natrium bikarbonat yang dapat melepaskan gas yang dapat membantu proses pengapungan (Khan dan Mohamed, 2009).

Natrium alginat dikombinasikan dengan HPMC karena natrium alginat merupakan polimer yang biasa menahan pelepasan dalam sediaan lepas lambat, selain itu juga berfungsi meningkatkan viskositas dari sediaan. Natrium alginat jika dikombinasikan dengan HPMC akan mengakibatkan viskositas dari gel meningkat dan mampu menghambat difusi zat aktif melalui matriks (Choi dkk., 2002). Penentuan formula optimum kombinasi HPMC dan natrium alginat dalam penelitian ini menggunakan metode *simplex lattice design* (SLD), dengan SLD dapat menentukan konsentrasi antara HPMC dan Natrium alginat secara matematis dan tepat. Dengan penggunaan SLD diharapkan dapat memperoleh formula optimum dari tablet lepas lambat sistem *floating*.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimana pengaruh penggunaan kombinasi HPMC dan natrium alginat sebagai matriks terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet kaptopril lepas lambat sistem *floating*?
2. Pada konsentrasi berapa kombinasi HPMC dan natrium alginat sebagai matriks dapat menghasilkan tablet kaptopril lepas lambat sistem *floating* optimum yang ditinjau dari sifat fisik dan pelepasan obat?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan natrium alginat sebagai matriks terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet kaptopril lepas lambat sistem *floating*.
2. Untuk mendapatkan formula tablet kaptopril lepas lambat yang optimum ditinjau dari sifat fisik dan pelepasan obat.

D. Tinjauan Pustaka

1. *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS)

Gastroretentive drug delivery system merupakan bentuk sediaan sediaan lepas lambat yang dirancang untuk tinggal dan bertahan dilambung sehingga dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela terapeutik sempit dan absorpsinya baik di lambung (Rocca dkk., 2003).

Beberapa teknik yang digunakan dalam sediaan *gastroretentive drug delivery system* adalah sebagai berikut :

a. *Floating System*

Floating system dibedakan menjadi dua yaitu *gas-generating system* dan *non-effervescent system*. Pada *gas-generating system* menggunakan polimer yang memiliki kemampuan mengembang (Garg dan Sharma, 2003). Pada *non-effervescent system* digunakan polimer yang memiliki daya pengembang tinggi (Khan dan Mohamed, 2009).

b. *Swelling System*

Bentuk sediaan yang apabila kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang besar sehingga tidak dapat keluar dari pilorus

dan obat ini akan tertahan didalam lambung dalam waktu yang diperlama (Khan dan Mohamed, 2009).

c. Bio/Mucoadhesif

Sistem *bio/mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau mucin dan memperpanjang waktu tinggal dilambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis (Chawla dkk., 2003).

d. High Density Systems

Sistem ini mempunyai berat jenis yang besar sehingga akan tenggelam dan tertahan pada rugae yaitu suatu tempat yang berada dekat dengan daerah pilorus lambung sehingga akan bertahan dari gerakan peristaltik perut (Garg dan Sharma, 2003).

e. Large Single-Unit Of Dosage Form

Bentuk sediaan ini mempunyai ukuran yang lebih besar dari pilorus sehingga akan bertahan di lambung (Garg dan Sharma, 2003).

2. Formulasi Tablet Lepas Lambat Sistem *Floating*

Pendekatan yang digunakan untuk membuat formulasi sediaan lepas lambat ada dua yaitu *single unit dosage form* dan *multiple unit dosage form*.

a. Single Unit Dosage Form

Pendekatan untuk membuat sediaan mengapung dalam cairan lambung pada sistem ini menggunakan dua cara. Pertama, menggunakan *carrier* yang mempunyai berat jenis (BJ) yang lebih rendah dari pada cairan lambung. Kedua, menggunakan *fluid-filled system*, sediaan ini mempunyai *chamber* berupa gas yang berada pada *mikrosporous* yang terletak di sebuah reservoir obat (Arora dkk., 2005).

b. Multiple-Unit Dosage Forms

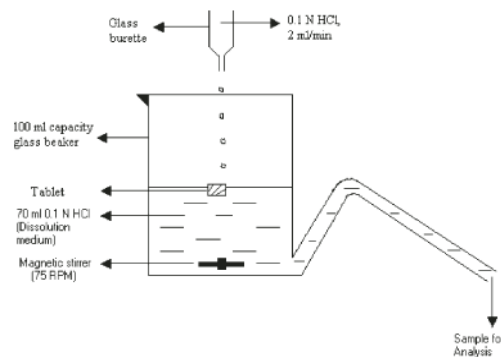
Multiple-unit dosage forms diformulasikan sebagai granul atau mikrosfer yang berisi polimer yang dapat mengembang seperti albumin, gelatin, amilum, *polymethacrylate*, *polyacrylamine*, dan *polyalkylcyanoacrylate* (Arora dkk., 2005).

3. Evaluasi Sediaan *Floating Drug Delivery System*

Parameter-parameter yang digunakan untuk evaluasi sediaan *gastroretentive* antara lain *floating duration*, profil disolusi, keseragaman kandungan, kekerasan, dan kerapuhan tablet. Evaluasi kemampuan mengambang dan pelepasan obat dilakukan secara *in vitro* dalam cairan lambung buatan bersuhu 37°C (Arora dkk., 2005).

4. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Disolusi yang dilakukan untuk evaluasi bentuk sediaan *floating system*. Dalam uji disolusi ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambah satu saluran tempat sampling yang menimpal pada dasar gelas beker. Media yang digunakan disesuaikan dengan keadaan di lambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Gohell dkk., 2009). Alat yang digunakan untuk uji disolusi seperti pada gambar 1.



Gambar1. Desain Alat Disolusi Untuk *Floating*(Gohell dkk., 2009).

5. Optimasi *Simplex Lattice Design*

Metode SLD dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula, sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik sesuai kriteria yang ditentukan. SLD hanya bisa digunakan untuk campuran yang bisa dikuantifikasi faktor-faktor lain yang mempengaruhi dalam percobaan harus dikendalikan sama seperti suhu, pengadukan diatur sama (Kurniawandan Sulaiman, 2009).

6. Pemerian Bahan

a) Kaptopril

Kaptopril 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 (Kadin, 1982).

b) HPMC

HPMC merupakan turunan dari metilselulosa, sehingga HPMC dapat berinteraksi dengan air membentuk gel. HPMC berbentuk serbuk atau granul, berwarna putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa. Beberapa dasar dapat diterimannya polimer ini yaitu kelarutan polimer yang khas dalam cairan lambung-usus serta dalam pelarut organik dan pelarut air (Lachmandkk., 1994).

c) Natrium Alginat

Natrium alginat berupa serbuk kasar berwarna kekuningan, berbau, dan berasa. Larut dalam air, asam, membentuk *hirophillic colloidal solution* Natrium alginat dalam bidang farmasi digunakan sebagai agen pengemulsi, penstabil, pensuspensi, dan sebagai pengental (Rogers dkk., 2009).

d) PVP K 30

Pemerian PVP-K 30 adalah serbuk putih atau putih kekuningan; berbau lemah atau tidak berbau, higroskopik, bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000 (Departemen Kesehatan RI, 1979). Sedangkan kelarutannya adalah mudah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), aseton, metanol dan air, praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral (Rogersdkk., 2009).

e) Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat dengan rumus melekul NaHCH_3 memiliki berat molekul 84,01 berwarna putih, tidak berbau, berupa serbuk kristal, dan sering digunakan pada sediaan farmasi sebagai sumber karbondioksida pada tablet *effervescent* dan granul (Rogers dkk., 2009).

f) Magnesium Stearat

Magnesium stearat mempunyai rumus molekul $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{MgO}_4$ serta berat molekul sebesar 591,24 berupa serbuk halus, berwarna putih, tidak berbau.

Magnesium stearat banyak digunakan pada bidang makanan, kosmetik, serta formulasi sediaan farmasi sebagai pelicin pada konsentrasi 0,2 – 5% w/w (Allen dan Luner, 2009).

E. Landasan Teori

Kaptopril merupakan obat yang biasa digunakan untuk pasien hipertensi dan gagal jantung. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat sehingga sesuai untuk dibuat sediaan lepas lambat, selain itu kaptopril mudah teroksidasi pada pH basa sehingga perlu dikembangkan formulasi yang dapat menahan obat di lambung dalam waktu yang cukup lama. Salah satu teknik yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan *floating drug delivery system* (Asyarie dkk., 2007).

Hidroksipropil metilselulosa bersifat higroskopis sehingga menyebabkan terjadinya ikatan antar partikel, hal ini menyebabkan granul tidak mengalir dengan baik dan mengakibatkan pengisian ke ruang kompresi tidak merata (Rogers dkk., 2009).

Menurut Rosiana dan Hadisoewignyo (2011) HPMC umumnya digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating*, yang mampu menahan lama sediaan tablet di dalam lambung selama ± 6 jam. Natrium alginat dapat dikombinasikan dengan HPMC dan digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat sistem *floating* karena mampu membentuk gel dengan viskositas yang tinggi sehingga dapat menambah viskositas dari pengembangan polimer HPMC, hal ini dapat menjadikan suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet dan pada akhirnya menyebabkan pelepasan obat menjadi lambat. Penambahan sodium bikarbonat diharapkan membantu tablet untuk mengapung dalam cairan lambung. Gas yang terbentuk akan terperangkap dalam gel yang mengakibatkan tablet mengembang dengan berat jenis lebih kecil dari cairan lambung sehingga tablet mengapung. Kombinasi HPMC dan natrium alginat dengan sistem *floating* diharapkan dapat membentuk tablet kaptopril lepas lambat yang optimal dilihat dari sifat fisik dan pelepasannya (Rosiana dan Hadisuwignyo, 2011).

F. Hipotesis

Kombinasi antara HPMC dan natrium alginat sebagai matriks berpengaruh terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating* yaitu menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, mempercepat FLT, dan memperkecil konstanta laju disolusi.

Kombinasi antara HPMC dan natrium alginat dapat membentuk gel dengan viskositas yang tinggi, sehingga dapat menjadikan suatu rintangan terjadinya difusi obat dan pada akhirnya menyebabkan pelepasan obat menjadi lambat.