

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kaptopril adalah senyawa aktif yang berfungsi sebagai *inhibitor angiotensin converting enzyme* (ACE) yang banyak digunakan untuk pasien yang mengalami gagal jantung dan hipertensi. Kaptopril mempunyai waktu paruh yang relatif singkat, sehingga dapat dikembangkan sebagai sediaan tablet lepas lambat, karena sediaan lepas lambat yang dapat menahan pelepasan obat sehingga dapat bertahan di lambung dalam waktu yang relatif lama. Pengembangan tablet kaptopril lepas lambat akan memberikan keuntungan pada pasien yang menggunakan obat ini dalam waktu yang cukup lama (Asyrie dkk., 2007).

Salah satu cara untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat yang mudah terurai pada pH usus atau alkali serta memiliki absorpsi lokal di lambung dan usus adalah dengan sediaan lepas lambat *mucoadhesive*. Sediaan *mucoadhesive* adalah sistem penghantaran obat dengan menggunakan polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive* setelah terjadinya proses hidrasi, sehingga dapat digunakan sebagai penghantar obat dalam waktu yang lebih lama. Jenis polimer *mucoadhesive* yang sudah diteliti antara lain karboksimetil selulose, gom arab dan natrium alginat (Indrawati dkk., 2005). Telah dilakukan penelitian, kombinasi antara natrium alginat-seng asetat-xanthan gom dapat mempertahankan pelepasan ranitidin HCl yang mudah larut dalam air sampai 24 jam, hal ini terjadi karena *cross linked* antara natrium alginat dan kalium asetat sehingga pelepasan obat dapat dijaga. Penelitian lain juga menyebutkan kombinasi matriks yang terdiri dari 40% natrium alginat dan xanthan gum 30% dapat mempengaruhi pelepasan tablet lepas lambat kaptopril selama 12 jam (Asyrie dkk, 2007).

Penelitian diatas memungkinkan penggunaan natrium alginat sebagai matriks dapat mempengaruhi profil pelepasan obat dalam waktu yang cukup lama. Semakin banyak penambahan natrium alginat, maka daya lekat *mucoadhesive* juga akan semakin baik. Natrium alginat merupakan golongan polisakarida yang merupakan salah satu polimer yang baik untuk sediaan *mucoadhesive*. Dalam

penelitian ini, natrium alginat dikombinasi dengan HPMC. Menurut Rahman dkk, (2009) penggunaan HPMC sebagai matriks sediaan lepas lambat dikarenakan matriks dapat terhidrasi dengan cepat jika kontak dengan air dan menghasilkan lapisan barrier di sekitar tablet sehingga dapat melindungi tablet saat terjadi kontak dengan jaringan mukosa.

Penggunaan kombinasi matriks yang tepat antara HPMC dan natrium alginat sebagai matrik tablet *mucoadhesive* terhadap sifat fisik dan profil pelepasan obatnya masih perlu dilakukan penelitian, sehingga dapat ditemukan formula yang optimal sebagai tablet kaptopril *mucoadhesive*. Penentuan formula optimum kombinasi antara natrium alginat dan HPMC dalam penelitian ini menggunakan metode *simplex lattice design*, penggunaan metode *simplex lattice design* diharapkan dapat memperoleh formula optimum dari tablet lepas lambat *mucoadhesive* dengan matriks natrium alginat dan HPMC.

B. Perumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu

1. Bagaimana pengaruh kombinasi matriks HPMC dan natrium alginat terhadap sifat fisik tablet *mucoadhesive* dan pelepasan kaptopril dari sediaan *mucoadhesive*.
2. Pada konsentrasi berapa penggunaan kombinasi HPMC dan natrium alginat menghasilkan formula tablet *mucoadhesive* yang optimum.

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matriks HPMC dan natrium alginat terhadap sifat fisik dan pelepasan zat aktif dari sediaan tablet *mucoadhesive*.
2. Untuk mendapatkan formula tablet yang paling optimum untuk tablet lepas lambat *mucoadhesive*.

D. Tinjauan Pustaka

1. *Gastroretentive Drug Delivery System*

Gastroretentive drug delivery system adalah salah satu jenis sediaan lepas lambat yang dibuat untuk dapat tinggal dan dapat bertahan di dalam lambung dalam waktu yang relatif lama, sehingga mampu memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki indeks terapeutik sempit dan absorpsinya baik di lambung (Rocca dkk., 2003).

Sediaan lepas lambat memiliki beberapa kelebihan dibandingkan beberapa sediaan tablet konvensional, kelebihan tersebut antara lain dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, mengurangi efek yang merugikan karena tidak ada fluktuasi kadar obat di dalam darah, serta durasi efek terapi yang diinginkan lebih panjang. Upaya untuk meningkatkan waktu tinggal tablet di dalam lambung dapat digunakan beberapa cara antara lain *mucoadhesive*, pengapungan, pengendapan, pengembangan atau modifikasi bentuk tablet yang lain. Kecepatan pelepasan obat dari sistem matriks sangat bergantung pada jenis dan jumlah matriks yang digunakan. Kombinasi matriks yang tepat akan mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dari sediaanannya (Wikarsa & Valentina, 2011).

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

a. *Floating system*

Sistem *Floating* (pengapungan) merupakan sistem dengan densitas rendah, memiliki kemampuan mengapung dan dapat tinggal di lambung untuk beberapa lama. Bentuk sediaan dengan sistem mengapung banyak diformulasi dengan matriks-matriks hidrofilik atau HBS (*hydrodynamically balance system*). Matriks hidrofilik yang biasanya digunakan untuk membuat sediaan bentuk *floating* antara lain CMC dan HPMC, matriks tersebut dapat terhidrasi dengan cepat jika kontak dengan air dan menghasilkan lapisan barier di sekitar tablet (Rahman dkk., 2009).

Sistem *floating* dibedakan menjadi dua yaitu *gas-generating system* dan *non-effervescent system* (Garg & Gupta, 2008).

b. Swelling system

Bentuk sediaan yang apabila terjadi kontak dengan cairan lambung, maka akan mengembang dengan ukuran yang besar sehingga tidak dapat keluar dari *pilorus* dan obat ini akan tertahan di dalam lambung dalam waktu yang relatif lebih lama (Khan dkk., 2009).

c. Bio/mucoadhesive

Sistem penghantaran *mucoadhesive* adalah suatu sistem penghantaran obat bersama-sama polimer *mucoadhesive* yang didesain untuk dapat berkontak lebih lama dengan membran mukosa dalam saluran pencernaan. Sistem penghantaran *mucoadhesive* ini bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat di dalam saluran pencernaan sehingga memberikan keuntungan farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Suryani dkk., 2009).

Sistem *mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin* (Chawla dkk., 2003). Mekanisme perlekatan *mucoadhesive* pada *mucin* diawali dengan adanya kontak antara sediaan dan mukus, dilanjutkan dengan adanya interpenetrasi polimer ke dalam mukus. Mukus adalah sekret jernih dan kental yang melekat di dalam lambung. Tebal mukus antara 50-450 um dengan komposisi yang bervariasi tergantung spesies dan lokasi, anatomi dan keadaan normal dan patologi organisme. Adanya ikatan kimia yang terjadi pada *bioadhesive*, yaitu pertama ikatan kovalen, ikatan ini tidak diinginkan pada *bioadhesive* karena sangat kuat kekuatannya, yang kedua adalah ikatan yang disebabkan karena gaya tarik menarik antara gugus molekul yang berbeda, seperti gaya elektrostatik, gaya van der Waals, ikatan hidrogen dan hidrofob (Indrawati dkk., 2005).

d. High Density System

Sistem ini mempunyai masa jenis kurang lebih 3 gm/cm^3 sehingga dapat bertahan di rongga dalam lambung dan dapat bertahan dari gerakan peristaltik. Kesulitan formulasi yang dihadapi berhubungan dengan besarnya jumlah obat (>50%) dan menyesuaikan berat jenis antara $2,4-2,8 \text{ gm/cm}^3$ (Dhosi & Tank., 2012).

2. Pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet.

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet dilakukan dengan menggunakan metode Patel yang dimodifikasi dengan mukosa gastrik kelinci sebagai model membran (Patel dkk., 2007). Tablet dilekatkan pada mukosa dengan diberi beban sebesar 5g selama 1menit, kemudian beban dilepaskan. Kekuatan *mucoadhesive* diukur dalam beban yang dibutuhkan tablet untuk melepaskan diri dari membran tersebut dinyatakan dalam gram (Patel dkk., 2007).

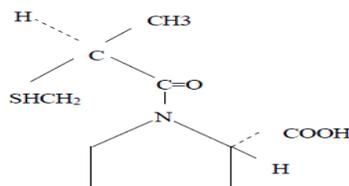
Uji *bioadhesive in vitro*.

Uji *bioadhesive* ini bertujuan untuk mengetahui seberapa cepat granul dapat melekat pada mukosa lambung dan usus dalam waktu 5 menit. Uji ini dilakukan dengan menggunakan jaringan lambung yang telah dipotong dan dilekatkan pada penyokong alumunium kemudian ditempatkan pada kemiringan 45 derajat. Granul yang melekat dielusi dengan cairan dengan kecepatan 22 ml/menit (Suryani dkk., 2009).

3. Pemerian Zat Aktif

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 hampir putih, bau khas seperti sulfide. Melebur pada suhu 104° sampai 110° . Kelarutan mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan dalam kloroform. Struktur kaptopril ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur Molekul Kaptopril (Depkes, 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 1jam. $t^{1/2}$ kaptopril 3 jam, $V_d = 2$ liter/ Kg, $f = 0,65$ (Ritschel & Kearns., 2004).

Kaptopril mempunyai dosis lazim sebesar 6,25-25 mg dan kecepatan eliminasinya 0,3465/jam (Irawan & Fudholi, 2009). 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. Natrium Alginat

Natrium alginat adalah garam natrium dari asam alginat, mengandung tidak kurang dari 18% dan tidak lebih dari 21% karbondioksida. Larut dalam air dengan membentuk koloid kental, tidak larut dalam etanol, eter, kloroform serta asam dengan pH kurang dari 3. Biasanya digunakan sebagai penstabil, pengental, pengemulsi (Depkes, 1995). Natrium alginat merupakan salah satu golongan polisakarida yang merupakan salah satu golongan polimer alam yang mempunyai daya *mucoadhesive* yang baik dan sangat cocok dikembangkan sebagai matriks sediaan lepas lambat (Indrawati dkk., 2005).

c. Hydroxypropyl methylcellulose

Hydroxypropyl methylcellulose tersusun dari polimer glukosa yang tersubstitusi dengan hidroksipropil dan metil pada gugus hidroksinya mengakibatkan HPMC dapat berinteraksi dengan air membentuk gel. HPMC berbentuk serbuk atau granul, berwarna putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa. HPMC memiliki kelarutan yang khas dalam cairan lambung, usus serta dalam pelarut organik dan pelarut air. Penggunaan HPMC dalam formulasi tidak berpengaruh terhadap kekerasan tablet, stabil terhadap panas, cahaya, udara dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban (Lachman dkk., 1994).

Hydroxypropyl methylcellulose sering digunakan untuk formulasi sediaan oral, *ophthalmic*, *nasal*, dan topikal. Pada sediaan oral seperti tablet, HPMC digunakan sebagai bahan pengikat (konsentrasi 2-5% w/w), penyalut (konsentrasi 2-20% w/w), dan sebagai matrik untuk sediaan lepas lambat (konsentrasi 10-80% w/w) (Rowe dkk., 2009).

d. PVP K 30

Pemerian PVP-K 30 adalah serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopik, bobot molekul antara 10.000 hingga 700.000 (Depkes RI., 1979).

e. Magnesium Stearat

Magnesium stearat mempunyai bobot molekul sebesar 591,24 berupa serbuk halus, berwarna putih, tidak berbau. Magnesium stearat biasanya digunakan pada bidang makanan, kosmetik, serta sebagai pelicin untuk sediaan farmasi (Allen & Luner, 2009).

E. Landasan Teori

Kaptopril mempunyai durasi efek anti hipertensi dari dosis tunggal 6-8 jam, dengan demikian kaptopril tepat untuk dihantarkan dalam sistem lepas lambat. Salah satu teknik lepas lambat yang digunakan dalam penelitian adalah dengan sistem *mucoadhesive*, yaitu suatu teknik yang dapat digunakan untuk mengetahui daya lekat suatu obat pada lambung atau usus halus (Asyrie dkk., 2007).

Penelitian terkait pernah dilakukan oleh Indrawati dkk. (2005) dan Asyrie ddk. (2007). Dari penelitian keduanya di jelaskan bahwa semakin banyak penggunaan natrium alginat, maka daya lekat *mucoadhesive* juga semakin baik, Penggunaan HPMC dalam penelitian ini dimaksudkan untuk melindungi perlekatan sediaan dari kerusakan jaringan mukosa saat dilakukan pengujian (Rahman dkk., 2009). Kombinasi antara natrium alginat dan HPMC dapat diperoleh sediaan yang mempunyai daya *mucoadhesive* baik, serta sediaan tidak akan rusak oleh jaringan mukosa. Kombinasi kedua matriks juga akan mempengaruhi sifat fisik dari tablet *mucoadhesive* itu sendiri, contohnya tablet *mucoadhesive* akan lebih keras dari tablet konvensional (Wikarsa & Valentina, 2011). Penggunaan natrium alginat dan HPMC mempengaruhi pelepasan zat aktif dari sediaan, karena kombinasi keduanya mampu membentuk gel dengan viskositas tinggi sehingga dapat menambah viskositas HPMC, hal ini dapat menjadi suatu rintangan alami terjadinya difusi obat dari tablet, sehingga

menyebabkan pelepasan obat menjadi lambat. Kombinasi natrium alginat dan HPMC diharapkan dapat membentuk tablet lepas lambat yang optimal dilihat dari sifat fisik dan pelepasan obatnya.

F. Hipotesis

Penggunaan kombinasi matriks natrium alginat dan HPMC akan mempengaruhi sifat fisik dan profil disolusi tablet *mucoadhesive* yaitu meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, meningkatkan daya lekat tablet serta menaikkan kecepatan disolusi.

Formula optimum tablet kaptopril lepas lambat diperoleh dari formula dengan perbandingan matriks HPMC (25%) dan natrium alginat (75%).