

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kaptopril adalah senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang telah banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi, kaptopril banyak dipilih karena efektif dan toksisitasnya rendah. Kaptopril memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 1-3 jam serta memiliki absorpsi yang baik di lambung sehingga sesuai untuk dibuat sediaan lepas lambat *mucoadhesive* (Asyarie dkk., 2007).

Salah satu sistem yang dapat digunakan untuk menahan obat agar berada di dalam lambung dalam waktu yang lama adalah menggunakan sistem *mucoadhesive*. Mekanisme kerja sistem ini yaitu perlekatan tablet pada sel epitel lambung atau mucin sehingga akan memperpanjang waktu tinggal di lambung. Sistem ini dirancang dengan menggunakan polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive*, sehingga dapat digunakan untuk menghantarkan obat pada target *site*-nya. Salah satu polimer *biomucoadhesive* yang digunakan berasal dari golongan karboksil yaitu sodium karboksi metilselulosa (SCMC). Penggunaan polimer sodium karboksi metilselulosa secara tunggal untuk formulasi tablet *mucoadhesive* akan mengalami *gelling*, yang akan membuat tablet menempel di lambung. Untuk itu perlu dilakukan kombinasi dengan suatu bahan tambahan yang bersifat sukar larut dalam air seperti etilselulosa. Etilselulosa dapat mengontrol pelepasan obat serta mempertahankan integritas matriks lebih dari 12 jam karena etilselulosa mempunyai kelarutan dalam air yang lebih kecil dari sodium karboksi metilselulosa sehingga akan memperlambat penetrasi air masuk ke dalam matriks tersebut (Chowdary dkk., 2003).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang kombinasi antara matriks sodium karboksimetilselulosa dan etilselulosa untuk menghasilkan tablet kaptopril lepas lambat yang paling optimum.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu

1. Bagaimana pengaruh kombinasi SCMC dan etilselulosa terhadap sifat fisik tablet kaptopril dan pola pelepasannya ?.
2. Pada konsentrasi berapa di dapat tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive* yang optimum ?.

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi SCMC dan etilselulosa terhadap sifat fisik tablet kaptopril dan pola pelepasannya.
2. Untuk mendapatkan formula tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive* yang optimum.

D. Tinjauan Pustaka

1. *Gastroretentive Drug Delivery System*

Gastroretentive drug delivery sytem yaitu sediaan lepas lambat yang dirancang untuk tetap tinggal dan bertahan di lambung dalam waktu yang cukup lama sehingga dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela terapeutik yang sempit dan absorpsinya baik di lambung (Rocca dkk., 2003).

Beberapa macam bentuk sediaan *gastroretentive drug delivery system* antara lain:

a. *Floating system*

Bentuk sediaan ini dirancang untuk dapat mengapung pada cairan lambung yang memiliki berat jenis $1,004 \text{ g/cm}^3$. Pada saat sediaan mengapung pada cairan lambung obat dilepaskan secara perlahan dari sistem sehingga akan meningkatkan absorpsi dan pengontrolan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma darah (Doshi dan Thank, 2012). Sistem ini diformulasikan menggunakan polimer yang memiliki daya pengembang tinggi seperti *hydroxypropil methyl cellulose* (HPMC), *polyacrylate polymers*, *polyvinyl acetat*, *carbopol*, *agas*, *sodium alginate*, *calcium chloride*, *polyethylene oxide* dan *polycarbonate* (Khan dkk., 2009).

b. High density system

Sistem ini mempunyai massa jenis kurang lebih 3g/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 $2,4\text{-}2,8\text{ g/cm}^3$. Pelicin seperti *barium sulphate*, *zinc oxide*, *titanium oxide* dan *iron powder* harus ditambahkan pada formulasi *high density system* (Dhosi dan Thank, 2012).

c. Swelling system

Bentuk sediaan ini diformulasikan agar dapat mengembang pada ukuran yang dapat mencegah keluar dari pilorus lambung sehingga dapat bertahan di lambung dalam waktu yang diperlama. Sistem ini juga dapat disebut *plug type system* karena dapat bertahan pada *pyloric sphincter* (Dhosi dan Thank, 2012).

d. Mucoadhesive system

Bentuk sediaan ini dapat berupa granul, pellet, tablet matriks, kapsul, dan mikrokapsul. Sediaan ini ditahan di lambung berdasarkan atas mekanisme perlekatan pada permukaan sel epitel atau pada mukus dalam waktu yang cukup lama. Mukus merupakan sekret jernih, kental dan juga melekat yang membentuk suatu lapisan tipis dan berbentuk gel yang kontinyu menutupi dan beradhesi pada permukaan epitel mukosa. Tebal mukus bermacam-macam $50\text{-}450\text{ um}$ dan berkomposisi bervariasi tergantung anatomi, lokasi, keadaan suatu organisme. Komposisinya yaitu 95% air, $0,5\text{-}5,0\%$ glikoprotein, 1% garam mineral dan $0,5\text{-}1\%$ adalah protein bebas (Indrawati dkk., 2005)

Pada sistem ini mengakibatkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung dan akan mempengaruhi lama waktu tinggal di lambung yaitu dengan cara menaikkan durasi kontak antara sediaan dengan membran biologisnya. Sistem ini juga sering digunakan untuk pengembangan dalam GRDDS (*Gastroretentive Drug Delivery System*) melalui penggunaan polimer bio/mucoadhesive. Perlekatan sistem ini akan meningkatkan waktu tinggal di lambung menjadi lebih lama terutama di tempat aksinya (Chawla dkk., 2003).

2. Formulasi Tablet Lepas Lambat *Mucoadhesive*

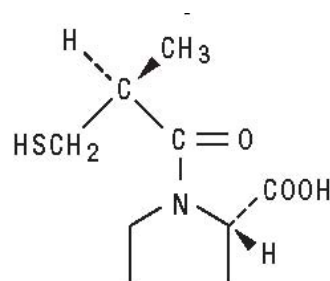
Pada tablet *mucoadhesive* diformulasikan dengan menggunakan *mucoadhesive* polimer seperti *macromolecular*, *hydrophilic gelling substance* dengan kelompok ikatan hidrogen seperti *carboxyl*, *hydroxyl*, golongan *amide* dan *sulfate* seperti *crosslinked polycrylic acids*, *sodium carboxymethyl cellulose*, *sodium alginate* dan *carrageenan* yang dapat melekat pada permukaan gastrointestinal lambung. Menurut penelitian Irawan dan Fudholi (2009), tablet kaptopril dengan basis chitosan, natrium karboksi metil selulose dan magnesium stearat dengan sistem *mucoadhesive* menghasilkan kekuatan *mucoadhesive* (26-30 g) dan DE_{480} (*dissolution efficiency* $\geq 70\%$).

Pada pembuatan sediaan tablet lepas lambat sistem yang sering digunakan dan dianggap sistemnya paling sederhana yaitu dengan sistem matriks (Simon, 2001). Sistem formulasi pada matriks dapat ditingkatkan yang bertujuan untuk dapat mengontrol secara efektif suatu kecepatan ketersediaan obat (Lachman dkk., 1994).

3. Pemerian Zat Aktif

a. Kaptopril

Kaptopril adalah suatu obat yang zat aktifnya mempunyai fungsi sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang sering digunakan pada pengobatan gagal jantung maupun hipertensi karena sifatnya yang efektif dan tingkat toksisitasnya juga rendah. Kaptopril sendiri mempunyai waktu paruh yang relatif singkat sehingga cocok untuk dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat (Asyarie dkk., 2007).



Gambar 1. Struktur Molekul Kaptopril (Depkes RI, 1995)

Sekitar 60-75% dari dosis kaptopril diabsorpsi dari sistem gastrointestinal dan puncak konsentrasi plasma dicapai sampai sekitar 1 jam, Kaptopril mempunyai $t^{1/2} = 3$ 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. Sodium karboksi metilselulosa

Sodium karboksi metilselulosa mempunyai fungsi sebagai *coating agent*, *stabilizing agent*, *suspending agent*, bahan pengikat tablet. SCMC biasanya digunakan secara luas didalam formulasi farmasi oral dan topikal, terutama untuk sifat viskositas yang meningkat. Konsentrasi tinggi biasanya pada 3-6%, digunakan juga sebagai bahan utama untuk perawatan luka, bagian dermatologis yang mana digunakan sebagai *mucoadhesive* dan menyerap eksudat luka maupun air transepidermal dan keringat. Sifat *mucoadhesive* ini dirancang untuk penggunaan setelah operasi seperti perlekatan jaringan serta melokalisasi kinetika pelepasan bahan aktif yang digunakan dimembran mukus dan perbaikan tulang. Penggunaan sodium karboksi metilselulosa dapat melindungi dan menghantarkan zat aktif dengan baik yang dikenal sebagai zat pelindung, sehingga zat aktif akan tertahan lebih lama dalam sediaan. Sodium karboksi metilselulosa stabil meskipun pada keadaan yang higroskopis, sodium karboksi metilselulosa walaupun berada pada kelembaban yang tinggi dapat menyerap hingga 50% air (Parsons, 2005).

c. Etilselulosa

Etilselulosa biasa digunakan dalam formulasi oral sebagai zat pelapis untuk tablet dan granul. Etilselulosa digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat, untuk menutupi hal yang tidak diinginkan atau untuk memperbaiki stabilitas dari formula. Bahan ini larut dalam pelarut organik maupun pelarut campuran, mempunyai viskositas yang tinggi, dapat digunakan sebagai bahan pengikat dan dapat dicampur dalam granulasi basah atau kering, Etilselulosa merupakan bahan dengan tingkat kerapuhan yang rendah, meskipun dengan uji disolusi yang buruk. Etilselulosa ini sering digunakan pada kosmetik dan bahan makanan (Dahl, 2005).

E. Landasan Teori

Kaptopril stabil pada kondisi suhu dan kelembaban normal, namun dalam larutan gugus tiolnya akan teroksidasi menjadi kaptopril disulfide (Kadin, 1982), memiliki sifat yang mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus, perlu diperhatikan strategi pengembangan tablet kaptopril lepas lambat yang cukup kuat menahan pelepasan obat dan dapat bertahan dalam lambung dalam waktu yang cukup lama (Seta dkk., 1988).

Salah satu sistem yang dapat digunakan untuk menahan obat agar berada di dalam lambung dalam waktu yang lama adalah menggunakan sistem *mucoadhesive*. Salah satu polimer *biomucoadhesive* yang digunakan berasal dari golongan karboksil yaitu sodium karboksi metilselulosa (SCMC). Penggunaan polimer sodium karboksi metilselulosa secara tunggal untuk formulasi tablet *mucoadhesive* akan menyebabkan terbentuknya *gelling* secara perlahan dan akan terlarut pada kisaran waktu 4-5 jam. Untuk itu perlu dilakukan kombinasi dengan suatu bahan tambahan yang bersifat yang sukar larut dalam air seperti Etilselulosa. Etilselulosa dapat mengontrol pelepasan obat serta mempertahankan dan intergeritas matriks lebih dari 12 jam karena etilselulosa mempunyai kelarutan dalam air yang lebih kecil dari sodium karboksi metilselulosa sehingga akan memperlambat penetrasi air masuk kedalam matriks tersebut (Chowdary dkk., 2003).

Penggunaan kombinasi sodium karboksi metilselulosa dan etilselulosa sebagai matriks akan mempengaruhi sifat fisik tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive* dan penggunaan kombinasi ini diharapkan dapat menghasilkan sediaan kaptopril lepas lambat yang dapat mempertahankan keutuhan matriks dan tertahan di lambung (Lachman dkk., 1994).

F. Hipotesis

Kombinasi matriks sodium karboksimetilselulosa dengan etiliselulosa mempengaruhi sifat fisik dan pelepasan obat kaptopril lepas lambat *mucoadhesive*, penambahan konsentrasi jumlah SCMC yang semakin banyak dapat meningkatkan daya lekat tablet dan kecepatan disolusi, pada penambahan etiliselulosa yang semakin banyak dapat meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan tablet dan menghasilkan sifat alir yang baik.

Formula dengan perbandingan SCMC : etiliselulosa (88 mg : 84 mg) diperoleh tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive* optimum.