

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal di lambung memiliki beberapa keuntungan, diantaranya untuk obat-obat yang memiliki absorpsi rendah di saluran intestinal/kolon, aksi lokal di lambung, sedikit larut dalam pH alkali, obat-obat dengan jendela absorpsi sempit, absorpsi cepat di saluran gastrointestinal (Rocca *et al.*, 2003).

Kaptopril merupakan obat antihipertensi yang menurunkan tekanan darah tinggi dengan jalan menghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan pembentukan angiotensin II, yang bersifat vasokonstriksi kuat (Tjay, 1986). Pengembangan kaptopril dibuat sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* memiliki beberapa keuntungan diantaranya aktivitas obat yang diperpanjang, mengurangi terjadinya efek samping obat, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ansel, 2005).

Alasan kaptopril dibuat sediaan lepas lambat sebab waktu paruhnya yang pendek yaitu 1-3 jam, dosis pemakaiannya rendah yaitu 12,5 mg; 25 mg dan 50 mg, digunakan pada jangka waktu lama untuk hipertensi, mudah larut dalam air dan teroksidasi pada pH usus (Asyarie *et al.*, 2007). Salah satu metode yang digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat adalah bentuk sediaan yang dirancang untuk tinggal di lambung dalam waktu yang lama. Bentuk Sediaan yang dapat mempertahankan obatnya di lambung dalam waktu tertentu disebut *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS). Salah satu tehnik *gastroretentive* adalah sistem *floating* (Arora *et al.*, 2005). Sistem *Floating* pada lambung berisi obat yang dilepaskan secara perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas lebih rendah dari cairan lambung sehingga dapat tetap mengapung pada lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dapat lepas secara perlahan sesuai kecepatan yang diinginkan (Sulaiman *et al.*, 2007).

Hidroksipropil metilselulosa merupakan matriks hidrokolid yang mempunyai daya pembembang dan etilselulosa merupakan matriks hidrofobik

yang memiliki stabilitas baik pada berbagai pH dan kelembaban (Prajapati *and* Patel, 2010). Ganesh *and* Deecaraman (2011) menunjukkan bahwa kombinasi keduanya dapat digunakan sebagai matriks lepas lambat *floating* kaptopril yang menghasilkan tablet *floating* kaptopril yang baik.

Alasan hidroksipropil metilselulosa dikombinasi dengan etilselulosa dalam pengembangan sediaan lepas lambat adalah untuk obat-obat yang kelarutannya cepat didalam air, matriks hidrofilik dikombinasi dengan matriks hidrofobik. Hidroksipropil metilselulosa merupakan matriks hidrofilik. Matriks hidrofilik terbatas penggunaannya untuk obat-obat yang kelarutannya tinggi didalam air dikarenakan difusi melalui gel hidrofilik sangat cepat sehingga untuk mengatasi hal tersebut digunakan kombinasi dengan etilselulosa yang merupakan matriks hidrofobik yang memiliki keuntungan stabilitas baik pada berbagai pH dan kelembaban (Prajapati *and* Patel, 2010), dengan penambahan etilselulosa maka akan meningkatkan viskositas sehingga pelepasan dapat diperlambat (Rowe *et al.*, 2009). Ganesh *and* Deecaraman (2011) menunjukkan bahwa kombinasi matriks antara etilselulosa dengan hidroksipropil metilselulosa menghasilkan suatu tablet yang memiliki viskositas yang baik yang akan berpengaruh pada proses *swelling*, integritas matriks dan kemungkinan *floating* yang baik.

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian pengaruh kombinasi matriks etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa tablet lepas lambat sistem *floating* kaptopril terhadap sifat fisik dan disolusi tablet serta mengetahui konsentrasi yang dapat menghasilkan tablet kaptopril *floating* yang optimum.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi kombinasi matriks etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa tablet lepas lambat *floating* kaptopril terhadap sifat fisik dan disolusi tablet?
2. Pada konsentrasi berapakah kombinasi matriks antara etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa dapat menghasilkan tablet lepas lambat *floating* kaptopril yang optimum?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi matriks etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa tablet lepas lambat *floating* kaptopril terhadap sifat fisik dan disolusi tablet.
2. Mengetahui konsentrasi kombinasi matriks antara etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa yang dapat menghasilkan tablet lepas lambat *floating* kaptopril yang optimum.

D. Tinjauan Pustaka

1. *Gastroretentive Drug Delivery System*

Gastroretentive Drug Delivery System adalah sediaan yang dapat dipertahankan di lambung. Bentuk sediaan ini dapat memperbaiki kontrol pelepasan obat yang memiliki jendela terapeutik sempit dan absorpsinya baik di lambung (Sulaiman *et al.*, 2007). GRDDS dapat meningkatkan kontrol pelepasan obat yang dirancang untuk melepaskan obatnya secara bertahap dalam waktu yang lama sebelum diabsorpsi (Arora *et al.*, 2005). Beberapa teknik *gastroretentive* diantaranya :

a. *Floating system*

Floating system merupakan salah satu teknik *gastroretentive*. Sistem ini pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, memiliki densitas kecil serta daya apung untuk mengapung pada cairan lambung dan tinggal di lambung

dalam waktu yang lama. Selama mengapung, obat akan dilepaskan secara perlahan-lahan sesuai kecepatan yang diinginkan sehingga dapat meningkatkan GRT (*Gastric Residence Time*) dan penurunan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2000).

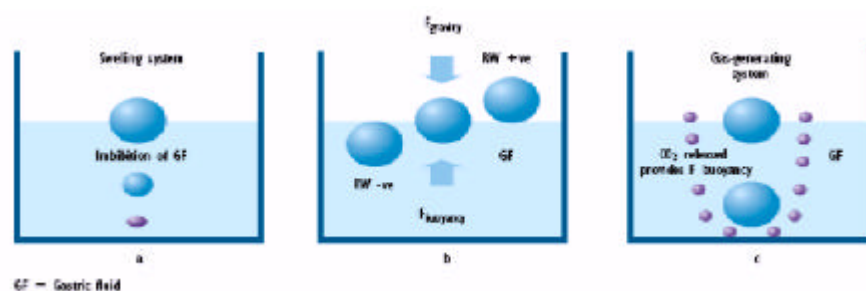
Terdapat 2 jenis sistem *floating* yaitu:

1). *Non-effervescent system*

Non-effervescent system merupakan sistem yang menggunakan matriks pengembang seperti selulose hidrokoloid, polisakarida dan polimer pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimethakrilat, dan polistiren (Arora *et al.*, 2005).

2). *Effervescent system*

Effervescent system merupakan sistem yang terbentuk karena agen pembentuk gas seperti karbonat yang bereaksi dengan asam lambung sehingga membentuk karbon dioksida yang menjadikan mereka dapat *floating* (Rocca *et al.*, 2003). Sistem ini disiapkan dengan suatu polimer yang dapat mengembang seperti metosel, polisakarida seperti kitosan, komponen *effervescent* seperti sodium bikarbonat, asam sitrat dan asam tartrat (Garg and Sharma, 2003). Ketika matriks kontak dengan cairan lambung maka akan membentuk gel, gas yang dihasilkan dari reaksi asam sitrat dan natrium bikarbonat terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang sehingga tablet akan mengapung dan bertahan dalam waktu tertentu (Gambar 1) (Sulaiman *et al.*, 2007).



Gambar 1. Mekanisme sistem *floating* (Garg and Sharma, 2003).

b. Bio/Mucoadhesive system

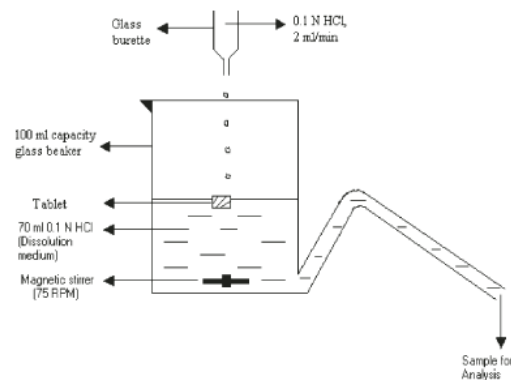
Sistem *bio/mucoadhesive* adalah suatu sistem yang mengakibatkan tablet terikat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin*. Sediaan ini memperpanjang waktu tinggal di lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis (Sulaiman *et al.*, 2007).

c. Swelling system

Swelling system adalah bentuk sediaan yang ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati pilorus. Hasilnya adalah bentuk sediaan tetap berada dalam lambung dalam beberapa waktu tertentu (Sulaiman *et al.*, 2007).

2. Disolusi

Disolusi adalah proses melarutnya suatu obat. Suatu obat agar dapat diabsorpsi maka obat tersebut pertama kali harus dapat terlarut dalam cairan dimana obat tersebut akan diabsorpsi (Gambar 2) (Sulaiman, 2007).



Gambar 2. Desain alat disolusi untuk *floating* dengan medium disolusi HCl 0,1 N (Gohel *et al.*, 2004).

3. Optimasi Model *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu pendekatan empiris yang dapat digunakan untuk memperkirakan jawaban yang tepat sebagai suatu fungsi dari variabel-variabel yang sedang dikaji sesuai dengan respon-respon yang dihasilkan dari rancangan percobaan yang dilakukan. Formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Permasalahan umum dalam studi formulasi terjadi apabila komponen-komponen formula diubah-ubah dalam upaya untuk mengoptimalkan

hasil. Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik (dari campuran tersebut) sesuai kriteria yang ditentukan.

Simplex lattice design hanya bisa digunakan untuk campuran yang bisa dikuantifikasi (secara fisik ada), misal campuran pelarut atau bahan (Kurniawan and Sulaiman, 2009).

4. Pemerian Bahan

a. Kaptopril

Pemerian kaptopril adalah serbuk hablur putih atau hampir putih; bau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu 104° sampai 110° C sedangkan kelarutannya adalah mudah larut dalam air, metanol, etanol dan kloroform (Anonim, 1995). Waktu paruhnya pendek yaitu 1-3 jam, dosis pemakaiannya rendah yaitu 12,5 mg; 25 mg dan 50 mg, digunakan pada jangka waktu lama untuk hipertensi, mudah larut dalam air dan teroksidasi pada pH usus (Asyarie *et al.*, 2007).

b. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC)

Pemerian hidroksipropil metilselulosa adalah tidak berbau, tidak berasa, putih atau krim putih, berserat atau serbuk granul (Rogers, 2009). Penggunaan hidroksipropil metilselulosa sebagai matriks lepas lambat adalah 10%-80% sedangkan kelarutannya adalah larut dalam air dingin, larutan koloid, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometan, metanol dan diklorometan, dan campuran air dan alkohol (Rowe *et al.*, 2009).

c. Etilselulosa (EC)

Pemerian etilselulosa adalah tidak berasa, mudah mengalir, serbuk berwarna putih sedangkan kelarutannya adalah praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol dan air. Penggunaan etilselulosa sebagai matriks tablet lepas lambat adalah 3-20% (Rowe *et al.*, 2009).

c. Natrium bikarbonat (Na. Bikarbonat)

Pemerian natrium bikarbonat adalah serbuk putih atau hablur monoklin kecil, buram; tidak berbau; rasa asin sedangkan kelarutannya adalah larut dalam

11 bagian air; praktis tidak larut dalam etanol (95%) p. Penyimpanan Na. Bikarbonat adalah dalam wadah tertutup baik (Anonim,1979).

d. Polivinilpirolidon K-30 (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 (Anonim, 1979) sedangkan kelarutannya adalah mudah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), aseton, metanol dan air, praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2009).

e. Aerosil

Pemerian aerosil adalah serbuk putih, ringan; tidak berbau. Dalam sediaan tablet, selain digunakan sebagai bahan pengering, aerosil juga digunakan sebagai bahan pengisi. Sebagai bahan pengisi, biasanya aerosil digunakan sebanyak 1% dari bobot tablet. Pengisi tablet bermanfaat untuk menambah bobot tablet agar sesuai dengan bobot yang diinginkan (Rowe *et al.*, 2009).

f. Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Pemerianya adalah serbuk hablur, sangat halus licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran; warna putih atau putih kelabu. Kelarutannya adalah tidak larut dalam hampir semua pelarut. Penyimpanannya adalah dalam wadah tertutup baik (Anonim, 1979). Salah satu bahan yang digunakan sebagai pelicin. Pelicin ditujukan untuk memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan diantara partikel-partikel (Lachman *et al.*, 1994). Penggunaan talk sebagai bahan pelicin dalam pembuatan sediaan tablet adalah 1%-10% (Rowe *et al.*, 2009).

E. Landasan Teori

Formula bahan obat (kaptopril) dirancang menjadi bentuk sediaan lepas lambat agar didapatkan durasi yang lebih lama dan panjang daripada dalam bentuk sediaan konvensional, menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis sehingga pasien dengan penyakit

hipertensi tidak perlu minum obat beberapa kali dalam sehari sehingga dapat mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Matriks hidrofilik seperti hidroksipropil metilselulosa sering digunakan pada tablet *floating*. Matrik ini juga sering dikombinasi dengan matrik hidrofobik seperti etilselulosa karena matriks hidrofilik terbatas penggunaannya untuk obat-obat yang kelarutannya tinggi didalam air dikarenakan difusi melalui gel hidrofilik sangat cepat sehingga untuk mengatasi hal tersebut digunakan kombinasi dengan etilselulosa yang merupakan matrik hidrofobik yang dapat meningkatkan viskositas sehingga pelepasan obat dari seiaan akan terhambat.

Menurut Ganesh *and* Deecaraman (2011) dalam penelitiannya menggunakan matriks etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa, diperoleh hasil tablet *floating* dapat dibuat dengan kombinasi matriks etilselulosa dan hidroksipropil metilselulosa.

F. Hipotesis

Kombinasi matriks HPMC dan EC sebagai matriks tablet lepas lambat *floating* kaptopril dapat mempengaruhi sifat fisik dan disolusi tablet.

Kombinasi antara HPMC dan EC sebagai matriks dapat menghasilkan bentuk sediaan tablet kaptopril lepas lambat *floating* yang optimum.