

BAB 1 PENDAHULUAN

Pada umumnya kebanyakan orang dewasa dan lanjut usia sering mengalami penyakit darah tinggi (hipertensi). Hal ini tidak lagi hanya terjadi pada orang-orang dewasa atau lanjut usia saja, namun juga dapat menyerang anak-anak muda. Penyakit darah tinggi (hipertensi) adalah suatu keadaan dimana seseorang mengalami peningkatan tekanan darah di atas normal yang ditunjukkan oleh angka sistolik (bagian atas) dan angka diastolik (bagian bawah) pada pemeriksaan tensi darah. Hipertensi dikategorikan sebagai *the silent disease* karena penderita tidak mengetahui dirinya mengidap hipertensi sebelum melakukan pemeriksaan tekanan darah. Nilai normal tekanan darah seseorang adalah 120/80 mmHg. Seseorang dikatakan hipertensi jika tekanan darahnya lebih dari 140/90 mmHg, batasan tersebut diperuntukan bagi individu dewasa atau di atas 18 tahun. Dalam usaha pengobatan penyakit hipertensi sering kali terjadi kegagalan dalam pengobatan antara lain disebabkan karena kelalaian pasien dalam mengkonsumsi obat karena frekuensi penggunaan obat yang berulang kali dalam jangka waktu yang pendek. Untuk mengatasi hal-hal tersebut di atas maka dikembangkan bentuk sediaan dengan ketersediaan hayati obat dalam darah dapat diperpanjang untuk mempertahankan kadar obat dalam darah sehingga memperpanjang masa kerja obat, sediaan ini dikenal dengan bentuk sediaan lepas lambat (Ansel, 1989).

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektif dan toksisitasnya yang rendah (Kadin, 1982). ACE inhibitor efektif untuk hipertensi ringan, sedang, maupun berat. Bahkan beberapa diantaranya

dapat digunakan pada krisis hipertensi seperti kaptopril (Author, 2007). Kaptopril mempunyai waktu paruh biologis satu sampai tiga jam dengan dosis sekali pakai 12,5-25 mg dua sampai tiga kali sehari, dosis maksimum 150 mg sehari. Kaptopril mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus, sehingga perlu diperhatikan strategi pengembangan tablet kaptopril lepas lambat yang cukup kuat menahan pelepasan obat dan dapat bertahan dalam lambung dalam waktu yang cukup lama (Esti dkk, 2009), karena itu sediaan lepas lambat dari kaptopril dianggap dapat memberikan manfaat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga kepatuhan pasien dapat ditingkatkan, keefektifan pengobatan dapat tercapai, dan mengurangi efek samping.

Sediaan lepas lambat dapat dibuat dengan sistem matriks. Sistem matriks mempunyai beberapa keuntungan antara lain murah, aman digunakan, dan pembuatannya sederhana. Salah satu matriks yang banyak digunakan adalah matriks hidrofilik. Matriks hidrofilik bila dikontakkan dengan media cair akan membentuk gel. Pelepasan obat dari matriks ditentukan oleh dua proses yaitu difusi dan erosi. Jika lapisan gel tidak dapat dipertahankan dalam waktu tertentu maka kecepatan pelepasan obat dari matriks ditentukan oleh proses erosi, jika lapisan gel dapat dipertahankan maka kecepatan pelepasan obat ditentukan oleh proses difusi (Aulton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang digunakan dalam penelitian ini adalah HPMC K4M dan *xanthan gum* dengan perbandingan yang akan ditetapkan. *Xanthan gum* dihasilkan dari fermentasi karbohidrat oleh bakteri *Xanthomonas campestris*, bersifat anionik, mudah terhidrat dalam air baik air dingin maupun air panas (Anonim, 2005). HPMC K4M umum digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating*, yang mampu menahan lama sediaan tablet di dalam lambung selama ± 6 jam.

Untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating effervescent* maka dibutuhkan bahan yang dapat menghasilkan gas, sehingga dapat memberikan kemampuan untuk mengapung. Hal ini dapat diberikan dengan penggabungan natrium bikarbonat dengan atau tanpa asam tartrat (Li and Jasti, 2006).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Neelima Ashok Kottan dkk (2009) menggunakan HPMC K4M sebagai matriks tablet lepas lambat cephalexin dikombinasikan dengan *xanthan gum* atau *guar gum* yang membentuk gel pada media cair. Kombinasi perbandingan yang digunakan yaitu 1:1 dan 4:1. Serta menggunakan asam tartrat dengan konsentrasi 0% dan 3%. Optimasi formula dengan factorial design 2^3 menyatakan bahwa natrium bikarbonat dan asam tartrat memiliki efek yang dominan terhadap *floating lag time* yang akan meningkat dengan meningkatnya ratio antara HPMC K4M dengan *xanthan gum*. *Floating lag time* pada formula yang menggunakan *xanthan gum* (5,12 menit) lebih pendek dari pada formula yang menggunakan *guar gum* (55 menit). Pada kombinasi HPMC K4M-*xanthan gum* 1:1 dan 4:1 dapat disimpulkan *floating lag time* 1:1 lebih lama dari pada menggunakan 4:1, serta persen obat yang dilepas lebih sedikit dari pada menggunakan kombinasi 4:1.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dengan perbandingan proporsi campuran HPMC K4M - *xanthan gum* dengan kombinasi 1:1 dan 4:1 sebagai matriks tablet lepas lambat kaptopril dan konsentrasi asam tartrat dengan menggunakan metode *factorial design*.

Satu persamaan yang ditentukan mewakili satu uji. Dalam penelitian ini yang akan ditentukan persamaannya yaitu respon dari beberapa uji sifat fisik tablet dan pola pelepasan obat, yang akan digunakan untuk menentukan proporsi campuran bahan tambahan terpilih pada formula tablet

sehingga menghasilkan formula tablet yang optimum yang memenuhi persyaratan.

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan, maka permasalahan ini dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ratio polimer HPMC K4M : *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat, dan *floating lag time*.
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M : *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Berdasarkan permasalahan diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mendapatkan nilai ratio polimer HPMC K4M : *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat, serta untuk mengetahui interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat, dan *floating lag time*.
2. Untuk mendapatkan rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M : *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Secara umum manfaat dari penelitian ini adalah mengembangkan formula sediaan lepas lambat yang dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi

obat, sehingga efek farmakologi obat tercapai. Adapun hipotesa dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Nilai ratio polimer HPMC K4M : *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat pada proporsi tertentu dapat berpengaruh dan berinteraksi terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat, dan *floating lag time*.
2. Rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M : *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

