

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Industri farmasi saat ini berkembang dengan pesat. Banyak upaya telah dilakukan untuk menghasilkan bentuk sediaan oral yang lebih menguntungkan, sekaligus meminimalkan kelemahan-kelemahan produk yang sudah ada di pasaran, untuk meningkatkan kenyamanan pasien.

Belakangan ini, tengah dikembangkan berbagai bentuk sediaan farmasi dengan kecepatan dan waktu pelepasan zat aktif yang dimodifikasi, di antaranya adalah sediaan tablet lepas lambat. Sediaan tablet lepas lambat dapat memelihara konsentrasi obat dalam rentang terapeutik selama periode tertentu, umumnya 8-12 jam, sehingga dapat meningkatkan kualitas pengobatan (Ansel, 1989; Collett and Moreton, 2002). Keunggulan lain dari sediaan tablet lepas lambat ini adalah mengurangi frekuensi pemberian obat, dan mampu meminimalkan kemungkinan terjadinya efek samping sebagai akibat fluktuasi kadar obat dalam darah. Hal ini sangat menguntungkan bagi pasien, bila dibandingkan dengan pemberian sediaan konvensional (Shargel and Yu, 1999).

Obat yang umum diformulasikan dalam sediaan lepas lambat adalah obat yang memiliki waktu paruh singkat, diberikan dalam dosis relatif kecil dan interval waktu pemberian dosis relatif singkat (Ansel, 1989).

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektif dan toksisitasnya rendah. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam, sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Pengembangan tablet kaptopril lepas lambat akan memberikan beberapa keuntungan kepada pasien yang perlu mengonsumsi obat ini secara berkesinambungan dalam

waktu yang cukup lama. Beberapa keuntungan tersebut antara lain pengurangan frekuensi pemberian obat dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga menurunkan efek samping. Karena sifatnya 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). Kaptopril diabsorpsi di lambung dan di bagian proksimal usus halus secara pasif dan sebagian lagi diabsorpsi dengan bantuan peptida, sementara lebih dari 40% dieliminasi dalam bentuk kaptopril utuh melalui urine (Nur *dkk.*, 2000). Absorpsi kaptopril berlangsung cepat sehingga kadar terapeutik obat dalam plasma cepat tercapai dan karena waktu paruh yang singkat, kadar terapeutik obat dalam plasma menjadi sukar dipertahankan. Oleh karena itu, kaptopril merupakan obat yang sangat potensial untuk diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat (Nakhat *et al.*, 2006). Dengan adanya tablet lepas lambat kaptopril, konsentrasi terapeutik obat dalam plasma dapat lebih dipertahankan, sehingga terapi dapat berjalan lebih optimal. Kenyamanan pasien juga meningkat dengan adanya pengurangan frekuensi pemberian obat (Collett and Moreton, 2002).

Sediaan tablet lepas lambat dapat dibuat dengan beberapa cara, antara lain dengan menggunakan sistem matriks hidrofilik. Sistem matriks hidrofilik mempunyai beberapa keuntungan, di antaranya adalah cara pembuatannya sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, memungkinkan modifikasi pada profil pelepasan, dan mengurangi kemungkinan timbulnya matriks sisa (Collett and Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi *Hidroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) K4M dan *guar gum*

yang dapat membentuk gel matrik hidrofilik dalam media air dan membentuk gel yang akan menghambat pelepasan zat aktif.

*Hidroxypropyl Methylcellulose* K4M (HPMC K4M) adalah polimer yang larut dalam cairan lambung dan umum digunakan pada penyalutan selaput. Sebagai bahan pembentuk salut selaput, hidroksipropil metil selulosa umumnya digunakan dalam bentuk larutan pada konsentrasi 2-10% (Wade and Weller, 1994). HPMC K4M umum digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating*, yang mampu menahan lama sediaan tablet di dalam lambung selama  $\pm 6$  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, kalsium karbonat dengan atau tanpa asam sitrat atau asam tartrat (Li and Jasti, 2006).

*Guar gum* disebut juga dengan guaran yang diekstraksi dari biji legumen *Cyamopsis tetragonolobus*. *Guar gum* merupakan *galactomannan* yang memiliki rantai utama  $\beta$  - D mannopyranosil yang dihubungkan dengan ikatan (1-4) dan rantai cabang  $\alpha$  - D galactopyranosil yang berhubungan melalui ikatan (1-6). *Guar gum* dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik karena mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, tidak toksik, murah, dapat digunakan sebagai matriks obat yang larut air dan yang tidak larut air, dan mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet dan pada akhirnya menyebabkan pelepasan obat menjadi lambat (Maier *et al.*, 1993; Al-Saidan *et al.*, 2005).

Pada penelitian sebelumnya, *guar gum* digunakan sebagai matriks untuk tablet lepas lambat *diltiazem hydrochloride* dengan konsentrasi 30%,

40%, dan 50% (b/b), pada ketiga konsentrasi tersebut menunjukkan suatu pelepasan yang diperlambat. Uji disolusi dengan konsentrasi 30% (b/b) menunjukkan tablet mengembang sempurna dalam waktu 8 jam dan terdisintegrasi sempurna 12 jam (Al-Saidan *et al.*, 2005).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Neelima Ashok Kottan dkk., menggunakan *HPMC K4M* sebagai matriks tablet lepas lambat cephalexin dikombinasikan dengan *xanthan gum* atau *guar gum* yang membentuk gel pada media cair. Optimasi formula dengan factorial design  $2^2$  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 *guar gum*.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dengan perbandingan proporsi campuran *HPMC K4M-guar gum* 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.

Dosis obat pada sediaan lepas lambat umumnya lebih besar daripada sediaan konvensional (dua kali dosis konvensional), sebagai dosis pemeliharaan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik obat selama 8-12 jam (Siregar, 1992). Dosis sekali pakai kaptopril pada tablet konvensional adalah 12,5 mg atau 25 mg, 2 sampai 3 kali sehari (Anonim, 1995). Sementara itu, dosis kaptopril untuk sediaan lepas lambat 50-100 mg

sehari (AHFS, 1997). Pada penelitian ini, digunakan dosis 50 mg tiap tablet dengan interval waktu pemberian dosis 12 jam.

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan di atas, maka:

Rumusan masalah adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ratio polimer HPMC K4M : *guar gum* dan konsentrasi asam tartrat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet dan profil pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat.
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M : *guar 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.

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh ratio polimer HPMC K4M : *guar gum* dan konsentrasi asam tartrat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet dan profil pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat kaptopril.
2. Untuk menentukan rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M : *guar 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.

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

Mengembangkan formula sediaan lepas lambat yang dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, sehingga efek farmakologi obat tercapai.

Hipotesa penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Ratio polimer HPMC K4M : *guar gum* dan konsentrasi asam tartrat serta interaksinya berpengaruh terhadap sifat fisik massa tablet dan pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat.
2. Rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M : *guar gum* dan konsentrasi asam tartrat yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang dapat memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

