

Optimasi chitosan, natrium karboksi metil selulose dan magnesium stearat sebagai sistem *mucoadhesive* tablet kaptopril

Optimization of chitosan, sodium carboxy methyl celulose and magnesium stearat as mucoadhesive system in captorpril tablet

Eka Deddy Irawan^{1*)} dan Achmad Fudholi²

¹ Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember

² Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstrak

Kaptopril adalah *inhibitor angiotensin-converting enzyme* (ACE inhibitor) yang banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongesti (*congestive heart failure*). Durasi aksi antihipertensi dari dosis tunggal kaptopril hanya 6-8 jam, sangat stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH yang tinggi. Dengan demikian kaptopril sangat tepat untuk dihantarkan dalam sistem *gastroretentive*. Tujuan dari penelitian ini adalah menemukan formula yang tepat untuk membuat suatu sistem penghantaran obat yang lebih baik dengan sistem *gastroretentive* dalam bentuk tablet *mucoadhesive*. Pada penelitian ini digunakan desain faktorial 2³ untuk mengoptimasi formula, kadar chitosan (X_A), CMC Na (X_B), dan Mg stearat (X_C) sebagai variabel bebas, sedangkan kekuatan *mucoadhesive* dan DE₄₈₀ sebagai variabel tergantung. Sebanyak delapan formulasi dengan komposisi *mucoadhesive* yang berbeda-beda dengan menggunakan variasi jumlah polimer dalam hal ini chitosan dan CMC Na serta kalsium fosfat basa (II) sebagai bahan pengisi kemudian ditambahkan Mg stearat sebagai lubrikan. Berdasarkan *contour plot* yang dibuat dapat disimpulkan formula optimum yang menghasilkan kekuatan *mucoadhesive* (26-30 g) dan DE₄₈₀ ($\geq 70\%$) sesuai yang dikehendaki adalah pada chitosan aras rendah hingga aras sedang (20-35 mg), CMC Na aras sedang hingga aras tinggi (150-200 mg) dan Mg stearat aras rendah hingga aras sedang (4-6 mg).

Kata kunci : *mucoadhesive*, desain faktorial, DE₄₈₀ , chitosan, CMC Na, Mg stearat, *contour plot*

Abstract

Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) used for the treatment of hypertension and some types of congestive heart failure. It has been reported that the duration of antihypertensive action after a single oral dose of captopril is only 6-8 h. Captopril is most stable at acidic condition and as the pH increases, it becomes unstable and undergoes a degradation reaction. These indicates a promising potential of the captopril mucoadhesive system as an alternative to the conventional dosage form. The objective of the current study was to find an optimum formula of mucoadhesive tablet for captopril using factorial design. Tablets were evaluated for mucoadhesive strength and drug release profile. The studies were performed to establish composition of chitosan, sodium CMC and Mg stearat. Such composition could produce mucoadhesive strength with a zero order release kinetics. A 2³ factorial design has been applied to systematically optimize the formula. The amounts of chitosan (X_A), sodium CMC (X_B), and Mg stearat (X_C) were selected as independent variables. Mucoadhesive strength and dissolution

efficiency (DE_{480}) were selected as dependent variables. According the contour plot suggested that optimum formula will be reach mucoadhesive strength (26-30 g) and DE_{480} ($\geq 70\%$) chitosan at low to middle level (20-35 mg), sodium CMC at middle to high level (150-200 mg), and Mg stearat at low to middle level (4-6 mg).

Key words : mucoadhesive, factorial design, DE₄₈₀, chitosan, CMC Na, Mg stearat, contour plot

Pendahuluan

Kaptopril banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongesti (*congestive heart failure*). Kaptopril sangat stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH yang tinggi (Patchett *et al.*, 1980). Sediaan lepas lambat yang bisa tinggal cukup lama di dalam lambung sangat penting untuk obat-obat yang terdegradasi di dalam usus atau obat yang memang diharapkan untuk beraksi di lambung (Yang *et al.*, 1999). Hasil perpanjangan waktu tinggal di dalam lambung ini adalah peningkatan absorpsi obat (Rocca *et al.*, 2003). Dengan demikian kaptopril sangat tepat untuk dihantarkan dalam sistem *gastroretentive*.

Salah satu sistem *gastroretentive* yang sedang banyak dikembangkan adalah sistem *mucoadhesive*. Sistem penghantaran obat secara *mucoadhesive* adalah sistem penghantaran obat dengan menggunakan bahan polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive* setelah terjadinya proses hidrasi (mengikat lebih lama pada cairan mukosa) sehingga dapat digunakan untuk menghantarkan obat pada target *sitenya* dalam waktu yang lebih lama. Sistem penghantaran obat secara *mucoadhesive* dapat dirancang untuk rute pemberian bukal, oral, vaginal, nasal dan *ocular* (Singh et al., 2006).

Metodologi

Picto Bahan

Kaptopril (Baselux), chitosan (Bratachem), CMC Na (Bratachem), kalsium fosfat basa (II) (Bratachem) dan Mg stearat (Bratachem), semua bahan dalam *pharmaceutical grade*. HCl (Bratachem), kalium ferisianida (E-Merck), 1,10-fenantrolin (E-Merck), natrium karbonat (Bratachem), KCl (Bratachem), dan metanol (E-Merck) dalam derajat pro analisis dan gastrik kelinci.

Alat

Mesin cetak tablet *single punch* (Healthy), *dissolution tester* (Pharmediq), monsanto *hardness tester*, *friability tester* (Pharmediq), spektrofotometer UV-Vis U 1800 (Hitachi), neraca *analytic* kepekaan 0,1 mg (Ohauss).

Jalannya penelitian

Perhitungan dosis tablet kaptopril

Perhitungan dosis kaptopril tiap tablet adalah sebagai berikut :

Parameter farmakokinetika kaptopril adalah sebagai berikut : waktu paruh ($t_{1/2}$) 2 jam; konstanta kecepatan eliminasi (K_{el}) 0,3465/jam; volume distribusi (Vd) 0,71 L/kg. Dosis lazim kaptopril sebesar 6,25-25 mg. Dengan asumsi bioavailabilitas kaptopril 75 %, berat badan normal manusia dewasa rata-rata 50 kg dan kadar dalam darah yang diinginkan (C_p)

$$\text{Rate in} = Kr = Cp \times Vd \times K_{el} \dots \dots \dots (1)$$

= 3075 µg/jam

Jika diinginkan kadar terapeutik dipertahankan selama 12 jam, maka dosis total obat (W) tiap tablet adalah ≈ 50 mg.

Cara pembuatan *mucoadhesive* tablet

Dibuat 8 formula berdasarkan desain faktorial untuk mengoptimasi komposisi chitosan, CMC Na, dan Mg stearat dalam tablet kaptopril sistem *mucoadhesive*.

Chitosan dilarutkan dalam asam asetat 1 %, ditambahkan pada campuran CMC Na dan kalsium fosfat basa (II) didalam mortir hingga diperoleh massa yang homogen.

Tabel I. Formulasi dan respon percobaan

Formula	Aras faktor			Respon	
	Chitosan (A)	CMC Na (B)	Mg Stearat (C)	Kekuatan mucoadhesive (g)	DE ₄₈₀ (%)
1	-1	-1	-1	15,73	77,926
a	+1	-1	-1	21,34	62,592
b	-1	+1	-1	30,16	83,030
ab	+1	+1	-1	28,19	66,220
c	-1	-1	+1	22,20	66,893
ac	+1	-1	+1	20,41	69,873
bc	-1	+1	+1	20,33	76,132
abc	+1	+1	+1	12,18	77,669
Kode aras		Nilai sebenarnya (mg)			
	-1	20	100	4	
	+1	50	200	8	

Tabel II. Data Tetapan dan Koefisien Korelasi (Akar Waktu vs % Terlarut)

Percobaan	Tetapan kecepatan pelepasan (ko,% per menit ^{1/2})	Koefisien korelasi (r ₀)
1	4,18734	0,95741
a	2,59579	0,99124
b	2,36529	0,93260
ab	2,96925	0,98119
c	3,22446	0,97523
ac	3,05939	0,95824
bc	2,40914	0,95012
abc	3,29522	0,95240

Dilakukan pengayakan dengan ayakan mesh 12 hingga diperoleh granul basah, dikeringkan pada temperatur 40 °C. Granul kering diayak dengan ayakan mesh 16. Granul kering dicampur dengan kaptopril dan Mg stearat. Massa yang homogen dimasukkan ke dalam *hopper* untuk ditablet. Mesin diatur sehingga diperoleh tablet 400 mg dengan bobot, ketebalan dan tekanan kompresi yang seragam.

Penentuan kadar kaptopril

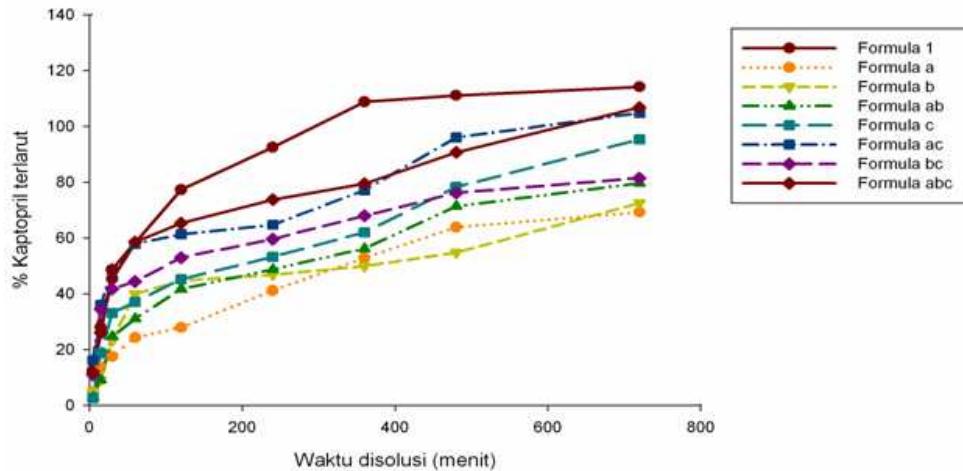
Penetapan kadar kaptopril dilakukan dengan metode spektrofotometri visibel menggunakan pereaksi kalium ferisianida dan 1,10-fenantrolin dalam suasana asam berdasarkan metode yang ditemukan Chandru dan Sharada tahun 2007.

Pengujian kekuatan mucoadhesive tablet

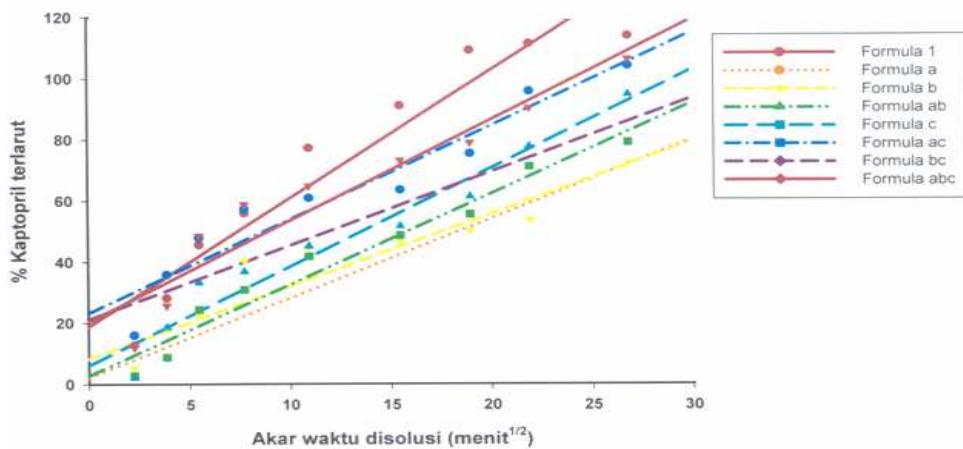
Pengujian kekuatan mucoadhesive tablet dilakukan dengan menggunakan metode Patel yang dimodifikasi dengan mukosa gastrik kelinci sebagai model membran (Patel dkk., 2007). Tablet dilekatkan pada mukosa dengan diberi beban sebesar 5 g selama 1 menit, kemudian beban dilepaskan. Kekuatan mucoadhesive diukur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

Pengujian disolusi tablet mucoadhesive

Pengujian disolusi dilakukan pada seluruh kombinasi formula diatas berdasarkan USP XXVIII dengan menggunakan *paddle method* dan larutan asam klorida pH 1,2 sebagai media



Gambar 1. Profil disolusi kaptopril : hasil plot jumlah kaptopril terlarut (%) sebagai fungsi waktu disolusi.



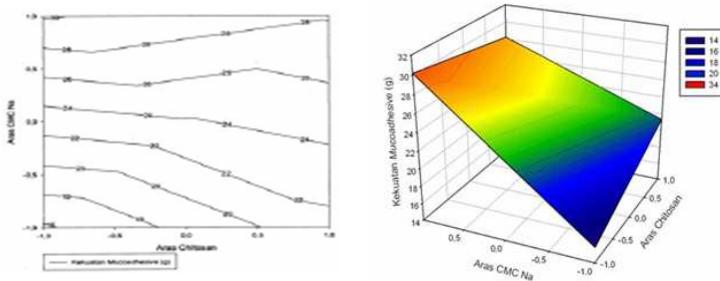
Gambar 2. Profil disolusi kaptopril : hasil plot jumlah kaptopril terlarut (%) sebagai fungsi akar waktu disolusi.

disolusi dengan kecepatan pengadukan 50 rpm pada $37 \pm 0,5$ °C. Sampel diambil masing-masing sejumlah 3,0 mL pada 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 menit, volume yang hilang digantikan sejumlah volume yang sama dari media disolusi. Sampel dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ 510 nm.

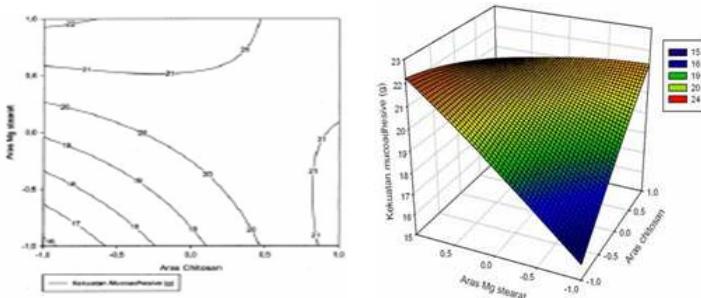
Hasil dan Pembahasan

Pembuatan kurva baku

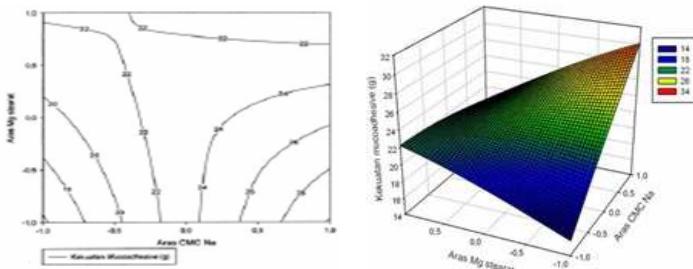
Penetapan kadar kaptopril dilakukan dengan metode spektrofotometri UV Vis, karena kaptopril mengalami reaksi oksidasi dengan kalium ferisianida dalam kondisi suasana asam membentuk



Gambar 3. *Contour plot* kekuatan mucoadhesive (faktor CMC Na dan faktor Chitosan dengan Mg stearat pada aras rendah).



Gambar 4. *Contour plot* kekuatan mucoadhesive (faktor Mg stearat dan faktor chitosan dengan CMC Na pada aras rendah).



Gambar 5. *Contour plot* kekuatan mucoadhesive (faktor Mg stearat dan faktor CMC Na dengan faktor chitosan pada aras rendah).

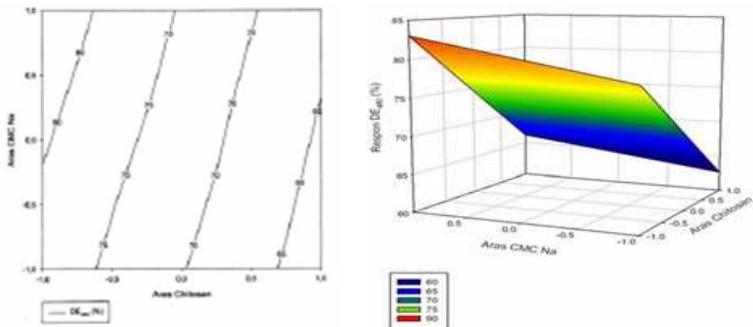
ferosianida, kemudian direaksikan dengan 1,10-fenantrolin pada pH 3-4 membentuk senyawa kompleks yang berwarna merah yang dapat mengabsorpsi pada panjang gelombang di daerah sinar tampak.

Persamaan kurva baku kaptopril $y = 1,280x + 0,0946$ dalam medium pH 3-4 memperlihatkan nilai korelasi yang lebih besar dari r tabel pada $p = 0,05$ dengan $N = 5$ ($0,9989 > 0,8783$), terdapat korelasi signifikan

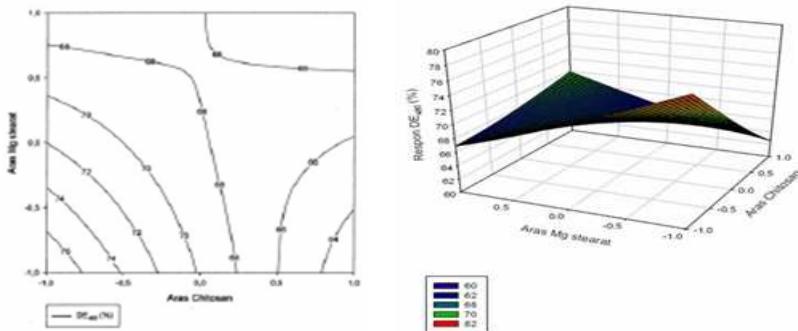
antara kaptopril dengan absorban, digunakan untuk penetapan kadar kaptopril dalam sampel.

Pengujian kekuatan mucoadhesive dan pengujian disolusi tablet mucoadhesive

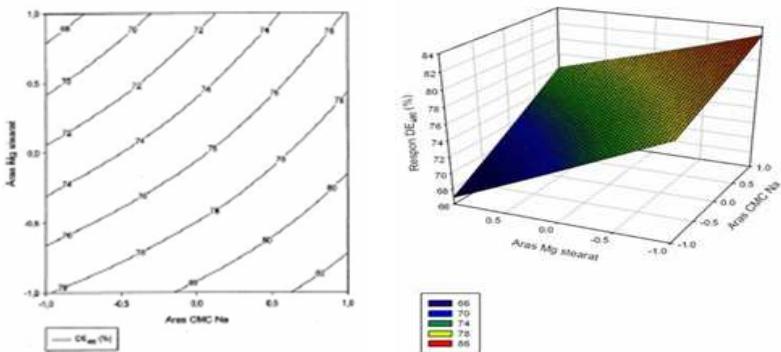
Komposisi dari masing-masing formula dibuat berdasarkan rancangan desain faktorial dan kemudian dicari respon dari masing-masing formula (kekuatan mucoadhesive dan DE_{480}) (Tabel I dan II).



Gambar 6. Contour plot DE₄₈₀ (faktor CMC Na dan faktor Chitosan dengan Mg stearat pada aras rendah).



Gambar 7. Contour plot DE₄₈₀ (faktor Mg stearat dan faktor Chitosan dengan faktor CMC Na pada aras rendah) dua dimensi.



Gambar 8. Contour plot DE₄₈₀ (faktor Mg stearat dan faktor CMC Na dengan faktor chitosan pada aras rendah).

Untuk mengetahui signifikansi pengaruh faktor atau interaksi tersebut maka dilakukan uji Anova dengan *software Design Expert* 7.1.1.

Persamaan terkait desain faktorial untuk kekuatan *mucoadhesive* sebagai berikut :

$$Y_1 = 21,3175 - 0,7875X_A + 1,3975X_B - 2,5375X_C - 1,7425X_AX_B - 1,6975X_AX_C - 3,9225X_BX_C + 1,1525X_AX_BX_C$$

Kekuatan *mucoadhesive* meningkat dengan makin besarnya faktor CMC Na dan interaksi chitosan-CMC Na-Mg stearat.

Pengujian disolusi tablet *mucoadhesive*

Pada penelitian ini tekanan kompresi dikendalikan sama sehingga adanya perbedaan porositas tablet dipengaruhi oleh perbedaan komposisi penyusun tablet itu sendiri. Profil disolusi dari masing-masing formula seperti terlihat pada Gambar 1.

Untuk memprediksi apakah formula optimum mengikuti model Higuchi, maka dari data percobaan dibuat plot antara jumlah kaptopril terlarut (%) sebagai fungsi akar waktu (Gambar 2).

Dari data pada plot antara jumlah obat terdisolusi (%) sebagai fungsi akar waktu ini dapat dibuat persamaan regresi linier, sehingga diperoleh koefisien korelasi untuk kinetika model model Higuchi (Tabel II). Koefisien korelasi plot jumlah kaptopril terlarut (%) sebagai fungsi akar waktu kedelapan formula mempunyai nilai lebih besar r tabel pada p = 0,05 dengan db=7 (0,6664) sehingga dapat disimpulkan bahwa pelepasan kaptopril mengikuti kinetika orde nol.

Hasil percobaan memperlihatkan bahwa koefisien korelasi (r_0) plot jumlah obat terlarut (%) sebagai fungsi waktu dan koefisien korelasi (r_0) plot jumlah obat terlarut (%) sebagai fungsi akar waktu semua lebih besar dari harga r tabel, maka pelepasan kaptopril dari matriks dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi. Mekanisme difusi lebih dominan karena nilai koefisien korelasi dari plot akar waktu *versus* % terlarut lebih besar dibanding harga koefisien korelasi dari plot waktu *versus* % terlarut.

Persamaan terkait desain faktorial untuk DE₄₈₀ sebagai berikut :

$$\begin{aligned} Y_2 = & 72,541875 - 3,453375X_A + 3,220875X_B \\ & + 0,099875X_C - 0,364875X_AX_B + \\ & 9,16525X_AX_C - 2,07575X_BX_C + \\ & 0,00825X_AX_BX_C \end{aligned}$$

Terlihat dari persamaan, faktor chitosan, Mg stearat, interaksi chitosan-CMC Na, interaksi CMC Na-Mg stearat dan interaksi chitosan-CMC Na-Mg stearat berpengaruh memperkecil DE₄₈₀. Faktor CMC Na dan interaksi chitosan-Mg stearat berpengaruh meningkatkan DE₄₈₀.

Penentuan formula optimum

Formula optimum yang dikehendaki adalah yang menghasilkan respon kekuatan *mucoadhesive* antara 26 – 30 g. Gambar 3 menunjukkan bahwa area terpilih adalah pada faktor CMC Na aras sedang hingga aras tinggi, faktor chitosan aras rendah hingga aras tinggi dan faktor Mg stearat aras rendah. Pada gambar 4 tidak ada area yang dipilih karena respon kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan < 26 g.

Gambar 5 area yang dipilih adalah pada faktor Mg stearat aras rendah hingga aras sedang, faktor CMC Na aras sedang hingga aras tinggi dan faktor chitosan aras rendah. Kesimpulannya formula optimum adalah pada faktor chitosan aras rendah hingga aras tinggi, faktor CMC Na aras sedang hingga aras tinggi dan faktor Mg stearat aras rendah hingga aras sedang.

Formula optimum yang dikehendaki adalah yang menghasilkan respon DE₄₈₀ ≥ 70 %. Gambar 6 menunjukkan area terpilih adalah pada faktor CMC Na aras rendah hingga aras tinggi, faktor chitosan aras rendah hingga aras sedang dan faktor Mg stearat aras rendah.

Gambar 7 area terpilihnya adalah pada faktor chitosan aras rendah hingga aras sedang, faktor Mg stearat aras rendah hingga aras sedang dan faktor CMC Na aras rendah.

Gambar 8 menunjukkan area terpilihnya adalah faktor Mg stearat aras rendah hingga aras sedang, faktor CMC Na aras rendah hingga aras tinggi dan faktor chitosan aras rendah. Kesimpulannya formula optimum yang menghasilkan DE₄₈₀ ≥ 70 % adalah faktor chitosan aras rendah hingga aras sedang, faktor CMC Na aras

rendah hingga aras tinggi dan faktor Mg stearat aras rendah hingga aras sedang.

Kesimpulan

Kombinasi chitosan, CMC Na, dan Mg stearat dapat menghasilkan tablet dengan kekuatan mucoadhesive 26-30 g dan mampu melepaskan zat aktifnya sesuai orde nol.

Optimasi terhadap faktor chitosan, CMC Na, dan Mg stearat memberikan daerah optimum pada komposisi chitosan

20-35 mg, CMC Na 150-200 mg, dan Mg stearat 4-6 mg.

Ucapan Terima kasih

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada : PT. Bernofarm dalam memberikan sampel kaptopril beserta sertifikat analisisnya dan bantuan bahan-bahan kemikal.

Daftar Pustaka

- Chandru, H., and Sharada A.C., 2007, Simple and Rapid Methods for the Analysis of Captopril in Dosage Forms, *E-Journal of Chemistry*, 4(2) pp 216-221.
- Patel, V.M., Bhupendra G. Prajapati, Harsha V. Patel, and Karshanbhi M. Patel., 2007, Mucoadhesive Bilayer Tablets of Propanolol Hydrochloride, *AAPS PharmSciTech*, 8 (3) Article 77, E1-E6.
- Patchett, A.A., Harris, E., and Tristam, E.Q., 1980, A New Class of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, *Nature*, 288(5788):280-3.
- Ponchel, G., and Irache, J., 1998, Specific And Non-Specific Bioadhesive Particulate Systems for Oral Delivery to The Gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliv Rev*, 34:191-219.
- Rocca, J.G., Omidian, H., and Shah, K., 2003, Progress in Gastroretentive Drug Delivery Systems. Pharmatech Drug Delivery Oral. *Bussiness Briefing Pharmatech*, 152, Diterima 4 Januari 2007,dari <http://www.touchbriefings.com>.
- Singh, B., Chakkal, S.K., and Ahuja, N., 2006, Formulation and Optimatization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology, *AAPS PharmSciTech*, 7 (1) Article 3 , E1-E10.
- Yang, L., Esharghi, J., and Fassihi, R., 1999, A New Intra Gastric Delivery System for The Treatment of Helicobacter pylori Associated Gastric Ulcers: in Vitro Evaluation, *J. Control Release*, 57:215-222.

* Corresponding : Eka Deddy Irawan,S.Si.,M.Sc.,Apt.

Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jl Kalimantan I/2 Jember 68121
Email : irawan_ed@yahoo.com