

I.PENDAHULUAN

Spironolakton merupakan steroid yang memiliki struktur yang mirip dengan hormon aldosteron sehingga digunakan sebagai diuretik dan antihipertensi yang bekerja sebagai antagonis aldosteron. Obat ini memiliki tingkat kelarutan yang sangat rendah dalam air (0,022 mg/mL suhu 25 °C) serta waktu paruh yang hanya 1,4 jam (Sweetman, 2009). Waktu paruh yang pendek menyebabkan obat harus digunakan dengan pengulangan dosis dalam sehari serta dengan dosis yang lebih besar sehingga akan meningkat resiko timbulnya efek samping dan mengurangi kepatuhan pasien terhadap penyakit yang bersifat kronis (Murtaza, *et al.*, 2010).

Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi, diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien. Hal ini dapat diperoleh melalui penemuan obat dengan waktu paruh yang panjang atau dengan membuat sistem penghantaran obat pelepasan diperlambat (Sutriyo, *et al.*, 2004). Beberapa pendekatan telah dilakukan untuk mempersiapkan sistem pelepasan yang diperlambat dari suatu obat. Mikroenkapsulasi adalah salah satu dari teknik tersebut yang telah digunakan untuk menghasilkan bentuk sediaan pelepasan diperlambat yang lebih meyakinkan dalam pendistribusian obat secara seragam di usus (Murtaza, *et al.*, 2010). Mikroenkapsulasi adalah suatu cara penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel – partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi. Karena kecilnya partikel yang tersalut, maka bagian bagian obat dapat dibagikan secara

luas melalui saluran cerna sehingga dapat menaikkan potensi penyerapan obat (Lachman, *et al.*, 1994).

Mikrokapsul memiliki banyak kegunaan dalam bidang farmasi, seperti untuk menutupi rasa yang tidak sedap, meningkatkan stabilitas obat, preparasi sediaan salut enterik, *target drug delivery*, dan formulasi sediaan pelepasan diperlambat (Qandil,*et al.*, 2013).

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan menggunakan *eudragit RS-100* dan *RL-100* sebagai polimer menunjukkan hasil yang sangat baik dalam aksi *sustained release* pada mikrokapsul spironolakton(Maithani, *et al.*,2014). Oleh karena itu, penelitian kali ini menggunakan *Eudragit RL PO* sebagai polimer dan emulsifikasi penguapan pelarut sebagai metodenya.

Eudragit RL PO merupakan kopolimer yang disintesa dari asam akrilat dan asam metakrilat dengan kandungan grup amonium kuarterner fungsional berkisar 10%. Grup amonium ini bertindak sebagai garam dan memberikan sifat permeabilitas yang *pH-independent* dari polimer. Polimer ini bersifat tidak larut dalam air namun lapisan film yang terbentuk akan memiliki permeabilitas yang baik dalam air (Rowe, *et al.*, 2009).

Metode emulsifikasi penguapan pelarut merupakan salah satu metoda yang digunakan secara luas dalam pembuatan mikrokapsul.Dengan metoda ini, proses terbentuknya mikrokapsul dimulai dengan memisahkannya emulsi tetesan fase terdispersi dalam fase pembawa membentuk droplet kecil. Apabila pengadukan dihentikan maka akan terlihat mikrokapsul yang terbentuk turun ke dasar wadah (Sutriyo, *et al.*, 2004). Teknik ini untuk memproduksi mikrokapsul dapat

digunakan dalam variasi yang luas dari berbagai bahan inti cairan maupun padatan. Bahan inti dapat berupa bahan yang larut dalam air maupun yang tidak larut dalam air (Lachman, *et al.*, 1994).

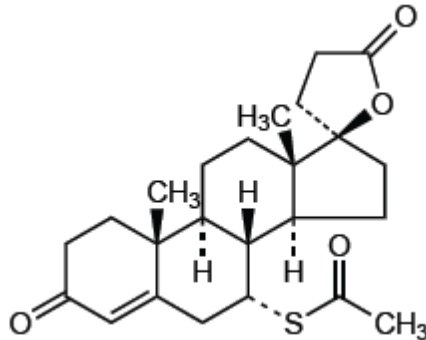
Berdasarkan penjelasan diatas, peneliti ingin memformulasi mikrokapsul dari spironolakton dengan menggunakan *Eudragit RL PO* sebagai polimer dan emulsifikasi penguapan pelarut sebagai metoda untuk membuat sediaan yang dapat memperlambat pelepasan obat.



II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Spironolakton

2.1.1 Monografi



Gambar II.1. Struktur kimia spironolakton (Sweetman, 2009)

Spironolakton memiliki nama kimia 7α -Acetylthio-3-oxo- 17α -pregn-4-ene-21, 17β -carbolactone. Merupakan serbuk berwarna putih atau putih kekuningan. Memiliki sifat kelarutan yang praktis tidak larut dalam air, larut dalam alkohol, mudah larut dalam benzena dan dalam kloroform, larut dalam etil asetat, sukar larut dalam metanol dan dalam minyak lemak (Depkes RI, 1995; Sweetman, 2009).

2.1.2 Tinjauan Farmakokinetik

Spironolakton diabsorpsi baik dalam saluran gastrointestinal dengan bioavailabilitas sekitar 90% serta ikatan protein plasma yang tinggi yaitu berkisar 90%. Spironolakton di metabolisme menghasilkan kanrenon dan 7α -thiomethylspiro lactone sebagai metabolit aktif farmakologis. Metabolit yang utama adalah 7α -thiomethylspiro lactone namun dalam hal ini belum bisa

dipastikan apakah aksi utama dari spironolakton adalah berasal dari komponen induk atau metabolitnya. Spironolakton di ekskresikan terutama dalam urin dan juga dalam feses dalam bentuk metabolitnya. Spironolakton atau metabolitnya mampu melintasi plasenta dan kanrenon di distribusikan dalam air susu ibu (Sweetman, 2009).

Penelitian yang dilakukan pada orang dewasa sehat yang diberikan spironolakton dosis tunggal secara oral, puncak konsentrasi serum spironolakton adalah 1-2 jam dan 2-4 jam pada metabolitnya. Waktu paruh dari spironolakton rata-rata adalah 1,3-2 jam dan waktu paruh 7 α -thiomethylspiro lactone rata-rata 2,8 jam. Waktu paruh kanrenon dilaporkan memiliki range 13-24 jam. Dalam studi *multiple dose, steady-state* eliminasi plasma dari kanrenon rata-rata 19,2 jam ketika diberikan 200 mg spironolakton dosis tunggal dan rata-rata 12,5 jam ketika 200 mg spironolakton diberikan dalam 4 dosis (McEvoy, 2008).

2.1.3 Tinjauan Farmakodinamik

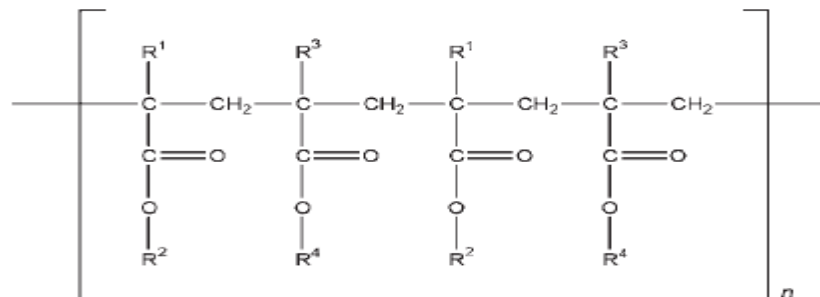
Dalam penanganan hipertensi, dosis rekomendasi yang digunakan dari spironolakton adalah 50-100 mg sehari dalam dosis tunggal atau dosis terpisah. JNC merekomendasikan penggunaan spironolakton dengan dosis yang lebih rendah yaitu 25-50 mg sehari (McEvoy, 2008).

Mekanisme kerja antagonis aldosteron adalah penghambatan kompetitif terhadap aldosteron. Ini terbukti dari kenyataan bahwa obat ini hanya efektif bila terdapat aldosteron baik endogen ataupun eksogen dalam tubuh. Jadi dengan pemberian antagonis aldosteron, reabsorpsi ion natrium di hilir tubuli distal dan

duktus koligentas dikurangi, dengan demikian ekskresi ion kalium juga berkurang (Setiawan & Bustami, 2003).

2.2 EudragitRL PO

Eudragit merupakan sinonim dan nama dagang dari polimetakrilat. Polimetakrilat adalah polimer sintesis kation dan anionik dari dimetilaminoetil metakrilat, asam metakrilat, dan ester asam metakrilat dalam rasio yang berbeda-beda. Beberapa jenis yang berbeda tersedia secara komersial dan dapat diperoleh sebagai bubuk kering, dispersi berair (*Aqueous dispersion*), atau sebagai larutan organik. *Eudragit* memiliki beberapa tipe salah satunya adalah *Eudragit RL PO* dengan nama kimia Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1 : 2 : 0.2 (Rowe, *et al.*, 2009).



Eudragit RL PO:

R¹ = H, CH₃

R² = CH₃, C₂H₅

R³ = CH₃

Gambar II.2. Struktur kimia *Eudragit RL PO*

Eudragit RL dan *Eudragit RS* juga disebut sebagai kopolimer ammonio metakrilat dalam monografi USP32-NF27 merupakan kopolimer sintesis dari asam akrilat dan ester asam metakrilat, dengan *Eudragit RL* memiliki 10% dari grup amonium kuartener fungsional dan *Eudragit RS* memiliki 5%. Grup amonium ini memperlihatkan sifat sebagai garam dan memberikan sifat permeabilitas yang *pH-independent* pada polimer. Kedua polimer ini tidak larut dalam air dan lapisan film yang nantinya terbentuk pada *Eudragit RL* memiliki permeabilitas yang baik pada air berbeda dengan *Eudragit RS* dimana lapisan film yang terbentuk kurang permeabel terhadap air.

Eudragit RL PO berbentuk partikel halus, serbuk putih dengan bau amin lemah. Memiliki karakteristik yang sama sebagai polimer *Eudragit RL* dan *Eudragit RS*. Memiliki kandungan $\geq 97\%$ polimer kering (Rowe, *et al.*, 2009).

2.2.1 Stabilitas dan Penyimpanan

Bentuk serbuk kering polimer stabil pada suhu kurang dari 30°C. Di atas suhu ini, serbuk cenderung membentuk rumpun, meskipun hal ini tidak mempengaruhi kualitas zat. Serbuk kering yang stabil sekurang-kurangnya 3 tahun, jika disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu kurang dari 30°C. Bentuk Dispersi sensitif terhadap suhu ekstrim dan fase Pemisahan terjadi di bawah 0°C. Oleh karena itu, dispersi harus disimpan pada suhu antara 5 dan 25°C. *Eudragit* pada umumnya larut dalam alkohol dan aseton, beberapa *eudragit* seperti *eudragit L-30 D-55*, *FS 30 D*, *RL 30 D*, *RS 30 D*, *NE 30 D* dan *NE 40 D* larut dalam air. Inkompatibilitas terjadi dengan dispersi polimetakrilat tertentu tergantung pada sifat ionik dan fisik polimer dan pelarut. Dispersi dari *Eudragit L*

30 D, RL 30 D, L 100-55, dan RS 30 D tidak sesuai dengan magnesium stearat(Rowe, *et al.*, 2009).

2.2.2 Aplikasi

Polimetakrilat berfungsi sebagai pengikat tablet, pengisi tablet. Kopolimer polimetakrilat banyak digunakan sebagai bahan pelapis film dalam formulasi obat secara oral dan digunakan dalam formulasi topikal. Umumnya dianggap sebagai bahan tidak beracun dan tidak mengiritasi. *Eudragit RL PO* digunakan untuk membuat lapisan film yang tidak larut air dalam produk *sustained-release*(Rowe, *et al.*, 2009).

Tabel II.1. Aplikasi *Eudragit RL PO*(Rowe, *et al.*, 2009).

Jenis Eudragit	Berat kering polimer	Bentuk	Kelarutan/ permeabilitas	Kegunaan
<i>Eudragit RL PO</i>	97%	Serbuk	Larut dalam aseton dan alkohol/ permeabilitas tinggi	Pelepasan diperlambat

2.3 Mikroenkapsulasi

2.3.1 Definisi

Mikroenkapsulasi adalah suatu cara penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi. Mikrokapsul sebagai hasil dari proses mikroenkapsulasi mempunyai ukuran antara 1-5000 μm . Karena kecilnya partikel yang tersalut, maka bagian-bagian obat dapat dibagikan secara luas melalui saluran cerna sehingga dapat menaikkan potensi penyerapan obat (Lachman, *et al.*, 1994).

2.3.2 Tujuan mikroenkapsulasi

Mikrokapsul mempunyai banyak keuntungan dan ada banyak alasan suatu zat dimikroenkapsulasi, diantaranya (Istiyani, 2008; Lachman, *et al.*, 1994):

1. Mengubah bentuk cairan menjadi padatan
2. Melindungi inti dari pengaruh lingkungan.
3. Memperbaiki aliran serbuk.
4. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak.
5. Menyatakan zat-zat yang tidak tersatukan secara fisika dan kimia.
6. Menurunkan sifat iritasi terhadap saluran cerna.
7. Mengatur pelepasan bahan inti.
8. Memperbaiki stabilitas bahan inti.

2.3.3 Prinsip dasar mikroenkapsulasi

Dalam proses mikroenkapsulasi ada 2 bahan yang berperan penting dalam mikroenkapsulasi yaitu : (Deasy, 1984; Lachman *et al.*, 1994)

1. Bahan inti

Inti adalah bagian yang disalut, umumnya dapat berbentuk padatan atau cairan. Komposisi bahan inti dapat bervariasi, seperti inti cairan dapat meliputi bahan terdispersi atau terlarut. Inti zat padat dapat berupa campuran zat aktif dengan bahan pembantu ataupun hanya zat aktif saja. Ukuran bahan inti berbeda-beda tergantung dari teknik mikroenkapsulasi yang digunakan.

2. Bahan penyalut

Pemilihan bahan penyalut yang tepat sangat menentukan sifat fisika dan kimia dari mikrokapsul yang dihasilkan. Penyalut adalah zat yang digunakan untuk menyelimuti inti sesuai dengan tujuan mikroenkapsulasi. Penyalut harus mampu membentuk lapisan disekitar inti dengan membentuk ikatan adhesi, tercampurkan secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti, mempunyai sifat-sifat yang sesuai dengan penyalutan yang kuat, fleksibel, dan stabil.

2.3.4 Pemilihan bahan penyalut

Pemilihan bahan penyalut didasarkan kepada (Lachman *et al.*, 1994)

- Tujuan penyalutan yaitu stabilitas, pencegahan penguapan, karakteristik pelepasan zat, perlindungan terhadap kondisi lingkungan.
- Cocok dan tepat, baik dengan inti maupun tujuan penyalutan.
- Sesuai dengan metode yang akan digunakan.

2.3.5 Keuntungan dan kerugian mikroenkapsulasi (Istiyani, 2008)

Keuntungan :

- Dengan adanya lapisan dinding polimer, zat inti akan terlindungi dari pengaruh lingkungan luar.
- Mikroenkapsulasi dapat mencegah perubahan warna dan bau serta dapat menjaga stabilitas zat inti yang dipertahankan dalam jangka waktu yang lama.
- Dapat dicampur dengan komponen lain yang berinteraksi dengan zat inti.

Kerugian :

- a. Adakalanya penyalutan bahan inti oleh polimer kurang sempurna atau tidak merata sehingga akan mempengaruhi pelepasan zat inti dari mikrokapsul.
- b. Dibutuhkan teknologi mikroenkapsulasi.

2.3.6 Proses mikroenkapsulasi

Secara umum metode pembuatan mikrokapsul dapat dibagi menjadi dua bagian besar, yaitu tipe A (proses kimia) yang terdiri dari metode penguapan pelarut, koaservasi dan polimerisasi dan tipe B (proses mekanik) yang terdiri dari suspensi udara, pengeringan semprot dan pembekuan semprot, penyalutan dalam panci, lubang ganda sentrifugal dan “*fluidized bed*”(Lachman, *et al.*, 1994).

Tabel II.2. Proses mikroenkapsulasi dan penerapannya (Lachman, *et al.*, 1994)

Proses mikroenkapsulasi	Bahan inti yang dapat diterapkan	Ukuran kira-kira Partikel
Suspensi udara	Padat	35-5000
Pemisahan fase koaservasi	Padat dan cair	2-5000
Spray draying	Padat dan cair	600
Spray congealing	Padat dan cair	600
Teknik panci penyalut	Padat	600-5000
Fluidizedbed	Cair dan gas	>600
Penguapan pelarut	Padat dan cair	5-5000

A. Proses kimia

1. Penguapan pelarut (Benita, 1991; Lachman, *et al.*, 1994; Pandya, 2012)

Teknik ini berdasarkan penguapan fase dalam dari suatu emulsi melalui proses pengadukan. Penyalut mikrokapsul dilarutkan dalam suatu pelarut yang mudah menguap, tidak bercampur dengan fase cairan pembawa dan diikuti dengan penambahan bahan berkhasiat. Larutan polimer yang mengandung obat diemulsikan di dalam fase pendispersi, dan biarkan pelarut menguap kemudian mikrokapsul dikumpulkan dengan proses pencucian, filtrasi, dan pengeringan.

2. Polimerisasi (Istiyani, 2008; Lachman, *et al.*, 1994)

Metode ini meliputi reaksi dari unit-unit monomer yang terdapat pada antarmuka yang terjadi antara substansi bahan inti dan fase kontiniu tempat bahan terdispersi. Fase kontiniu atau fase penyangga bahan inti biasanya berbentuk cairan atau gas, sehingga reaksi polimerisasi terjadi pada antar muka cairan-cairan, cairan-gas, padat-cairan, atau padat-gas.

3. Koaservasi (Ansel, 2005; Deasy, 1984; Lachman *et al.*, 1994)

Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh B.K Green. Koaservasi merupakan pemisahan fase dalam sistem koloid yaitu pemisahan lapisan fasa yang kaya koloid dan yang miskin koloid. Koaservasi berarti agregasi dan awalan “ko” untuk menjelaskan adanya kesatuan pertikel koloid.

B. Proses mekanik

1. Suspensi udara (Lachman, *et al.*, 1994)

Metoda ini ditemukan oleh Profesor Dale E. Wurster selama masa kerjanya di Universitas Wisconsin. Proses ini terdiri dari pendispersian bahan padat, bahan inti dalam bentuk partikel dalam suatu aliran udara yang menyangga, dan penyemprotan penyalut dari partikel yang tersuspensi oleh udara. Variabel yang harus dipertimbangkan dalam metoda ini adalah kerapatan, luas permukaan, titik lebur, kelarutan, kerapuhan, kemampuan mengembang dari bahan inti, konsentrasi bahan penyalut, laju pemakaian bahan penyalut, volume udara yang diperlukan untuk menahan dan mencairkan bahan inti, jumlah bahan penyalut yang diperlukan serta temperatur.

2. Pengeringan semprot (Istiyani, 2008; Lachman, *et al.*, 1994, Benita, 1996)

Proses pengeringan semprot merupakan pendispersian bahan inti dan bahan penyalut yang dicairkan, dan menyemprotkan campuran inti-penyalut ke dalam suatu kondisi lingkungan dengan pemadatan yang relatif cepat. Pemadatan penyalut pada pengeringan semprot dipengaruhi oleh penguapan cepat dari pelarut melarutkan bahan penyalut. Mikroenkapsulasi dengan pengeringan semprot dilakukan dengan mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut dan mengatomisasi campuran ke dalam aliran udara.

Bahan inti diemulsi atau didispersikan pada larutan penyalut. Bahan inti biasanya minyak yang tidak larut dalam air seperti pengharum, perasa, atau vitamin. Bahan penyalut biasanya adalah polimer yang larut air seperti gum

arab dan pati yang telah dimodifikasi. Air adalah pelarut yang biasa digunakan dalam proses enkapsulasi menggunakan metoda spray drying. Ketika dispersi bahan inti dalam larutan penyalut telah terbentuk, dihasilkan emulsi dalam bentuk tetesan yang masuk ke dalam ruang pemanas pada alat spray drying. Tetesan ini kemudian disemprot. Karena pemanasan pada ruang pemanas, tetesan akan cepat terdehidrasi sehingga menghasilkan kapsul yang kering.

3. Pembekuan semprot (Lachman, *et al.*, 1994)

Hampir sama dengan pengeringan semprot, tetapi pembekuan semprot dilakukan dengan membekukan secara termal suatu bahan penyalut yang melebur, atau dengan memadatkan suatu penyalut yang dilarutkan dengan memasukkan campuran bahan inti-penyalut ke dalam suatu bahan bukan pelarut. Pada pengerjaannya, bahan inti didispersikan pada bahan penyalut yang dilebur, bukan pada larutan penyalut.

4. Lubang ganda sentrifugal (Lachman, *et al.*, 1994)

Metoda ini menggunakan gaya sentrifugal untuk memproduksi mikrokapsul yang menggunakan gaya sentrifugal untuk melingkari suatu bahan inti melalui membran mikroenkapsulasi, sehingga mempengaruhi mekanika mikroenkapsulasi. Proses ini mampu membuat mikroenkapsulasi cairan dan padatan dari berbagai kisaran ukuran, dengan berbagai bahan penyalut.

5. *Fluidized bed* (Lesson & Cartenstencen, 1974; Benita, 1991)

Teknik ini dapat dipakai untuk menyalut zat padat atau zat cair. Cairan penyalut disemprotkan pada inti yang berupa zat padat yang tersuspensi di udara, sedangkan inti berupa zat cair dapat disalut dengan metode ini, karena penyalut yang dilumerkan dapat menyalut tetesan cairan yang jatuh padanya. Partikel yang sudah tersalut kemudian berpindah ke tempat di mana formulasi penyalut akan mengering dengan proses penguapan pelarut atau pendinginan. Metode ini digunakan untuk pembuatan mikrokapsul yang mempunyai ukuran besar dari 600 μ m.

2.3.7 Bentuk-bentuk mikrokapsul

Mikrokapsul yang dihasilkan dari proses mikroenkapsulasi memiliki beberapa kemungkinan bentuk, seperti terlihat pada gambar dibawah ini : (Deasy, 1984).



Gambar II.3. Bentuk-bentuk mikrokapsul (Deasy, 1984)

- A. Mononuclear spherical
- B. Multinuclear spherical
- C. Multinuclear irregular
- D. Multinuclear irregular cluster

E. Encapsulated microcapsules

F. Dual-walled microcapsules

2.4 Sediaan lepas lambat

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya penguapannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe bentuk obat yang disebutkan terakhir umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya penguapan terkendali, lepas lambat dan lepas tunda (Ansel, 2005).

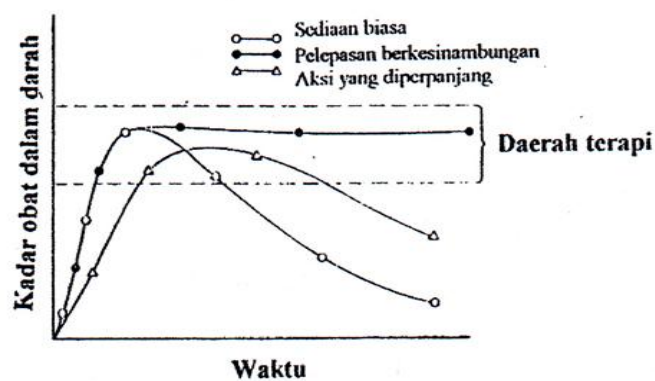
Istilah lepas terkendali dan lain sejenisnya menunjukkan bahwa penguapan obat dari bentuk sediaan terjadi sesuai dengan yang direncanakan, dapat diramalkan dan lebih lambat daripada biasanya (Ansel, 2005).

Sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi ("modified release dosage form") dibedakan atas pelepasan yang diperpanjang ("extended release") dan lepas tunda ("delayed release"). Sediaan dengan pelepasan yang diperpanjang adalah bentuk sediaan yang memungkinkan frekuensi pemberiannya dapat dikurangi paling sedikit dua kali dibandingkan terhadap pemberian bentuk sediaan konvensional. Sediaan lepas tunda adalah sediaan yang melepaskan zat aktifnya pada waktu yang tertunda. Sediaan lepas tunda biasanya ditujukan untuk mendapatkan efek lokal di usus atau untuk melindungi lambung dari efek yang tidak diinginkan.

Sediaan pelepasan diperpanjang terdiri dari dua jenis, yaitu *sustained release* (*sustained action = prolong action*) atau sediaan lepas lambat dan *controlled release* (*time release*) atau pelepasan terkendali. Pelepasan terkendali adalah sediaan yang dapat memberikan kendali terhadap pelepasan zat aktif dalam tubuh. Sistem ini berusaha mengendalikan konsentrasi zat aktif dalam jaringan atau sel target (Robinson, 1987).

Lepas lambat adalah bentuk sediaan yang diformulasi sedemikian rupa agar pelepasan zat aktifnya lambat, sehingga kemunculan dalam sirkulasi sistemik diperlambat sehingga profil plasmanya mempunyai waktu yang lama. Sistem ini mempertahankan tingkat obat yang lepas pada suatu periode waktu yang diperlambat. Sebagai contoh, apabila pelepasan obat dari suatu bentuk sediaan diperlambat seperti pelepasan hanya terjadi di sepanjang jalur gastrointestinal, hal ini akan menurunkan C_{max} dan interval waktu konsentrasi obat berada pada rentang terapeutik akan diperpanjang. Sehingga frekuensi dosis pemberian obat dapat diturunkan, misal dari tiga kali sehari menjadi sekali sehari. Sistem pelepasan terkendali juga memberikan profil pelepasan diperlambat, tetapi sistem pelepasan terkendali didesain untuk dapat memastikan konsentrasi plasma yang konstan, tidak tergantung pada kondisi lingkungan biologi tubuh. Artinya, sistem ini tidak hanya mengontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan, seperti sistem pelepasan diperlambat, melainkan juga mengontrol konsentrasi obat di dalam tubuh (Robinson, 1987).

Pada prinsipnya pengembangan sediaan lepas lambat umumnya digunakan untuk pengobatan yang bersifat kontinuitas (berkelanjutan) dan merupakan suatu pengobatan yang efektif. Sediaan lepas lambat biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit yang pemberiaannya dapat beberapa kali dalam sehari (Ansel, 2005; Voigt, 1994). Gambaran umum pelepasan bahan berkhasiat dari suatu sediaan oral berkesinambungan dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar II.4. Gambaran umum pelepasan obat dari suatu sediaan lepas berkesinambungan (Ansel,2005)

Tujuan dari teknik lepas lambat untuk membuat bentuk sediaan yang menyenangkan. Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat adalah (Ansel, 2005; Lachman, *et al.*, 1994) :

1. Mempertahankan kadar zat aktif dalam plasma, sehingga memungkinkan :
 - a. Peningkatan pengobatan untuk penyakit kronis.
 - b. Mempertahankan kerja terapi dari zat aktif selama malam hari.
 - c. Mencegah terjadinya fluktuasi konsentrasi zat aktif dalam darah.
 - d. Pengurangan jumlah total zat aktif yang digunakan selama periode pengobatan, sehingga dapat mengurangi efek toksisitas baik secara sistemik, lokal ataupun gangguan aktifitas pada penggunaan kronik.

- e. mengurangi frekuensi pemberian obat.
2. Meningkatkan kepatuhan penderita sebagai hasil pengurangan dalam jumlah frekuensi pemberian yang diperlukan untuk mempertahankan respon terapi yang diinginkan.
3. Memperbaiki efisiensi pengobatan.

Keterbatasan sediaan lepas lambat antara lain :

1. Tidak semua zat aktif dapat atau wajar diformulasi menjadi sediaan lepas lambat.
2. Ukuran sediaan dapat menjadi besar, sehingga menimbulkan kesulitan bagi penderita untuk menelannya.
3. Harga sediaan lebih mahal dibandingkan sediaan konvensional.
4. Adanya hambatan-hambatan variabel fisiologis seperti : pH saluran cerna, aktifitas enzim dan makanan yang dapat mempengaruhi pengendalian pelepasan obat dan absorpsi zat aktif dari sediaan lepas lambat.

Ada beberapa mekanisme pelepasan obat dari bentuk sediaan lepas terkendali antara lain (Robinson, 1987) :

1. Mekanisme pelepasan melalui difusi terkendali

Pada sistem ini, pelepasan obat ditentukan oleh difusi obat melintasi membran polimer yang tidak larut. Persamaan yang menyatakan pelepasan obat dari sistem ini diturunkan oleh T. Higuchi.

2. Mekanisme pelepasan melalui disolusi terkendali.

Prinsip dasar pelepasan disolusi terkendali adalah proses disolusi yang dikendalikan oleh lapisan difusi.

3. Mekanisme pelepasan melalui disolusi dan difusi terkendali

Pada sistem ini, inti obat disalut dengan bahan polimer yang larut sebagian. Disolusi sebagian polimer menyebabkan difusi obat melalui pori-pori polimer penyalut.

4. Mekanisme pelepasan melalui resin penukar ion.

Sistem ini didesain untuk memberikan pelepasan terkendali dari obat-obat yang dapat terion dalam medium pelepasan melalui pembentukan kompleks resin-ion.

5. Mekanisme pelepasan secara osmotik

Pada sistem pelepasan ini, tekanan osmotik sebagai forsa yang menghasilkan pelepasan obat yang konstan dari sistem. Pelepasan obat dikendalikan oleh lubang yang dibuat dengan sinar laser pada membran penyalut.

2.5 Disolusi

2.5.1 Teori disolusi

Disolusi merupakan fenomena kinetika, sering diidentifikasi sebagai tahap pembatas laju absorpsi suatu obat menuju sirkulasi sistemik. Hal ini berlaku untuk kebanyakan obat yang diberikan secara oral, seperti tablet, kapsul, atau suspensi, disamping obat yang diberikan dalam bentuk pellet atau suspensi (Ben, 2010). Disolusi adalah proses dimana bahan padat melarut ke dalam medium pelarutannya. Proses ini dikontrol oleh afinitas antara zat padat dengan medium. Disolusi merupakan salah satu pendekatan untuk meramalkan ketersediaan

biologis obat di dalam tubuh. Prinsip disolusi adalah penentuan jumlah bahan obat terlarut dalam selang waktu tertentu (Abdou, 1989; Banakar, 1991).

Laju disolusi merupakan kecepatan melarutnya suatu obat yang diberikan secara oral dalam suatu waktu tertentu, dimana laju ini diperoleh dari uji disolusi. Untuk meramalkan laju disolusi dipakai persamaan yang telah dikembangkan oleh Noyes dan Whitney yang didasarkan pada hukum difusi Fick. Noyes dan Whitney menyatakan bahwa kecepatan disolusi dikontrol oleh kecepatan difusi dari membran yang sangat tipis dari larutan jenuh yang terbentuk seketika disekitar partikel padat. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai “stagnant layer” berdifusi kepelarut dari daerah yang berkonsentrasi obat tinggi ke daerah obat yang berkonsentrasi rendah. Proses disolusi ini dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan dari sediaan padat, kemampuan penetrasi medium ke dalam sediaan padat, disintegrasi dan deagregasi (Abdou, 1989, Shargel, 2012).

Persamaan Noyes-Whytney :

$$\frac{dC}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Keterangan : $\frac{dC}{dt}$ = laju disolusi obat { (g/cm³)/detik }

K = konstanta partisi (cm²/detik)

S = luas permukaan (cm²)

C_s = konsentrasi obat dalam lapisan difusi (g/cm³)

C_t = konsentrasi obat pada waktu t (g/cm³)

Dimana K diperoleh dari persamaan :

$$K = \frac{D}{\delta}$$

Keterangan : D = konstanta difusi (cm³/detik)

δ = ketebalan lapisan difusi (cm)

2.5.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi

Dari persamaan Noyes-Whitney dapat dilihat ada lima parameter yang mempengaruhi kecepatan disolusi, yaitu luas permukaan zat padat, besar kemampuan difusi melalui lapisan difusi, ketebalan lapisan difusi, meningkatnya kelarutan obat dan menurunnya konsentrasi obat dalam medium disolusi sehingga meningkatkan laju disolusi secara *in-vitro* melalui peningkatan volume disolusi dan secara *in-vivo* melalui peningkatan kecepatan permiasi diluar membran intestinal.

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi secara *in-vitro* adalah (Abdou, 1989; Banakar, 1991) :

1. Lingkungan selama percobaan

a. Pengadukan

Kecepatan pengadukan media mempengaruhi ketebalan lapisan difusi, makin besar intensitas pengadukan makin tipis lapisan difusi dan makin cepat proses disolusi. Pengadukan bertujuan untuk mempercepat cairan berkontak dengan permukaan zat aktif dan menyeragamkan suhu.

b. Suhu medium

Kelarutan zat aktif dipengaruhi oleh suhu medium, jika suhu tinggi maka viskositas akan turun, sehingga koefisien difusi akan menaikkan laju disolusi

c. pH medium

Laju disolusi dari senyawa yang bersifat asam lemah akan naik dengan naiknya pH. Pemilihan kondisi pH akan berbeda di sepanjang saluran cerna sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi.

d. Metoda uji yang digunakan

Metoda penentuan laju disolusi yang berbeda akan mempengaruhi laju disolusi yang berbeda pula.

2. Sifat fisikokimia zat aktif

a. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan semakin besar sehingga laju disolusi semakin meningkat.

b. Kelarutan zat aktif

Menurut persamaan Noyes-Whitney kelarutan zat aktif berbanding lurus dengan laju disolusinya.

3. Faktor formulasi

Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan obat yang terkandung didalamnya. Bahan tambahan yang digunakan dalam memformula suatu sediaan akan mempengaruhi laju disolusi zat aktif. Secara umum bila bahan tambahan yang digunakan bersifat hidofil maka

kecepatan disolusi akan bertambah, sebaliknya bila bahan tambahan bersifat hidrofob maka kecepatan disolusi akan berkurang.

2.5.3 Metoda uji disolusi

Ada dua jenis metode uji disolusi, yaitu :

1. Metoda keranjang

Alat terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan yang inert, suatu motor, suatu logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian ke dalam suatu tangas air yang sesuai yang berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap.

Untuk medium disolusi digunakan pelarut sesuai yang tertera pada monografi masing-masing zat aktif. Jika medium disolusi adalah larutan dapar, maka pH larutan diatur sehingga berada dalam batas 0,05 satuan pH seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Sediaan uji kemudian dimasukkan ke dalam keranjang dan dicelupkan ke dalam medium disolusi, kemudian alat dihidupkan pada kecepatan tertentu. Dalam interval waktu tertentu cuplikan diambil sehingga kadar zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi dapat diukur.

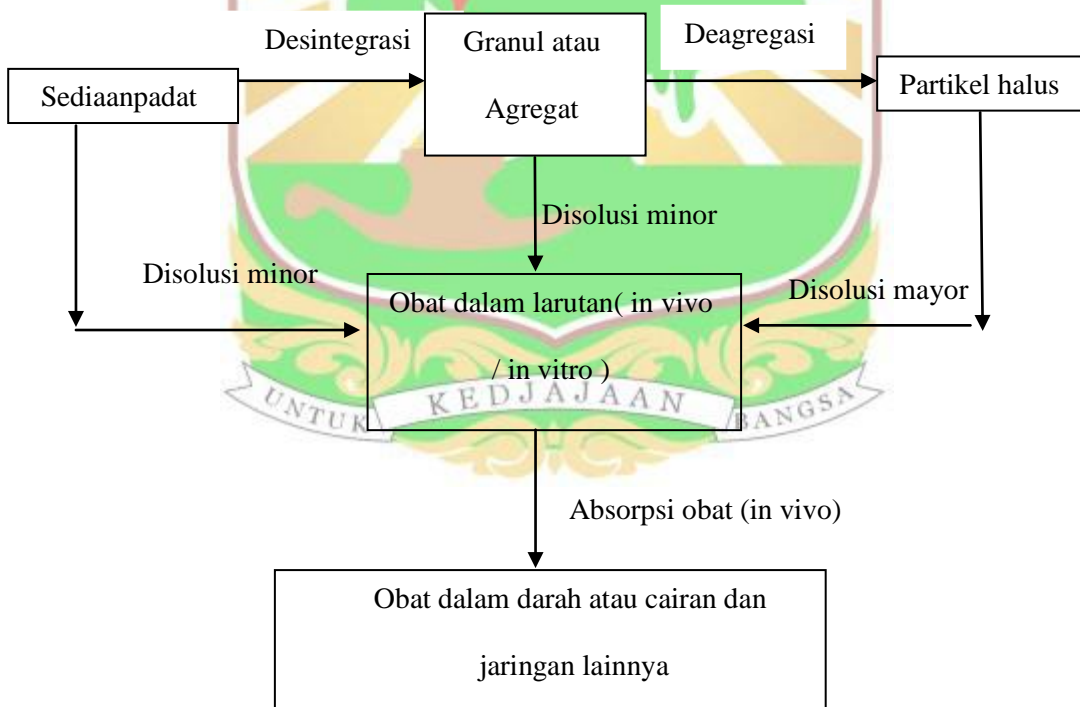
2. Metoda dayung

Alatnya sama seperti pada metoda keranjang, bedanya hanya pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berdiri pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada

setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Untuk medium disolusi dan waktu pengambilan sama dengan metoda keranjang (Depkes RI, 1995).

2.5.4 Tahapan proses disolusi dan absorpsi sediaan padat

Tahapan proses yang dialami oleh bentuk sediaan padat setelah bahan tersebut berkontak dengan media disolusinya sampai dengan terjadinya proses absorpsi dapat dilihat pada gambar 4. Dari gambar 4 tersebut dapat dilihat bahwa proses absorpsi sangat dipengaruhi oleh proses disolusi, dimana semakin besar laju melarut obat maka semakin cepat pula obat tersebut diabsorpsi dan semakin cepat pula efek terapinya.



Gambar II.5. Skema proses disolusi pada sediaan padat (Banakar, 1991)

2.5.5 Efisiensi Disolusi Tablet

Efisiensi disolusi tablet merupakan parameter yang cocok untuk evaluasi disolusi *in vitro*. Efisiensi disolusi adalah perbandingan antar luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu (t) dengan luas empat persegi pada waktu zat aktif terdisolusi mencapai 100%. Secara matematis, efisiensi disolusi obat dari suatu sediaan tablet atau kapsul adalah : (Banakar, 1991; Lachman, *et al.*, 1994)

$$\text{Efisiensi Disolusi (ED)} = \frac{\text{Luas daerah di bawah kurva}}{\text{Luas persegi panjang}} \times 100$$

2.5.6 Kinetika Pelepasan Obat

Pelepasan obat dari mikrokapsul dapat dilihat dari kinetika pelepasan bahan aktifnya. Apabila pelepasan bahan aktif mengikuti kinetika orde nol, maka antara persen zat terdisolusi terhadap waktu akan didapatkan suatu garis lurus. Persamaan untuk kinetika orde nol yaitu : (Shargel, 2012; Lachman, *et al.*, 1994)

$$Q = Q_0 - K_0 t$$

Keterangan :
 Q_0 = jumlah awal obat dalam mikrokapsul
 Q = jumlah obat yang dilepas pada waktu t
 K_0 = konstanta laju orde nol
t = waktu

Apabila pelepasan zat aktif mengikuti kinetika orde satu, maka antara persen log zat tertinggal terhadap waktu akan memberikan garis lurus. Persamaan untuk model kinetika orde satu adalah : (Shargel, 2012; Lachman *et al.*, 1994)

$$\ln Q = \ln Q_0 - Kt$$

Atau

$$\log Q = \log Q_0 - \frac{Kt}{2,303}$$

dimana K = konstanta laju orde satu

Apabila bahan aktif dilepaskan dari matrik inert maka pelepasan obat mengikuti persamaan Higuchi. Jika pelepasan mengikuti persamaan Higuchi maka antara persen pelepasan zat terhadap akar kuadrat waktu akan memberikan suatu garis lurus, dimana obat dilepaskan dari matriks secara difusi. Persamaan Higuchi untuk model kinetika pelepasan sediaan lepas lambat adalah : (Banakar, 1991; Lachman, *et al.*, 1994)

$$Q = [D\varepsilon/\tau(2C_0 - \varepsilon C_s) C_s t]^{1/2}$$

Dimana : Q = jumlah obat dalam gram yang dilepaskan persatuan luas permukaan

D = koefisien difusi obat dalam medium

ε = porositas polimer penyalut

C = konsentrasi awal obat dalam mikrokapsul (g/ml)

C_0 = kelarutan obat dalam medium

t = waktu τ = lengkung matrik

Apabila pelepasan bahan aktif mengikuti persamaan langenbucher maka antara log (-ln) jumlah zat yang tertinggal dalam medium dissolusi dengan log waktu, sesuai dengan persamaan (Costa & Lobo, 2000) :

$$\text{Log}[-\ln(1 - m)] = b \log (t - T_i) - \log a$$

Dimana : m = jumlah zat terlarut

 t = waktu dissolusi

 T_i = lag time, pada umumnya 0

Apabila pelepasan bahan aktif mengikuti persamaan korsmeyer-peppas maka antara log jumlah zat yang terdissolusi dengan log waktu, sesuai dengan persamaan (Costa & Lobo, 2000):

$$M_t / M_\infty = a \cdot t^n$$

Dimana :

M_t / M_∞ = fraksi obat yang terdissolusi

a = konstanta kinetic

t = waktu dissolusi

n = pangkat difusi untuk pelepasan obat



III. METODA PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan November 2015 sampai dengan Februari 2016 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Fakultas Farmasi, Laboratorium Teknik Mesin Universitas Andalas, Laboratorium Kimia Universitas Andalas, Laboratorium Fisika FMIPA Universitas Negeri Padang, dan Laboratorium STIFARM Padang.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan antara lain : *Heating Magnetik Stirrer (Arec Velp Scientifica)*, timbangan digital (*Shimadzu-AUX 220*), *Fourier Transform Infrared (Perkinelmer FT-IR Spektrofotometer Frontier)*, *Optilab Viewer*, *Scanning Electron Microscope (HITACHI S-3400N)*, *Spektrofotometer UV-vis (Thermi Scientific)*, alat uji disolusi (*SR8 Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument*), lumpang dan stamper, spatel, kertas saring, desikator dan alat-alat gelas standar laboratorium lainnya.

3.2.2 Bahan

Spironolakton (PT. Phapros), *Eudragit RL PO* (PT. Jebsen & Jessen Chemicals Indonesia), paraffin cair, span 60, dapar pospat pH 7.4, n-heksan, metanol dan etanol.

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku

a. Pemeriksaan spironolakton

Pemeriksaan spironolakton dilakukan menurut metode yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV meliputi pemerian, kelarutan, identifikasi dan susut pengeringan.

b. Pemeriksaan bahan pembantu

Pemeriksaan bahan pembantu yaitu *Eudragit RL PO*, paraffin liquidum, span 60, etanol, metanol dan n-heksan dilakukan menurut persyaratan yang tertera dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Martindale 36 dan USP 30* yang meliputi pemerian dan kelarutan.

3.3.2 Formula mikrokapsul

Table III.1. Formula mikrokapsul spironolakton

Bahan	Formula		
	F1	F2	F3
Spironolakton (g)	1	1	2
Eudragit RL PO(g)	1	2	1
Paraffin liquidum(mL)	100	100	100
Span 60 (mL)	1	1	1
Etanol (mL)	40	40	40

3.3.3 Pembuatan mikrokapsul

Eudragit RL PO dilarutkan dalam etanol ke dalam beaker glass. Setelah polimer larut, tambahkan spironolakton dalam wadah yang sama, aduk hingga larut. Campuran polimer dan zat aktif didispersikan dalam campuran paraffin liquidum dan span 60 sebagai fasa kontinyu. Emulsi diaduk dalam magnetic stirer dengan kecepatan 600 rpm pada temperatur ruang selama 6 jam. Mikrokapsul dikumpulkan melalui dekantasi dan dicuci beberapa kali dengan n-heksan untuk menghilangkan paraffin liquidum yang melekat. Setelah itu disaring dan di keringkan. Mikrokapsul digerus sedikit dalam lumpang lalu disimpan dalam wadah tertutup rapat dan ditempatkan dalam desikator.

3.3.4 Evaluasi mikrokapsul

a. Ukuran partikel

Pengujian dilakukan menggunakan alat *Optilab viewer* terhadap sampel yang di uji yaitu mikrokapsul spironolakton hasil formulasi. Sejumlah mikrokapsul didispersikan dalam parafin cair dan diteteskan pada kaca objek. Amati ukuran partikel serbuk di bawah mikroskop dan hitung jumlahnya sebanyak 1000 partikel (Halim, 2012; Voigt, 1994)

b. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Pembuatan spektrum infra merah serbuk spironolakton, polimer senyawa hasil interaksi dengan mendispersikan sampel pada alat yang dikempa dengan tekanan 1 ton/unit. Kemudian diukur persentase transmittan dari bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} (Maithani, *et al.*,2014).

c. *Scanning Electron Miscroscopy (SEM)*

Sampel mikrokapsul spironolakton, spironolakton murni dan *Eudragit RL PO* diletakkan pada sampel holder aluminium yang dilapisi dengan *carbon tape*. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA. (Khamanga, *et al.*, 2009; Rajesh, *et al.*, 2011).

d. Penentuan Persen Hasil Mikrokapsul (Yield) dan Drug Loading (DL)

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{Bobot mikrokapsul}}{\text{Bobot polimer dan bobot awal obat}} \times 100 \%$$

$$\% \text{ Drug loading} = \frac{\text{Jumlah obat dalam mikrokapsul}}{\text{Bobot mikrokapsul}} \times 100 \%$$

e. Penetapan Kadar spironolakton dalam Mikrokapsul dan *Entrapment Efficiency (EE)* (Patel & Solanki, 2012)

1. Pembuatan larutan induk

Sebanyak 10 mg spironolakton dilarutkan dalam labu ukur 10 mL kemudian ditambahkan dengan metanol, dicukupkan hingga 10 mL. Sehingga didapatkan konsentrasi larutan 1000 ppm.

2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Dipipet 1 mL dari larutan induk dimasukkan dalam labu ukur 10 mL tambahkan dengan metanol hingga tanda batas sehingga di dapatkan konsentrasi 100 ppm. Dari larutan tersebut dipipet kembali 1 mL larutan dalam labu ukur 10 mL, tambahkan dengan metanol hingga tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi 10 ppm. Ukur serapan pada panjang gelombang 200-400nm.

3. Pembuatan kurva kalibrasi

Untuk pembuatan seri larutan spironolakton, larutan induk di encerkan dengan metanol dalam labu ukur 10 ml dan buat seri konsentrasi 6, 8, 10, 12 dan 14 ppm. Kemudian ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

4. Penetapan kandungan spironolakton dalam mikrokapsul

Sejumlah mikrokapsul yang setara dengan 50 mg spironolakton ditimbang seksama. Mikrokapsul digerus dan dilarutkan dalam metanol dalam labu ukur 50 mL. Tambahkan metanol sampai tanda batas. Diukur serapannya dengan spektrofotometer uv-vis dan kandungan spironolakton dalam mikrokapsul dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan dari kurva kalibrasi spironolakton dalam metanol.

5. Penentuan *Entrapment Efficiency* (EE)

$$\% EE = \frac{\text{Jumlah obat dalam mikrokapsul}}{\text{Berat awal obat}} \times 100 \%$$

f. Profil Dissolusi (Maithani, *et al.* 2014)

a. Pembuatan larutan induk

Sebanyak 10 mg spironolakton dilarutkan dalam labu ukur 10 mL kemudian ditambahkan dengan buffer pospat pH 7,4, dicukupkan hingga 10 mL. Sehingga didapatkan konsentrasi larutan 1000 ppm.

b. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Dipipet 1 mL dari larutan induk dimasukkan dalam labu ukur 10 mL tambahkan dengan buffer pospat hingga tanda batas sehingga di dapatkan konsentrasi 100 ppm. Dari larutan tersebut dipipet kembali sebanyak 1 mL ke dalam labu ukur 10 mL tambahkan buffer pospat hingga tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi 10 ppm. Ukur serapan pada panjang gelombang 200-400nm.

c. Pembuatan kurva kalibrasi

Untuk pembuatan seri larutan spironolakton, larutan induk di encerkan dengan buffer pospat dalam labu ukur 10 mL dan buat seri konsentrasi 6, 10, 14, 18 dan 22 ppm. Kemudian ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

d. Pengujian disolusi mikrokapsul

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari 50 mg serbuk spironolakton maupun mikrokapsul spironolakton yang setara 50 mg spironolakton dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dua (dayung) dalam medium dapar posfat pH 7,4 sebanyak 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan kecepatan pengaduk adalah 100 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, dan 420 menit yang ditempatkan pada labu ukur. Kemudian sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum.

3.4 Analisa data

Data hasil disolusi yang diperoleh kemudian diolah untuk menentukan efisiensi disolusi yang kemudian diolah menggunakan statistik anova satu arah dan penentuan model kinetika. Penentuan model kinetika pelepasan bahan aktif dari mikrokapsul dapat ditentukan dari hasil disolusi bahan aktif yaitu mengikuti persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Kromeyer-Peppas.

