

## RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh HPMC 90 SH 4.000 SR terhadap pelepasan atenolol berbasis matrik kombinasi dengan HPMC 90 SH 100.000 SR. Pada penelitian ini telah dikembangkan sediaan lepas lambat atenolol selain dapat menghambat disolusinya yang cepat, absorpsinya juga terjadi secara perlahan-lahan dan diharapkan bioavailabilitasnya menjadi tinggi sehingga efek terapi dari atenolol dapat lebih optimal.

Pada penggunaan HPMC 90 SH 100.000 SR sebagai matrik lepas lambat penghambatan pelepasan obat terjadi lebih lama. Hal ini disebabkan karena HPMC 90 SH 100.000 SR memiliki rantai polimer yang panjang sehingga pada waktu kontak dengan media disolusi, akan terbentuk lapisan gel yang semakin tebal dengan bertambahnya waktu. Akibatnya barrier yang harus dilewati atenolol dalam berdifusi keluar dari matrik semakin besar.

Untuk mengurangi ketebalan lapisan gel akibat interaksi antara rantai polimer HPMC 90 SH 100.000 SR dengan media disolusi, pada penelitian ini dikembangkan kombinasi antara HPMC 90 SH 100.000 SR dan HPMC 90 SH 4.000 SR. HPMC 90 SH 4.000 SR memiliki viskositas yang lebih rendah, dalam media disolusi akan berdifusi kedalam susunan rantai HPMC 90 SH 100.000 SR. Perubahan susunan rantai ini menyebabkan pembentukan lapisan gel yang tidak semakin tebal sehingga atenolol dapat dilepaskan sesuai dengan waktu yang diharapkan.

Mula-mula dibuat formula atenolol – HPMC 90 SH 100.000 SR dengan perbandingan 1:1, 1 : 2 dan 1 : 3 (F1, F2 dan F3). Dari formula tersebut dibuat granul dengan pelarut air suling dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 50<sup>0</sup> C selama 4 jam. Granul diayak dengan pengayak mesh 20 kemudian ditambahkan Mg Stearat 1 % dan dicetak menjadi tablet matrik dengan dosis atenolol 50 mg. Tablet matrik diuji pelepasan atenololnya secara *in vitro* dengan uji disolusi menggunakan media disolusi dapar fosfat pH 6,8 ± 0,05.

Dari uji pelepasan F1, F2 dan F3 didapatkan bahwa F1 yang paling sesuai untuk dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat dengan penambahan HPMC 90 SH 4.000. Kemudian F1 ditambah dengan HPMC 90 SH 4.000 SR dengan perbandingan 1:1, 1:2 dan 1:3 terhadap HPMC 90 SH 100.000 SR selanjutnya disebut sebagai F4, F5 dan F6.

Pada formula F4, F5 dan F6 dilakukan granulasi dengan metode yang sama seperti pada F1, F2 dan F3. Granul diuji kadar lembabnya sebelum dicetak menjadi tablet matrik. Tablet matrik yang terbentuk kemudian diuji kekerasan dan kerapuhannya. Didapatkan kekerasan untuk tablet matrik F4, F5 dan F6 berturut-turut adalah : 15,15 ± 0,37 kp; 15,50 ± 0,22 kp dan 15,17 ± 0,45 kp. Sedangkan kerapuhan tablet matrik adalah 0,69 ± 0,03 % ; 0,63 ± 0,04 % dan 0,61 ± 0,03 % berturut-turut untuk tablet matrik F4, F5 dan F6. Dari uji mutu fisik tersebut didapatkan bahwa formula F4, F5 dan F6 memenuhi syarat mutu fisik untuk suatu sediaan tablet.

Dari uji pelepasan diketahui bahwa tablet F4, F5 dan F6 memenuhi persyaratan pelepasan sediaan lepas lambat, yaitu t 0,25 D dan t 0,5 D, yaitu : t = 0,25 D (2 jam) adalah 35,90 ± 0,59 % dan 34,40 ± 0,59 % dan 43,76 ± 1,13 % berada pada rentang persyaratan 20 – 50 % dan pada t 0,50 (4 jam) pelepasannya

adalah  $48,30 \pm 0,79 \%$ ;  $52,10 \pm 1,38 \%$  dan  $63,34 \pm 0,74 \%$  berada pada rentang persyaratan 45 – 75 %. Setelah 8 jam yaitu  $t = 1,0 D$  hanya F5 dan F6 yang memenuhi persyaratan sediaan lepas lambat karena jumlah atenolol yang dilepaskan lebih besar atau sama dengan 75 % ( $\geq 75 \%$ ) yaitu  $75,51 \pm 0,92 \%$  untuk F5 dan  $85,51 \pm 0,65 \%$  untuk F6. Sedangkan F4 tidak memenuhi persyaratan sediaan lepas lambat karena jumlah atenolol yang dilepaskan berada diluar rentang persyaratan sediaan lepas lambat yaitu pada  $t 0,25$  (3 jam) adalah  $53,35 \pm 0,60$  sedangkan pada  $t 0,50$  (6 jam) adalah  $68,83 \pm 0,73 \%$ . Berdasarkan data pelepasan diatas, formula F5 dan F6 dapat digunakan untuk pengembangan sediaan lepas lambat karena jumlah atenolol yang dilepaskan setelah 8 jam lebih dari 75 %. Mekanisme pelepasan atenolol dari tablet matrik F5 dan F6 adalah non Fickian dengan kinetika pelepasan mengikuti persamaan order satu dengan nilai  $R^2 = 0,9918$  untuk F5 dan  $R^2 = 0,9959$  untuk F6.

From the physical quality test was got that F4, F5 and F6 formulas has fulfilled the essential of physical quality for a tablet dosage form.

From the release test known that the F4, F5 and F6 matrix tablet which fulfilled the release requirement for sustained release preparation, at  $0,25 D$  and  $t = 0,5 D$ , at  $t_{0,25}$  (2 hours) the release was  $35,00 \pm 0,45 \%$ ;  $34,40 \pm 0,59 \%$  and  $44,42 \pm 1,73 \%$  in the range of requirement of 20 – 50 % and at the  $t_{0,50}$  (4 hours) the release was  $49,15 \pm 0,28 \%$ ;  $58,25 \pm 1,52\%$  and  $63,34 \pm 0,74 \%$  in the range requirement 45 – 75 %. After 8 hours, only F5 and F6 fulfill the essential of sustained release preparation because the amount of atenolol released was beyond the range of requirement for sustained release preparation that was bigger or the same with 75 %. For F5 was  $75,35 \pm 2,53 \%$  and F6 was  $86,96 \pm 1,76 \%$ . While F4 didn't fulfill the essential of sustained release preparation because the amount of atenolol released was beyond the range of requirement for sustained release preparation that in  $t_{1,0 D}$  (8 hours) only  $69,72 \pm 1,13 \%$ . Based on the release data above, formula F5 and F6 could be used for the development of sustained release because the amount of atenolol which was released after 8 hours was more than 75 %. Mechanism of atenolol release from matrix tablet F5 and F6 were non Fickian, with kinetic release following the equalization of first order with the  $R^2 = 0,9918$  for F5 and  $R^2 = 0,9959$  for F6.

## ABSTRACT

### THE INFLUENCE OF HPMC 90 SH 4.000 SR CONTENT TOWARDS THE RELEASE OF MATRIX – COMBINATION - BASED ATENOLOL WITH HPMC 90 SH 100.000 SR

The influence of adding HPMC 90 SH 4.000 SR into HPMC 90 SH 100.000 SR toward atenolol release characteristic has been tested. From the result of this research is hoped that it can be used to develop the form of sustained release dosage form from matrix atenolol system through the use of HPMC 90 SH 100.000 SR and HPMC 90 SH 4.000 SR.

The methods of this research were : (1) Granulation of atenolol – HPMC 90 SH 100.000 SR and lactose, (2) Test of granule characteristic, (3) Compression of granule into matrix tablet, (4) Physical test of matrix tablet and (5) Test of atenolol release from matrix tablet. Comparison between atenolol - HPMC 90 SH 100.000 SR and lactose which can give the best release was then used to be combined with HPMC 90 SH 4.000 SR. Formula atenolol - HPMC 90 SH 100.000 SR was arranged with the proportion 1 : 1, 1 : 2 and 1 : 3 which was next to be called F1, F2 and F3. Granulation was done by using method of wet granulation with aqua distillation as granulling solution.

The granules were evaluated for humidity and drug content. The granules were compressed into matrix tablet with a dose of atenolol of 50 mg for each tablet. For release test of atenolol, it was conducted by *in vitro* through a dissolution test in the phosphate buffer (pH 6,8 ± 0,05).

The result of release testing of atenolol from matrix tablet of F1, F2 and F3 showed that F1 was the most suitable formula to be developed into sustained release dosage form. In formula F1 was added HPMC 90 SH 4.000 SR with the proportion 1 : 1, 1 : 2 and 1 : 3 toward atenolol - HPMC 90 SH 100.000 SR which were then called F4, F5 and F6. The process granulation, compression and evaluation were done as same as formula F1, F2 and F3. After the release test at 2 hours and 4 hours showed that F4, F5 and F6 were qualified for a sustained release dosage form. After 8 hours, only F5 and F6 were qualified to be developed into sustained release dosage form because the amount of released atenolol was more than or as same as 75 %. The mechanism of atenolol release from matrix tablet F5 and F6 were non Fickian diffusion. While kinetic release for F5 and F6 follow the release pattern of first order with  $R^2 = 0,9918$  and  $0,9959$  for each.

**Keywords** : *atenolol, HPMC 90 SH 100.000 SR, HPMC 90 SH 4.000 SR, sustained release, HPMC 90 SH 100.000 SR – HPMC 90 SH 4.000 SR*