

## PERKEMBANGAN PENELITIAN BENTUK SEDIAAN OBAT DENGAN ZAT AKTIF LOSARTAN

Oktavia Indrati

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia

e-mail: o.indrati@gmail.com

### ABSTRAK

Losartan merupakan suatu antagonis reseptor angiotensin II yang digunakan pada terapi hipertensi terutama untuk pasien yang mengalami efek samping berupa batuk akibat pemberian inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) serta untuk mengurangi resiko *stroke* pada pasien dengan hipertropi pada ventrikel kiri. Losartan memiliki karakteristik-karakteristik berupa waktu paruh pendek, bioavailabilitas rendah serta bobot molekul yang kecil. Rendahnya bioavailabilitas tentu saja kurang disukai. Seiring dengan habisnya masa paten losartan pada tahun 2009 maka berbagai penelitian telah dilakukan untuk menghasilkan suatu formula dan bentuk sediaan yang baru dari zat aktif losartan. Pada *review* ini didiskusikan mengenai penelitian-penelitian yang telah dilakukan dalam rangka mengembangkan bentuk sediaan farmasi dengan zat aktif losartan.

Kata kunci: bentuk sediaan, losartan, penelitian, perkembangan

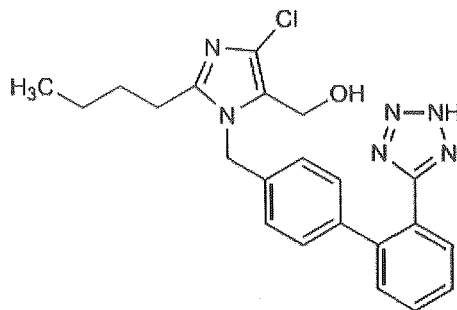
### ABSTRACT

Losartan is an angiotensin II receptor antagonist used in the treatment of hypertension, especially for patients who experience side effects such as cough due to administration of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors as well as to reduce the risk of stroke in patients with left ventricular hypertrophy. Losartan has the characteristics of short half-life, low bioavailability as well as small molecular weight. The low bioavailability of course, is less preferred. Along with losartan patent expiry in 2009, various studies have been conducted to generate new formula and dosage form of the active substance losartan. In this review, we discussed the studies that have been conducted in order to develop pharmaceutical dosage forms with the active ingredient losartan.

Keywords: development, dosage form, losartan

### PENDAHULUAN

Losartan merupakan suatu antagonis reseptor angiotensin II yang berkhasiat sebagai antihipertensi. Dosis pemakaian losartan per harinya adalah 50 - 100 mg. Losartan diberikan secara oral dalam bentuk garam kalium. Secara fisik, kalium losartan berupa serbuk hampir putih sampai putih yang mudah larut dalam air, agak larut dalam asetonitril dan larut dalam isopropil alkohol. Ketika diberikan secara oral, losartan mengalami metabolisme lintas pertama yang menyebabkan bioavailabilitasnya hanya sekitar 33 %. Waktu paruh eliminasinya adalah sekitar 1,5 - 2,5 jam (Sweetman, 2009). Bobot molekul losartan kecil yaitu sebesar 422,91 (Vijayan *et al.*, 2010). Struktur molekul losartan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur molekul losartan (Sweetman, 2009)

Losartan digunakan pada terapi hipertensi terutama untuk pasien yang mengalami efek samping berupa batuk akibat pemberian inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) serta untuk mengurangi resiko *stroke* pada pasien dengan hipertropi pada ventrikel kiri. Namun, bioavailabilitas losartan setelah pemberian secara oral tergolong rendah karena mengalami metabolisme lintas pertama di dalam hati (Sweetman, 2009). Tentu saja hal ini tidak diinginkan. Selain itu, losartan yang awalnya dikembangkan dan dipatenkan oleh perusahaan farmasi Merck & Co. Inc. dengan nama Cozaar masa paten telah habis pada tahun 2009. Oleh karena alasan-alasan tersebut maka berbagai penelitian telah dilakukan untuk menghasilkan suatu formula maupun bentuk sediaan farmasi yang baru dari zat aktif losartan sehingga dapat menghantarkan losartan dengan efektif.

## METODE PENELITIAN

Jurnal-jurnal penelitian yang didiskusikan dalam *review* ini merupakan jurnal hasil penelitian yang didapatkan berdasarkan hasil penelusuran menggunakan *search engine* Google dan diperoleh bentuk *full text*-nya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Pengembangan Sistem Penghantaran Obat Losartan*

Berikut ini adalah bentuk-bentuk sediaan farmasi dengan zat aktif losartan yang telah diteliti:

#### 1. Tablet

##### a. Tablet *sustained released* dan *controlled released*

Tablet *sustained released* memungkinkan durasi aksi obat yang lebih panjang sehingga dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat dan akhirnya dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Prajapati dan Patel telah meneliti mengenai tablet *sustained released* losartan menggunakan gabungan antara polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik untuk mendapatkan profil pelepasan yang lebih baik. Polimer yang digunakan adalah hidroksipropil metil selulosa/HPMC (K4M dan K200M) serta Eudragit RSPO. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dengan menggunakan kombinasi ketiga polimer tersebut sebagai matriks maka pelepasan zat aktifnya bisa sampai 24 jam (Prajapati dan

Patel, 2010). Shanmugam *et al.* juga membuat formula tablet *sustained released* losartan menggunakan polimer tunggal yang bervariasi yaitu HPMC, etil selulosa (EC) dan *xantan gum*. Pada penelitian tersebut diketahui formula yang paling baik berdasarkan sifat fisik tablet dan profil pelepasan obat secara *in vitro* adalah formula tablet yang mengandung polimer HPMC. Pelepasan zat aktif pada formula tersebut adalah melalui mekanisme gabungan antara difusi dengan erosi (Shanmugam *et al.*, 2011). Sedangkan Gollapudi *et al.* meneliti karakteristik tablet *sustained release* tipe matriks menggunakan polimer tunggal dan kombinasi yaitu Eudragit RLPO, Eudragit RSPO dan etil selulosa. Penggunaan kombinasi antara Eudragit dengan etil selulosa memungkinkan pelepasan obat sampai 12 jam dengan mekanisme pelepasan obatnya adalah difusi Fick (Gollapudi *et al.*, 2011). Pavithra *et al.* telah melakukan penelitian mengenai formula sediaan tablet *controlled released* dengan sistem matriks menggunakan polimer HPMC, Eudragit RSPO, Eudragit RLPO dan etil selulosa. Sistem matriks dipilih untuk mendapatkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde ke nol (Pavithra *et al.*, 2010).

b. Tablet *floating*

Suman *et al.* mengembangkan formula tablet *floating* losartan dengan menggunakan HPMC K100, K15M dan K4M dengan metode *effervescent*. Natrium bikarbonat ditambahkan ke dalam formula sebagai agen penghasil gas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tablet yang mengandung HPMC K100 memiliki kemampuan mengembang yang paling baik sehingga memiliki profil pelepasan yang diperpanjang ketika mengembang (*floating*) di dalam medium disolusi (Suman *et al.*, 2011).

c. Tablet bukoadesif

Pande *et al.* mengembangkan tablet bukoadesif losartan dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dengan cara menghindari metabolisme lintas pertama oleh hati serta untuk memperpanjang pelepasan zat aktif dari sediaan. Tablet bukoadesif dibuat menggunakan carbopol 934P sebagai polimer primer. Polimer sekunder yang digunakan adalah natrium karboksimetil selulosa (CMC), HPMC K4 dan natrium alginat. Formula tablet yang mengandung Carbopol - Natrium CMC dan Carbopol - HPMC K4 menunjukkan pelepasan yang cukup baik (Pande *et al.*, 2010). Muthumanikandar *et al.* juga meneliti mengenai tablet bukoadesif dengan metode granulasi basah menggunakan polimer Carbopol 934P, hidroksipropil selulosa, natrium alginat dan natrium CMC. Diketahui bahwa formula tablet yang mengandung Carbopol dan hidroksipropil selulosa memiliki kekuatan adesif dan pelepasan obat yang lebih baik serta waktu retensi *in vitro* yang cukup baik (Muthumanikandar *et al.*, 2011). Formulasi tablet bukoadesif losartan juga telah diteliti oleh Koland *et al.* Pada penelitiannya Koland *et al.* menggunakan polimer HPMC, EC dan Eudragit RS 100 dan mukosa bukal babi untuk pengujian *ex-vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tablet yang mengandung HPMC dan Eudragit RS 100 memiliki kemampuan permeasi melewati mukosa bukal babi yang paling baik (Koland *et al.*, 2010).

d. *Tablet mouth dissolving*

Bentuk sediaan tablet yang cepat larut di mulut (*mouth dissolving tablet*) yang mengandung losartan dibuat oleh Kakade *et al.* dengan tujuan untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan mempercepat onset aksi obat. Jenis tablet ini dibuat dengan metode kempa langsung dengan menggunakan variasi bahan tambahan superdisintegrant berupa Polyplasdone XL 10, Crosscarmellose sodium dan Explotab. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tablet yang mengandung 5 % superdisintegrant Polyplasdone XL 10 memiliki karakteristik yang paling baik (Kakade *et al.*, 2010).

e. *Tablet core press-coated*

Latha *et al.* telah melakukan penelitian mengenai formula tablet *core press-coated* losartan sebagai penghantaran obat *chronotherapeutic*. *Core press-coated tablet* (PCT) adalah formulasi yang terdiri dari sebuah tablet inti yang berisi zat aktif obat dan dikelilingi oleh lapisan luar polimer dan/ atau bahan pembantu yang dapat larut atau hancur perlahan-lahan untuk menghasilkan waktu *lag* yang diinginkan. *Chronotherapeutics* mengacu pada metode pengobatan di mana dalam ketersediaan *in vivo* obat diberi batas waktu agar sesuai dengan irama penyakit, dalam rangka mengoptimalkan hasil terapi dan meminimalkan efek samping. Sistem dirancang sedemikian rupa sehingga pelepasan obat dimodulasi dengan cara yang menjamin konsentrasi maksimum ( $C_{max}$ ) obat dapat dicapai pada intensitas maksimum dari kondisi penyakit (Latha *et al.*, 2011).

2. *Microsphere*

Rout dan Nayak telah melakukan penelitian mengenai formula losartan dalam bentuk sediaan *microsphere*. Sediaan dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut emulsi W/O. Pada penelitiannya digunakan natrium alginate dan Acrycoat untuk menghasilkan *microsphere* (Rout dan Nayak, 2009). Rout *et al.* telah membandingkan metode pembuatan sediaan *microsphere* losartan dengan teknik penguapan pelarut emulsi W/O dengan teknik penguapan pelarut konvensional hasil penelitian menunjukkan teknik penguapan pelarut konvensional ternyata lebih baik dibandingkan dengan teknik penguapan pelarut emulsi W/O (Rout *et al.*, 2009).

3. *Transdermal*

Petkar dan Kuchekar telah melakukan penelitian mengenai pengaruh capsaicin terhadap transpor losartan dalam bentuk sediaan *patch* transdermal menggunakan bahan matriks yaitu Eudragit RL 100 dan Eudragit RS 100 serta PEG 400 sebagai *plastizicer*-nya (Petkar & Kuchekar, 2007). Thakur *et al.* juga telah melakukan penelitian mengenai formula transdermal losartan. Namun peneliti membuat sediaan transdermal dalam bentuk proniosom untuk mengatasi barrier penghalang kulit serta meningkatkan stabilitas sediaan. Proniosom dibuat menggunakan berbagai macam surfaktan *nonionic* seperti Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Tween 20, Tween 40 dan Tween 80 (Thakur *et al.*, 2009). Bagchi dan Dey meneliti mengenai formulasi, evaluasi secara *in vitro* serta uji iritasi sediaan transdermal losartan menggunakan kombinasi bahan etil selulosa, polivinil pirrolidon (PVP) dan HPMC sebagai

penyusun matriks, polivinil alkohol (PVA) sebagai *backing membrane* dan dibutil ftalat sebagai *plastizicer* (Bagchi dan Dey, 2010). Vijayan *et al.* meneliti mengenai pengembangan dan evaluasi secara *in vitro* bentuk sediaan transdermal losartan menggunakan kombinasi bahan metil selulosa, etil selulosa, karboksimetil selulosa (CMC), HPMC dan Eudragit RL 100 sebagai penyusun matriks, Tween 80 serta Span 80 sebagai *enhancer*, dan PEG 200 sebagai *plastizicer* (Vijayan *et al.*, 2010). Shams *et al.* meneliti mengenai farmakodinamik dari transdermal losartan untuk pengobatan hipertensi pada tikus galur wistar. Sistem transdermal yang digunakan adalah Eudragit E 100 dan polivinil pirrolidon VA 64 sebagai penyusun matriks, dibutil ftalat dan gliserol sebagai *plastizicer*, serta metil pirrolidon sebagai *enhancer* (Shams *et al.*, 2010). Patel *et al.* meneliti mengenai formulasi dan evaluasi *patch* transdermal losartan menggunakan bahan PVA dan PVP sebagai penyusun matriks serta PEG 200 sebagai *plastizicer* (Patel *et al.*, 2011).

#### 4. Penghantaran secara nasal

Amoako-Tuffour *et al.* telah melakukan penelitian untuk mengetahui potensi losartan dihantarkan melalui sistem penghantaran melewati nasal. Hal ini dilakukan untuk meminimalkan masalah terkait pemberian losartan secara oral. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan uji permeasi losartan melalui epithelium respirasi manusia yaitu dengan menggunakan kultur sel Calu-3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa losartan berpotensi untuk diberikan melalui sistem penghantaran secara nasal (Amoako-Tuffour *et al.*, 2009).

## KESIMPULAN

Berdasarkan khasiat dan karakteristik yang dimiliki losartan maka pengembangan bentuk sediaan dengan zat aktif losartan masih cukup menjanjikan. Penelitian berkaitan dengan pengembangan bentuk sediaan lebih difokuskan untuk meminimalkan metabolisme lintas pertama yang dialami losartan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amoako-Tuffour, M., Yeung, P.K., Agu, R.U., 2009, Permeation of losartan across human respiratory epithelium: An in vitro study with Calu-3 cells, *Acta Pharm.*, 59: 395-405
- Bagchi, A., dan Dey, B.K., 2010, Formulation, in-vitro evaluations and skin irritation study of losartan potassium transdermal patches, *IJPS Summer*, 6 (3): 163-170
- Gollapudi, R., Javvaji, H., Tadikonda, R.R, Arpineni, V., 2011, Formulation and invitro evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium, *International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences*, 2(1): 31-36
- Kakade, S.M., Mannur, V.S., Ramani, K.B., Dhada, A.A., Naval, C.V., Bhagwat, A., 2010, Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of losartan potassium by direct compression techniques, *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 1(3): 290-295
- Koland, M., Charyulu, R.N., Prabhu, P., 2010, Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery: design and characterization, *Indian J.Pharm. Educ. Res.*, 44(4): 315-3233

- Latha, K., Uhumwangho, M.U., Sunil, S.A., Srikanth, M.V., Murthy, R.K.V., 2011, Development of an optimised losartan potassium press-coated tablets for chronotherapeutic drug delivery, *Trop J Pharm Res*, 10(5): 551-558
- Muthumanikandar, R.V., Edavalath, S., Robert, J.H., Mukerjee, R., Aneesh, T.V., 2011, Development and in vitro evaluation of buccoadhesive tablets of losartan potassium, *International Journal of Drug Delivery*, 3: 465-471
- Pande, S., Koland, M., Parikh, J.R., Solanki, A.B., Negi, G., Trivedi, R., 2010, Buccoadhesive tablets of losartan potassium: design and characterization, *IJPBA*, 1(2): 150-154
- Patel, S., Shah, N., Nagesh, C., Venkatesh, J.S., dan Shankraiah, M., 2011, Formulation and evaluation of transdermal patches of losartan potassium, *Pharmacologyonline*, 2: 50-57
- Pavithra, T.K., Harshitha, R., Panneer, K., Renuka, S., Prakash Rao, B., Narendra, C., 2010, Formulation and evaluation of hydrogel based oral controlled drug delivery system for antihypertensive drug, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2(8): 276-283
- Petkar, K.C., dan Kuchekar, B.S., 2007, In vitro percutaneous absorption of losartan potassium in human skin and prediction of human skin permeability, *DARU*, 15 (2): 53-60
- Prajapati, B.G., Patel K.R., 2010, Once-daily sustained-release matrix tablets of losartan potassium: formulation and in vitro evaluation, *International Journal of Medical and Clinical Research*, 1(1): 1-7
- Rout, P.K., Nayak, B.S., 2009, Statistical evaluation of losartan microspheres prepared by W/O emulsion method using factorial design and response surface methodology, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(4)
- Rout, P.K., Ghosh, A., Nayak, U.K., Nayak, B.S., 2009, Effect of method of preparation on physical properties and in vitro drug release profile of losartan microspheres – a comparative study, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1(1): 108-118
- Shams, M.S., Alam, M.I., Ali, A., Sultana, Y., Aqil, M., 2010, Pharmacodynamics of a losartan transdermal system for the treatment of hypertension, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(4): 385–392
- Shanmugam, S., Chakrahari, R., Sundaramoorthy, K., Ayyappan, T., Vetrivelan, T., 2011, Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium, *Int. J. PharmTech Res.*, 3(1): 526-234
- Sweetman, S.C. (Ed), 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference* 36<sup>th</sup> ed, Pharmaceutical Press, London
- Suman, A., Karthikeyan, D., Srikanth, V., Wormakar, V.V., 2011, Formulation and in vitro evaluation of losartan potassium floating tablets, *IJPRD*, 3(7): 96-106
- Thakur, R., Anwer, K., Shams, M.S., Ali, A., Khar, R.K., Shakeel, F., Taha, E.I., 2009, Proniosomal transdermal therapeutic system of losartan potassium: development and pharmacokinetic evaluation, *Journal of Drug Targeting*, 17(6): 442–449
- Vijayan, V., Sumanth, M.H., Suman, L., Vinay, T., Srinivasrao, D., dan Kumar, K.J., 2010, Development and physicochemical, in vitro evaluation of antihypertensive transdermal patches, *J.Pharm.Sci & Res.*, 2(3): 171-177