

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan industri farmasi baik dalam maupun luar negeri bersaing untuk menghadirkan suatu sediaan obat yang memiliki harga yang murah dengan pemakaian yang mudah. Oleh karena hal tersebut banyak munculnya metode baru dalam memformulasikan suatu sediaan obat, dimana munculnya metode dalam memformulasikan obat ini berdampak terhadap biaya yang lebih terjangkau dan efek farmakologi yang baik serta efisiensi terapi.

Sampai saat ini, sediaan tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling umum diresepkan dan juga sebagai obat bebas yang paling banyak jenis dan jumlah yang dijual di apotik dan toko obat dari pada bentuk sediaan lain. Alasan untuk popularitas ini ialah bahwa sediaan tablet menyajikan bentuk pemberian obat yang menyenangkan, menyediakan keseragaman dosis dari satu tablet ke tablet lainnya, stabil selama kondisi penyimpanan yang beragam dan diperpanjang, dan dapat diproduksi dengan peralatan kempa (kompresi), serta pemberian label dan pengemasannya dapat dilakukan dengan kecepatan tinggi. Oleh karena itu penelitian terhadap sediaan tablet perlu dikembangkan (Siregar, 2010).

Selain tablet biasa, terdapat juga tablet dengan karakteristik tertentu yang memiliki cara kerja berbeda seperti *multilayer tablets* didesain untuk meminimalkan kontak antara bahan aktif yang tidak kompatibel, *effervescent tablets* di desain untuk kerja aksi yang cepat, *retard tablets* di desain untuk efek berkepanjangan dalam waktu yang lama.

Retard tablets atau tablet lepas lambat didesain untuk memberikan suatu dosis zat aktif sebagai terapi awal (dosis muatan) dan diikuti oleh pelepasan zat aktif yang lebih lambat dan konstan. Laju pelepasan dosis pemeliharaan didesain sedemikian rupa agar jumlah zat aktif yang hilang dari tubuh karena eliminasi diganti secara konstan. Sistem ini dikenal sebagai sistem *sustained release* atau pelepasan terus menerus (Mollet and Grubenmann, 2001).

Teknologi tablet lepas lambat terdiri atas tablet yang menggunakan matriks dan tablet yang menggunakan teknologi penyalutan. Kedua sistem tersebut dibuat untuk mengendalikan waktu disolusi tablet, sehingga pelepasan zat aktif dari tablet dapat diperpanjang dan mengatur konsentrasi pelepasannya (Siregar, 2010). Untuk mengatur konsentrasi pelepasan bahan aktif obat dalam sebuah tablet kecepatan disolusi memiliki pengaruh yang sangat besar.

Teknik likuisolid adalah teknologi baru dan menjanjikan dalam pembuatan sistem *Sustained Release*. Dimana dengan teknik likuisolid dapat memperpanjang waktu pelepasan obat dari matriks tablet (Hentzschel, 2011). Teknik ini memiliki cara kerja yang mudah, biaya pengerjaan yang murah dan sesuai untuk produksi skala industri, sehingga teknik ini sangat disarankan untuk dilakukan pengembangan atau penelitian lebih lanjut (Yadav and Yadav, 2009). Teknik likuisolid dilakukan dengan cara mendispersikan zat aktif kedalam pelarut *non-volatile* seperti Polietilen Glikol (PEG) 200 dan 400, Gliserin, dan Polisorbitat 80 menjadi suspensi atau larutan yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan siap dikompresi setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating*, yang kemudian siap untuk dikempa (Gubbi and Jarag, 2009).

Dengan teknik likuisolid memungkinkan untuk memformulasi suatu sediaan lepas lambat, hal ini dapat dibuktikan dengan penelitian yang terdapat pada disertasi Hentzschel, 2011, massa padat likuisolid yang mengandung 30% (w/w) Nifedipine dengan pelarut *non-volatile* PEG 400 yang menggunakan *microcrystalline cellulose* (MC) sebagai pembawa dan *colloidal silica* sebagai bahan penyalut. Penambahan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) sebagai polimer sebanyak 22% (w/w) dapat menghasilkan bentuk obat *sustained release*.

Disolusi merupakan suatu parameter penting dalam formulasi obat. Uji disolusi *in vitro* adalah salah satu persyaratan untuk menjamin kontrol kualitas obat yang meliputi khasiat (*efikasi*) dan keamanan (*safety*). Disolusi menjadi sifat sangat penting pada zat aktif yang dikandung oleh sediaan obat tertentu, dimana berpengaruh terhadap kecepatan dan besarnya ketersediaan zat aktif dalam tubuh. Dengan mengendalikan waktu disolusi maka kita dapat mengendalikan absorpsi obat kedalam tubuh.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kar *et al* (2010) mengenai Formulasi dan Karakterisasi *In Vitro* dari *xanthan gum* sebagai Matriks Tablet Lepas Lambat Isosorbide-5-Mononitrate. Isosorbide-5-mononitrate adalah nitro vasodilator yang digunakan secara luas untuk pengobatan angina pectoris. Dengan waktu paruh yang pendek sekitar 4,9 jam dan interval pemberian obatnya sekitar setiap 6 sampai 8 jam. Dengan tujuan untuk mengurangi frekuensi pemakaian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien tablet lepas lambat dari isosorbide-5-mononitrate sangat menjanjikan. Formula dalam penelitian ini mengandung 19% campuran isosorbide-5-mononitrate (campuran terdiri dari isosorbide-5-mononitrate dengan laktosa dengan perbandingan 1:1), 1,9% *magnesium stearate*, 0,47% aerosil, dan dengan kombinasi *xanthan gum* dan *microcrystalline cellulose*

F1 (14,2% : 44,76%), F2 (19% : 40%), F3 (23,8% : 35,23%), F4 (28,57% : 30,47%), F5 (33,3% : 25,71%), dan F6 (38% : 20,9%). Hasil dari penelitian didapatkan formula optimum adalah formula nomor 5 dengan kandungan *xanthan gum* 33,3% dan *microcrystalline cellulose* 25,71%, dimana pelepasan obat selama disolusi 12 jam sebesar 92,12%.

Bahan aktif yang digunakan pada penelitian ini adalah Klorfeniramin maleat. Klorfeniramin maleat adalah obat generasi pertama alkilamin antihistamin dari golongan alkilamin yang mempunyai efek farmakologis untuk pencegahan dari kondisi gejala alergi seperti *rhinitis* dan *urticaria*. Dimana Klorfeniramin maleat ini memiliki waktu paruh berkisar 4 sampai 6 jam yang larut dalam air. Alergi sendiri adalah kelainan hipersensitivitas dari sistem imun (Gunawan *et al*, 2009). Dimana dengan waktu paruh yang pendek dari Klorfeniramin maleat akan menyebabkan penggunaan obat yang berulang kali dalam sehari, sehingga akan mengurangi kepatuhan pasien dan menyebabkan ketidaknyamanan dalam penggunaan obat. Untuk meningkatkan kenyamanan pasien dalam menggunakan obat maka sediaan *sustained release* akan menjadi solusinya, dengan meningkatnya kenyamanan pasien maka kepatuhan juga akan meningkat dan terapi akan terlaksana dengan baik, sehingga mengurangi terjadinya resiko efek samping.

Untuk memformulasikan sediaan *sustained release*, teknik likuisolid sangat menjanjikan saat ini. Dalam teknik likuisolid zat aktif akan didispersikan kedalam pelarut *non-volatile*, pada penelitian tablet lepas lambat nifedipine yang praktis tidak larut dalam air (Anonim, 1995), PEG 400 digunakan sebagai pelarut *non-volatile* untuk formulasi sediaan tablet *sustained release*, dimana profil pelepasan obat yang didapatkan menunjukkan profil *sustained release* (Hentzschel, 2011), hasil dari

penelitian tersebut menunjukkan bahwa PEG 400 sebagai pelarut *non-volatile* dapat digunakan untuk formulasi sediaan *sustained release*. Untuk mengatur kontrol pelepasan obat dalam teknik likuisolid dibutuhkan polimer (Agoes, 2008), dimana pada penelitian ini menggunakan *xanthan gum*. *Xanthan gum* adalah polimer hidrogel yang telah dibuktikan sebagai polimer hidrogel yang dapat digunakan untuk membentuk sediaan *sustained release* (Kar *et al*, 2010).

Optimasi adalah perancangan formula obat untuk mendapatkan hasil yang optimal dengan formula yang minimal atau percobaan untuk mencari kombinasi formula yang memberikan hasil sediaan yang baik. Pada penelitian ini yang akan dioptimasi adalah PEG 400 sebagai pelarut *non-volatile* dengan konsentrasi Klorfeniramin maleat:PEG 400 (30:70; 50:50) dan *xanthan gum* sebagai polimer dengan konsentrasi 30% dan 35%. PEG 400 sebagai pelarut *non-volatile* memiliki fungsi sebagai *plasticizer*, menurunkan Tg dan meningkatkan fleksibilitas dari matriks sehingga dapat memperlambat disolusi. Polimer merupakan faktor yang mempengaruhi pelepasan obat, dimana jika konsentrasi polimer yang digunakan terlalu banyak akan menghambat pelepasan obat, jika konsentrasi polimer terlalu kecil akan menyebabkan obat mudah keluar yang menyebabkan tidak terbentuknya profil *sustained release*. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah *xanthan gum* sebagai matriks *sustained release*.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi polimer *xanthan gum* dan pelarut PEG 400 serta interaksi keduanya terhadap profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid Klorfeniramin maleat; serta bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi polimer *xanthan gum* dan pelarut PEG 400 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 untuk mengetahui pengaruh konsentrasi polimer *xanthan gum* dan pelarut PEG 400 serta interaksi keduanya terhadap profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid Klorfeniramin maleat; serta bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi polimer *xanthan gum* dan pelarut PEG 400 yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Hipotesis penelitian ini adalah konsentrasi polimer *xanthan gum* dan pelarut PEG 400 serta interaksinya akan mempengaruhi profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid Klorfeniramin maleat; serta rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer *xanthan gum* dan pelarut PEG 400 secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat yaitu berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya sediaan tablet likuisolid Klorfeniramin maleat yang dapat menurunkan laju pelepasan obat dengan metode pembuatan yang sederhana.