

BAB 1

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan yang pesat terutama dalam bidang industri farmasi memacu setiap industri farmasi untuk menemukan dan mengembangkan berbagai macam sediaan obat. Dengan didukung teknologi yang semakin canggih dan modern yang mampu melakukan terobosan-terobosan baru dalam sediaan obat yang terjamin mutu dan kualitasnya, tidak hanya dalam bentuk farmasetika maupun dalam bentuk efek farmakologisnya. Produk sediaan farmasi yang diharapkan adalah sediaan yang memberikan keuntungan yang lebih banyak sekaligus meminimalkan kelemahan produk di pasaran, untuk dapat meningkatkan kenyamanan pasien. Maka dari itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dan teknologi dalam pengembangan mutu sediaan obat yang lebih efektif dan berkhasiat dalam mengobati suatu penyakit.

Produk sediaan farmasi yang paling banyak beredar di pasaran adalah tablet. Tablet adalah bentuk sediaan padat yang mengandung satu atau lebih jenis obat dan bahan tambahan yang dicetak dengan bentuk dan ukuran yang sama. Terdapat bermacam-macam jenis tablet, antara lain: tablet kompresi, tablet kompresi ganda, tablet salut gula, tablet salut selaput, tablet salut enterik, tablet bukal, tablet kunyah, tablet eferesen, tablet hipodermik, tablet pembagi, tablet dengan pelepasan terkendali, salah satunya adalah tablet lepas lambat *sustained release* (Ansel, 1989). Bahan tambahan dalam tablet berupa zat pengisi, zat pengikat, zat penghancur, zat pelicin dan zat pelincir (Jones, 2008). Keuntungan menggunakan sediaan tablet adalah bentuknya yang mudah diminum dengan volume sediaan

relatif kecil sehingga memudahkan dalam proses pengemasan, penyimpanan dan pengangkutan.

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya kedalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, namun ada juga sediaan padat lain seperti tablet lepas lambat yang dirancang khusus untuk pelepasan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Bentuk sediaan tablet lepas lambat dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8 – 12 jam. Keunggulan tipe bentuk sediaan ini adalah menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (Ansel, 1989).

Metformin hidroklorida adalah obat golongan biguanid yang diberikan secara peroral dan berfungsi sebagai antihiperlipidemik pada penderita diabetes mellitus tipe 2 atau yang sering disebut dengan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Diabetes mellitus tipe 2 ini merupakan penyakit diabetes yang disebabkan oleh karena terjadinya resistensi tubuh terhadap efek insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas. Keadaan ini akan menyebabkan kadar gula dalam darah menjadi naik tidak terkendali. Metformin hidroklorida akan merangsang penyerapan glukosa jaringan, terutama di otot dan diperkirakan untuk mengurangi penyerapan glukosa pada gastrointestinal. Metformin hidroklorida memiliki durasi kerja yang pendek dengan waktu paruh antara 1,3 – 4,5 jam dan tidak berikatan dengan plasma protein (Katzung, 2007). Metformin hidroklorida tidak sempurna diserap pada saluran pencernaan dan memiliki penyerapan

terbatas pada bagian atas saluran pencernaan dengan bioavailabilitas metformin hidroklorida jika diberikan secara peroral adalah 50 – 60% (Kshirsagar *et al.*, 2009). Dosis metformin hidroklorida sekitar 1,5 – 2 g/hari.

Menurut Raju, *et al.* (2010), bioavailabilitas metformin hidroklorida dapat ditingkatkan dengan sistem penghantaran obat secara GRDDS (*gastroretentive drug delivery systems*). Pemberian obat *gastroretentive drug delivery systems* (GRDDS) dapat memperpanjang waktu tinggal dalam lambung sehingga pelepasan obat spesifik dalam saluran pencernaan bagian atas. Adanya bentuk sediaan *gastroretentif* yang dipertahankan di daerah lambung untuk waktu yang cukup lama, dapat meningkatkan penyerapan metformin hidroklorida yang terbatas pada bagian atas usus sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Penghantaran secara GRDDS telah banyak dikembangkan, seperti *biomucoadhesive*, *swelling*, dan *floating* (Kshirsagar *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini, untuk memperpanjang penyerapan metformin hidroklorida dalam lambung untuk waktu yang lama maka dibuat sistem *floating* (*gastroretentif*). Sistem *floating* (mengapung) adalah sistem penghantaran obat yang mana obat akan terapung di cairan lambung untuk waktu yang cukup lama sehingga absorpsi metformin hidroklorida bisa lebih ditingkatkan, terutama di usus bagian atas yang merupakan tempat absorpsi terbaik. Adanya sistem *floating* ini, dapat meningkatkan waktu absorpsi dan bioavailabilitas dari metformin hidroklorida. Untuk mempercepat proses pengapungan atau pengembangan dari tablet *floating* metformin hidroklorida ini, maka dibutuhkan kombinasi dengan eferfesen. Tablet eferfesen merupakan tablet berbuih yang dibuat dengan cara kompresi granul yang mengandung garam eferfesen atau bahan-bahan lain

yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air (Ansel, 1989). Komponen dari eferfesen adalah interaksi kimia yang terjadi antara 2 komponen, yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat. Pembuatan tablet *floating* metformin hidroklorida yang dikombinasi dengan komponen eferfesen akan mempercepat proses pengapungan dari tablet dan obat akan dilepas perlahan-lahan dalam jangka waktu yang lama sehingga efek teraupetik dapat cepat diabsorpsi.

Menurut Al-Saidan, *et al.* (2005), sebagian besar obat yang mudah larut dalam air, jika tidak diformulasikan sebagai tablet lepas lambat maka mudah melepaskan obat pada tingkat yang lebih cepat. Untuk itu, dibutuhkan polimer hidrofilik dalam pembuatan tablet lepas lambat untuk memperoleh profil pelepasan yang diinginkan dalam sistem penghantaran obat terkontrol salah satunya adalah *guar gum*. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Al-Saidan, *et al.* (2005), *guar gum* digunakan sebagai matriks tablet *Diltiazem Hydrochloride* pada konsentrasi 30%, 40% dan 50% (b/b), dan pada ketiga konsentrasi tersebut dapat menunjukkan suatu pelepasan yang diperlambat. Uji pelepasan obat dengan konsentrasi 30% (b/b) menunjukkan tablet mengembang sempurna dalam waktu 8 jam dan terdisintegrasi sempurna dalam waktu 12 jam. Pada konsentrasi 40% dan 50%, tablet mengembang sempurna dalam waktu 12 jam dengan jumlah obat yang terlepas berturut-turut $90,2\% \pm 1,5\%$ dan $88,4\% \pm 1,6\%$, sedangkan dalam waktu 24 jam jumlah obat terlepas $97,8\% \pm 1,4\%$ dan $98,7\% \pm 2,2\%$.

Dalam memformulasikan tablet metformin hidroklorida yang memiliki penyerapan terbaik berada di usus bagian atas tidak cukup hanya memperhitungkan pelepasan yang lambat atau pelepasan yang sesuai dengan pelepasan orde nol, tetapi juga harus memperhitungkan uji yang

sama pentingnya yaitu *floating*. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Bhopte, *et al.* (2009) dalam pengembangan tablet *floating* kaptopril menggunakan *guar gum* dan *xanthan gum* sebagai polimer dan natrium bikarbonat sebagai bahan eferfesen pada 15 formula dengan berbagai perbandingan konsentrasi. Pada formula yang terdiri dari *guar gum* sebagai polimer tunggal dan natrium bikarbonat pada konsentrasi terbesar pada konsentrasi yang berbeda, menunjukkan uji *floating* yang paling baik dengan *floating lag time* (3 menit) dan *floating time* 24 jam. Penelitian yang dilakukan oleh Bhopte, *et al.* (2009) dapat disimpulkan bahwa dengan meningkatnya jumlah polimer *guar gum* dan natrium bikarbonat sebagai bahan eferfesen maka akan meningkatkan *floating lag time* dan *floating time*.

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi formula tablet *floating* metformin hidroklorida dengan metode *factorial design*. Ada 2 faktor yang digunakan yaitu konsentrasi *guar gum* sebagai polimer dan konsentrasi total komponen eferfesen (asam sitrat dan natrium bikarbonat). Formulasi tablet *floating* metformin hidroklorida akan dibuat 4 formula yang terdiri dari faktor konsentrasi dari *guar gum*, tingkat rendah yang digunakan adalah 15% dan tingkat tingginya 20%, sedangkan untuk faktor konsentrasi total komponen eferfesen, pada tingkat rendah digunakan 5% dan tingkat tinggi digunakan 10%. *Factorial design* digunakan untuk mengetahui pengaruh faktor dan interaksinya terhadap kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, dan *floating time* serta konstanta laju disolusi (k disolusi). Dengan metode ini akan didapatkan area optimum untuk menentukan konsentrasi pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi *guar gum* dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat

dan natrium bikarbonat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat, *floating lag time* dan *floating time*. Selain itu, bagaimana rancangan formula optimum 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 *guar gum* dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat, *floating lag time* dan *floating time*. Selain itu, untuk mendapatkan rancangan formula optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Hipotesis dari penelitian ini adalah konsentrasi *guar gum* dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat serta interaksinya berpengaruh terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat, *floating lag time* dan *floating time*. Selain itu, rancangan komposisi formula optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Manfaat dari penelitian ini adalah didapat formula optimum sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* pada tablet metformin hidroklorida yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh sehingga efek terapeutik yang didapat maksimal dalam menurunkan kadar gula darah dalam tubuh.