

BAB 1

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling lazim. Prevalensinya bervariasi menurut umur, ras, pendidikan dan banyak variabel lain. Hipertensi arteri yang berkepanjangan dapat merusak pembuluh darah dalam ginjal, jantung dan otak, serta dapat mengakibatkan peningkatan insiden gagal ginjal, penyakit koroner, gagal jantung dan stroke (Katzung, 2001). Tekanan darah sangat tinggi terjadi di krisis hipertensi dapat mengakibatkan kerusakan parah atau bahkan kematian dalam periode waktu yang singkat, jika tidak diobati. Sebab-sebab dari kegagalan terapi hipertensi antara lain : 1) Ketidapatuhan penderita yang disebabkan tingginya biaya pengobatan, instruksi penggunaan tidak jelas, efek samping obat, dan frekuensi pemberian obat yang tidak praktis ; 2) Karakteristik obatnya sendiri yang disebabkan dosis terlalu rendah, kombinasi pengobatan yang tidak cocok, interaksi dengan obat lain (Setiawati dan Bustami, 1995). Terdapat banyak jenis obat antihipertensi yang beredar saat ini, khususnya obat antihipertensi yang diberikan secara peroral. Dengan adanya berbagai macam obat tersebut pasien diharapkan selektif dalam memilih obat, sehingga obat tersebut dapat mencapai efek terapetiknya sebagai antihipertensi.

Propranolol HCl adalah β -bloker yang banyak digunakan dalam terapi hipertensi dan kardiovaskular. Propranolol HCl larut dalam air, bioavailabilitasnya rendah secara peroral yaitu 25-30% yang disebabkan metabolisme lintas pertama dan eliminasi di hati. Ekskresi propranolol HCl dalam bentuk utuh dalam urine < 1%, waktu paruh eliminasi relatif singkat 2-6 jam, dan memiliki ikatan dengan protein plasma 93%. Sebagian

propranolol HCl diubah dalam hati menjadi metabolit aktif yaitu hidroksipronolol (Setiawati dan Sulistia, 1995 ; Namdeo dan Jaim, 2002). Maka dari itu, penggunaan propranolol HCl secara sublingual memungkinkan obat lebih efektif dalam penyampaian obat ke reseptor. Hal ini, memungkinkan ketersediaan hayati obat mencapai reseptor lebih banyak dibandingkan dengan obat yang melalui proses metabolisme di hati.

Pemilihan obat antihipertensi untuk pencegahan maupun terapi dapat dikembangkan menjadi sediaan tablet sublingual. Tablet sublingual adalah tablet yang diletakkan di bawah lidah dan cara pemberian obatnya melalui mukosa mulut. Diabsorpsi oleh selaput lendir di bawah lidah. Tablet sublingual memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan model tablet konvensional yaitu : 1) Menghindarkan obat dari efek metabolisme lintas pertama oleh hati sehingga bioavailabilitasnya meningkat, 2) Bebas kerusakan dalam GIT, 3) Mula kerja cepat. Tablet sublingual memiliki persyaratan yaitu rasanya tidak boleh pahit dan jumlah obat yang terlarut harus melebihi 80% dalam waktu yang singkat yaitu < 15 menit agar dapat segera memberikan efek terapi (Noushin *et al*, 2008).

Bahan tambahan memegang peranan penting dalam pembuatan tablet. Salah satu bahan tambahan yang penting dalam formulasi tablet sublingual yaitu disintegan (bahan penghancur) yang digunakan untuk memudahkan hancurnya tablet, sehingga obat dapat diabsorpsi dengan cepat. Beberapa senyawa yang dapat digunakan sebagai bahan penghancur antara lain: amilum dan derivatnya, selulosa dan derivatnya, gum (agar, guar, karaya, pektin, tragakan) (Prince, 2008). Pada penelitian ini, xanthan gum dipilih sebagai disintegan. Apabila ditinjau dari fungsinya, xanthan gum berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan superdisintegan. Mekanisme kerjanya yaitu penarikan air ke dalam tablet, yang

menyebabkan tablet cepat mengembang dan kemudian pecah menjadi fragmen-fragmen yang sangat menentukan kelarutan selanjutnya sehingga dapat tercapai ketersediaan hayati yang diharapkan.

Selain disintegran, digunakan juga bahan tambahan pengikat yang berfungsi memberi daya adhesi pada massa serbuk pada granulasi serta untuk menambah daya kohesi dari serbuk sehingga dapat membentuk granul. Beberapa senyawa yang dapat digunakan sebagai pengikat antara lain: karboksil metil selulosa (CMC), etil selulosa (Ethocel), polivinil pirolidon (PVP) (Prince, 2008). Pada penelitian ini, PVP K-30 dipilih sebagai pengikat.

Penelitian sebelumnya mengenai pengembangan dan optimasi dari formulasi tablet sublingual untuk salisilat physostigmine oleh Bolourchian dkk (2009), dengan menggunakan polyvinyl pyrrolidone menunjukkan hasil disolusi pada 5 menit pertama $89,0 \pm 3,7\%$ kemudian meningkat menjadi $94,1 \pm 0,6\%$ dalam 15 menit.

Namun dalam hal ini xanthan gum dan PVP K-30 memiliki fungsi yang berlawanan, dimana xanthan gum sebagai penghancur sedangkan PVP K-30 sebagai pengikat. Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka dilakukan penelitian tentang optimasi xanthan gum sebagai disintegran dan PVP K-30 sebagai pengikat pada tablet sublingual propranolol HCl.

Berkaitan dengan hal tersebut, maka pada penelitian ini ingin diketahui tentang pengaruh xanthan gum, PVP K-30 dan interaksinya terhadap mutu fisik dan disolusi propranolol HCl pada tablet sublingual. Untuk memperoleh konsentrasi xanthan gum dan PVP K-30 yang menghasilkan parameter transport propranolol HCl dengan nilai yang optimum, dapat digunakan teknik optimasi *factorial design*. Faktorial adalah metode desain pemilihan formula dengan penentuan secara simultan

efek beberapa faktor dan interaksinya. Faktor yang ditentukan yaitu disintegran dan pengikat, dan untuk respon yang diamati antara lain: kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, dan disolusi.

Berdasarkan uraian di atas, maka rumusan masalah yang dihadapi dari penelitian ini yaitu bagaimana pengaruh xanthan gum, PVP K-30 dan interaksinya terhadap mutu fisik dan disolusi propranolol HCl dalam sediaan tablet sublingual serta bagaimana komposisi xanthan gum sebagai disintegran dan PVP K-30 sebagai pengikat yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimal pada tablet sublingual propranolol HCl.

Berdasarkan perumusan masalah di atas, yang menjadi tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh xanthan gum, PVP K-30 dan interaksinya terhadap mutu fisik dan disolusi propranolol HCl dalam sediaan tablet sublingual serta untuk mengetahui komposisi xanthan gum sebagai disintegran dan PVP K-30 sebagai pengikat yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimal pada tablet sublingual propranolol HCl.

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah xanthan gum dan PVP K-30 maupun interaksinya memiliki pengaruh terhadap mutu fisik dan disolusi propranolol HCl dalam sediaan tablet sublingual serta berdasarkan persamaan polinomial yang diperoleh untuk masing-masing parameter secara teoritis dapat ditentukan suatu kondisi uji optimum.

Penelitian ini bermanfaat memberikan informasi dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam bidang formulasi dan farmasetika terutama sediaan tablet sublingual untuk menghasilkan formula dengan komposisi yang memberikan hasil lebih baik untuk menghasilkan efektifitas yang lebih baik.