

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gliklazid adalah agen anti hiperglikemia yang digunakan secara oral untuk pengobatan *non-insulin dependent diabetes mellitus*. Gliklazid termasuk dalam golongan sulfonilurea. Sulfonilurea meningkatkan pemanfaatan glukosa perifer, menurunkan glukoneogenesis hepatic dan dapat meningkatkan jumlah dan sensitivitas reseptor insulin. Durasi aksinya sebesar 10-24 jam dan mampu berikatan dengan protein plasma hingga 94%. Puncak konsentrasi plasma terjadi dalam waktu 4-6 jam pada pemberian secara oral (Sarkar *et al*, 2011). Gliklazid sebagian besar diabsorpsi di lambung (Jadhav and Chandratreya, 2014).

Dosis gliklazid yang berada di pasaran untuk bentuk *immediate release* sebesar 80 mg, sedangkan untuk bentuk *modified release* dosisnya sebesar 30 mg dan 60 mg. Penggunaan tablet gliklazid MR lebih menguntungkan karena resiko efek samping yang berupa hipoglikemia sangat jarang terjadi. Penggunaan gliklazid yang sekali sehari juga dapat mengurangi resiko terjadi penurunan berat badan. Pasien yang menggunakan gliklazid yang *modified release* memiliki berat badan yang stabil (Mogensen, 2007).

Absorpsi gliklazid yang baik di saluran cerna, membuatnya cocok untuk diformulasikan sebagai *floating tablet*. Hal tersebut telah didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Jadhav dan Chandratreya (2014) yaitu memformulasikan gliklazid sebagai *floating tablet*. Disolusi yang dihasilkan tablet tersebut berkisar antara 95%-100% (Jadhav and Chandratreya, 2014).

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet dapat berbeda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancur, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Sebagian besar, tablet digunakan pada pemberian obat secara oral atau melalui mulut (Allen, Propovich, dan Ansel, 2013).

Sediaan tablet mengapung atau *Floating Drug Delivery System* (FDDS) adalah suatu sistem yang mampu memperpanjang waktu tinggal sediaan di lambung. Sistem penghantaran obat ini memiliki kerapatan massa yang kurang dari cairan lambung tanpa mempengaruhi pengosongan lambung. Mekanisme kerja dari FDDS adalah sediaan akan mengapung di lambung, kemudian obat ini dirilis perlahan. Setelah obat dilepaskan, residu akan dikeluarkan dari lambung. Pengapungan sistem FDDS dapat dicapai dengan menggabungkan ruang tempat pengapungan obat dengan gas inert, udara, atau dengan cara *vacuum*. Kelebihan dari sistem ini adalah mampu meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi residu obat. Namun, sistem ini terbatas untuk obat yang memiliki absorpsi yang baik di lambung atau usus halus bagian atas dan tidak bersifat mengiritasi lambung (Narang, 2010).

FDDS dibagi menjadi 2 sistem yaitu sistem non-eferfesen dan sistem eferfesen. Sistem non-eferfesen mampu membentuk gel, mudah mengembang, matriksnya berupa golongan selulosa hidrokoloid (misalnya hidroksil etil selulosa, hidroksil propil selulosa, hidroksipropil metil selulosa [HPMC] dan natrium karboksi metil selulosa), polisakarida atau matriks pembentukan polimer (misalnya, polikarbopil, poliakrilat, dan

polistiren). Setelah pemberian oral, sediaan akan mengembang setelah kontak dengan cairan lambung dan mencapai kepadatan massa < 1 . Udara yang terperangkap dalam matriks akan membuat obat mengapung. Sistem eferfesen menggunakan matriks seperti metilselulosa dan kitosan dan berbagai macam senyawa eferfesen, misalnya natrium bikarbonat, asam tartrat dan asam sitrat. Mereka diformulasikan sedemikian rupa sehingga ketika berhubungan dengan asam lambung, CO_2 dibebaskan dan terperangkap dalam hidrokoloid, yang membuat sediaan mengapung. (Narang, 2010).

Sumber basa, umumnya adalah garam karbonat yang padat dan kering yang dapat menghasilkan gas karbondioksida pada sebagian besar produk eferfesen. Bentuk bikarbonat dan karbonat merupakan bahan yang paling sering digunakan karena sifatnya yang reaktif. Sumber karbonat yang dapat digunakan adalah natrium bikarbonat, natrium karbonat, kalium bikarbonat, kalium karbonat, natrium seskuikarbonat, natrium glisin karbonat, L-lisin karbonat, arginin karbonat, kalsium karbonat amorf. Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam sistem eferfesen. Natrium bikarbonat dipergunakan dalam sediaan eferfesen karena stabil ketika diformulasikan dalam bentuk eferfesen dan kemampuannya mengabsorpsi kelembapan dengan baik sehingga mencegah reaksi eferfesen yang pertama (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pada penelitian yang dilakukan oleh Chowdary dan Hussainy (2012), konsentrasi natrium bikarbonat yang digunakan sebagai *floating agent* tunggal dalam menghasilkan gas karbondioksida dalam penelitian mengenai formulasi *floating tablet* Gliklazid sebesar 7,5% dan 10%. Sedangkan dalam

penelitian ini, konsentrasi natrium bikarbonat yang digunakan adalah 10% dan 12,5%.

Bahan tambahan yang sangat berperan dalam sediaan tablet lepas lambat adalah polimer yang berfungsi sebagai *controlled release agent*. Polimer yang bisa digunakan sebagai *controlled release agent* adalah amilum dan HPMC. Amilum merupakan polimer alami, murah, dan bersifat *biodegradable*. Amilum banyak ditemukan dalam daun tanaman, batang, akar, umbi, kacang-kacangan. Sumber utama amilum adalah jagung (82%), gandum (8%), kentang (5%) dan ubi kayu (5%). Dalam dunia kefarmasian, amilum dapat berfungsi sebagai bahan penghancur tablet, polimer untuk tablet lepas lambat dan bahan pengikat tablet (Ochobiojo and Rodrigues, 2012).

Amilum juga dapat diperoleh dari kulit pisang. Pisang merupakan tanaman herba yang berasal dari kawasan Asia Tenggara (termasuk Indonesia). Buah pisang selain sebagai sumber vitamin dan mineral, juga berkhasiat untuk penyembuhan anemia, mengurangi tekanan darah, mencegah stroke, menghindari penyumbatan pada pembuluh darah, dan menghindari kepikunan. Tidak hanya buahnya, bagian-bagian lain dari pisang dapat dimanfaatkan oleh manusia. Salah satunya adalah kulit pisang. Hasil analisis kimia menunjukkan bahwa komposisi kulit pisang banyak mengandung air yaitu 68,90% dan karbohidrat (zat pati) sebesar 18,50% (Munadjim, 1984).

HPMC K4M adalah eter selulosa yang dapat digunakan sebagai dasar untuk matriks hidrofilik untuk sistem pelepasan terkontrol sediaan oral. Matriks dapat dikempa dengan metode granulasi basah atau kompresi langsung (Ghosal, Chakrabarty, and Nanda, 2011). HPMC, dengan tingkat

hidrasi dan viskositas yang tepat, digunakan sebagai *floating agent* dan populer dalam penyusunan sistem pelepasan obat terkendali. HPMC K4M memiliki beberapa karakteristik yaitu kapasitas yang tinggi untuk memuat obat, kompresi yang mudah ke tablet dan tidak beracun (Al-Achi, Gupta, and Stagner, 2013). Konsentrasi HPMC K4M yang digunakan sebagai *floating agent* dalam penelitian mengenai formulasi *floating tablet* Metformin HCl sebesar 15% dan 20% (Hadi, 2013). Pada penelitian ini, konsentrasi HPMC K4M ditingkatkan menjadi 32% dan 33,3%.

Untuk mengatasi masalah dalam formulasi sediaan tablet maka perlu dilakukan penelitian mengenai optimasi formula tablet *floating* gliklazid menggunakan kombinasi amilum kulit pisang agung-HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent*.

Dalam penelitian ini, amilum digunakan untuk membantu HPMC agar cepat mengembang sehingga tablet bisa segera mengapung. Amilum memiliki sifat hidrofilik sehingga air dengan mudah masuk ke dalam tablet. Sifat ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Kinanti (2015) yang menggunakan amilum kulit pisang agung sebagai pengikat. Konsentrasi amilum yang digunakan sebesar 2% dan 4% dan menghasilkan tablet yang memiliki kekerasan tablet yang berkisar antara 4,6 – 6,66 Kp. Peningkatan konsentrasi amilum kulit pisang diikuti dengan peningkatan kekerasan tablet. Namun, peningkatan kekerasan tablet tidak diikuti dengan semakin lamanya waktu hancur. Hal ini disebabkan karena ketika amilum kontak dengan air, tablet akan mengembang dan memutus ikatan antar partikel dalam tablet sehingga tablet akan hancur. Selain itu, sifat hidrofilik dari amilum juga didukung oleh kandungan amilosa yang terdapat dalam amilum, dimana amilosa bersifat larut air (Greenwood and Munro, 1979).

Sifat amilum yang hidrofilik ini membantu HPMC untuk dapat segera mengembang dan membentuk gel sehingga tablet dapat mengapung dan pelepasan obat menjadi dapat diperlambat. Selain itu, amilum juga mampu membentuk gel dengan cepat sehingga pelepasan obat pada menit-menit awal dapat terkendali. Dalam penelitian ini, perbandingan HPMC K4M dan amilum kulit pisang agung yang digunakan sebesar 5:1 dan 4:1. Selama proses orientasi, perbandingan HPMC K4M dan amilum kulit pisang agung yang lebih besar dari 5:1 akan menimbulkan kekuatan mekanik gel yang besar dalam tablet sehingga tablet belum hancur sempurna sampai 2 hari dan perbandingan yang lebih kecil dari 4:1 akan membuat tablet lebih mudah hancur saat mengapung di menit-menit awal.

Optimasi adalah suatu teknik yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu *range* faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Salah satu golongan desain yang sering digunakan ketika sejumlah faktor-faktor dibatasi disebut dengan desain faktorial. Jumlah percobaan yang dilakukan sebanyak 2^n , dengan 2 adalah jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, sedangkan tingkat adalah harga yang ditetapkan untuk faktor. Tingkat rendah biasanya diidentifikasi dengan tanda (-), tingkat tinggi dengan tanda (+). Nilai tingkat harus berada dalam rentang angka baku (-1) sampai (+1), sehingga nilai sesungguhnya harus diubah dulu menjadi bentuk yang berada dalam rentang angka baku tersebut. Berdasarkan metode ini, dapat ditentukan persamaan dan *contour plot* yang dapat digunakan untuk menentukan level pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Berdasarkan pemaparan di atas, akan dilakukan penelitian mengenai optimasi tablet gliklazid yang diformulasikan sebagai tablet *floating* dengan kombinasi HPMC K4M-amilum kulit pisang agung dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent*, laktosa monohidrat sebagai bahan pengisi, PVP K-30 sebagai bahan pengikat, magnesium stearat sebagai *lubricant* menggunakan metode optimasi dengan desain faktorial untuk memperoleh formula optimum menggunakan 2 faktor yaitu kombinasi HPMC K4M-amilum kulit pisang agung dan konsentrasi natrium bikarbonat terhadap mutu fisik tablet (kekerasan tablet dan kerapuhan tablet), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat yang diukur melalui profil disolusi dan konstanta laju disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

- Bagaimana pengaruh rasio amilum kulit pisang agung – HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet (kekerasan, kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat dari tablet *floating* gliklazid?
- Apa formula optimum tablet *floating* gliklazid yang menggunakan amilum kulit pisang agung – HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* yang memiliki mutu fisik tablet (kekerasan, kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

- Mengetahui pengaruh rasio amilum kulit pisang agung – HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet (kekerasan, kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat dari tablet *floating* gliklazid.
- Memperoleh formula optimum tablet *floating* gliklazid yang menggunakan amilum kulit pisang agung – HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* yang memiliki mutu fisik tablet (kekerasan, kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

- Rasio amilum kulit pisang agung – HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* serta interaksi keduanya berpengaruh terhadap mutu fisik tablet (kekerasan, kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat dari tablet *floating* gliklazid.
- Dapat diperoleh formula optimum tablet *floating* gliklazid menggunakan amilum kulit pisang agung – HPMC K4M pada perbandingan tertentu dan natrium bikarbonat pada konsentrasi tertentu sebagai *floating agent* untuk menghasilkan tablet *floating* yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet (kekerasan, kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat.

1.5 Manfaat Penelitian

- Meningkatkan pemanfaatan amilum yang berasal dari kulit pisang agung sebagai *floating agent* pada sediaan tablet *floating* gliklazid.
- Mengembangkan dan menemukan formula tablet *floating* gliklazid menggunakan amilum kulit pisang agung yang dikombinasi dengan HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent*.