

BAB I

PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dibahas mengenai latar belakang dan tujuan penelitian.

1.1 Latar Belakang Masalah

Perkembangan teknologi di bidang farmasi begitu pesat, termasuk pengembangan berbagai macam bentuk sediaan farmasi. Salah satu bentuk sediaan yang sudah ada di masyarakat dan banyak disukai adalah bentuk tablet. Keuntungan sediaan tablet yaitu memungkinkan pembuatan dosis yang tepat, mudah dalam pengemasan dan pengiriman, menghasilkan produk akhir dengan berat dan bentuk tablet yang sama, pada umumnya tablet lebih stabil daripada sediaan likuida, pelepasan obat dari tablet dapat diatur untuk pencapaian efek farmakologi (Collett & Moreton, 2002).

Macam-macam sediaan tablet adalah tablet kompresi, tablet kompresi ganda, tablet salut gula, tablet salut selaput, tablet salut enterik, tablet hisap, tablet sublingual atau bukal, tablet *effervescent*, tablet hipodermik, dan tablet dengan pelepasan terkendali (Ansel, 1989).

Salah satu perkembangan teknologi farmasi yang telah beredar di masyarakat adalah bentuk sediaan tablet lepas lambat. Bentuk sediaan lepas lambat dapat dirancang sedemikian rupa sesuai kehendak formulator, mulai dari waktu dan kecepatan pelepasan zat aktif yang dimodifikasi. Dengan demikian satu unit dosis tunggal dapat melepaskan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, namun mampu terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk mempertahankan efek terapeutik selama periode waktu yang diperpanjang, umumnya 8-12 jam (Ansel, 1989; Collett & Moreton, 2002). Sediaan lepas lambat banyak disukai oleh masyarakat, karena efek

terapeutik dapat dipertahankan dalam jangka waktu yang panjang dan efek samping obat lebih kecil. Keuntungan ini tidak dapat diberikan oleh sediaan tablet konvensional (Siregar, 1992). Keuntungan lain dari sediaan tablet lepas lambat ini adalah menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis. Hal ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam pemakaian obat (Ansel, 1989; Collett & Moreton, 2002).

Pada umumnya obat yang paling sesuai untuk diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat adalah obat yang memiliki waktu paruh singkat, interval waktu pemberian dosis relatif singkat, dan dosis sekali pemberian besar (Ansel, 1989).

Pada penelitian ini digunakan metformin hidroklorida suatu obat anti diabetes mellitus. Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Kondisi ini timbul sebagai akibat kurangnya sekresi insulin, daya kerja insulin yang menurun atau dapat keduanya (Teixeira et al., 2000). Sejauh ini, diabetes diidap oleh 2-3 % dari total populasi dunia (Felig and Bergman, 1995). Indonesia sendiri, tercatat sebagai negara dengan populasi penderita diabetes mellitus terbanyak ke-6 di dunia menurut data "International Diabetes Federation" (IDF) tahun 2003. Pada saat ini diperkirakan minimal terdapat 4-5 juta penduduk di Indonesia menderita penyakit diabetes mellitus (Tjokropawiro, 2007). Metformin hidroklorida yang merupakan obat hipoglikemia oral golongan biguanida, bekerja dengan memperbaiki sensitivitas hepatic dan periferal terhadap insulin tanpa mnstimulasi sekresi insulin serta menurunkan absorpsi glukosa dari saluran lambung-usus. Dosis metformin HCl adalah 500 mg, 850 mg, 1000 mg, dua sampai tiga kali sehari dengan waktu paruh yang pendek yaitu 2 jam. (Martindale edisi 28, 1982).

Pada penggunaan dosis tunggal oral metformin HCl secara lepas lambat (Glumin XR, Glucophage XR), konsentrasi maksimum obat dicapai pada sekitar 7 jam dan (4-8 jam). Kadar plasma puncak kira-kira 20% lebih rendah bila dibandingkan dengan pemberian metformin HCl dalam bentuk sediaan konvensional pada dosis yang sama. Namun demikian jumlah obat terabsorpsi (diukur dengan AUC) sama dengan jumlah metformin HCl terabsorpsi pada sediaan konvensional. Setelah pemberian berulang, Glumin XR atau Glucophage XR tidak terakumulasi di dalam plasma, walaupun jumlah metformin HCl terabsorpsi dalam sediaan lepas lambat meningkat kira-kira 50%. Pemberian obat bersama dengan makanan tidak mempengaruhi C_{max} dan t_{max} metformin HCl. Dosis metformin HCl untuk sediaan lepas lambat adalah 500 mg dengan pemberian dua kali sehari.

Sediaan dengan pelepasan atau aksi dipertahankan, merupakan bentuk sediaan yang mula-mula melepaskan zat aktif dalam jumlah yang cukup untuk mendapatkan ketersediaan hayati yang dikehendaki atau untuk menimbulkan efek farmakologi secepatnya, dan selanjutnya dapat menjaga aktivitasnya dalam waktu yang lebih lama daripada obat yang diberikan dalam dosis tunggal. Dengan demikian sediaan lepas lambat dapat mempermudah pengaturan dosis dan menurunkan frekuensi pemakaian obat. Hal ini dapat meningkatkan kenyamanan penderita dan mengurangi resiko kesalahan atau kelupaan penderita dalam penggunaan obat (Aiche *et al.*, 1982).

Beberapa cara untuk membuat sediaan lepas lambat adalah dengan sistem matriks (matriks hidrofilik, *insoluble erodable matrices*, *insoluble inert matrices*), resin penukar ion, pompa osmotik, dan sistem *reservoir*. Penelitian yang telah dilakukan tentang formulasi tablet lepas lambat metformin HCl adalah menggunakan kombinasi matriks etil selulosa, *bees wax*, dan *cetyl alcohol*. Dengan perbandingan konsentrasi sebagai berikut

3,82%: 8%: 0%, 3,82%: 8%: 4,8%, 3,82%: 6,6%: 5,9%, 3,82%: 5,9%: 6,6%. Tablet dibuat secara granulasi basah. Dosis metformin hidroklorida yang digunakan pada penelitian ini sebesar 500 mg. Pada uji disolusi selama 8 jam dengan menggunakan *paddle* pada kecepatan pengadukan 100 rpm dan media disolusi 900ml dapar phospat PH 6,8 pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, teramati harga efisiensi disolusi yang diperoleh berturut-turut adalah 54,2%, 78%, 85,3%, 92% (Basak *et al.*, 2008). Pada penelitian ini matriks *beeswax* dan *cetyl alcohol* dihilangkan untuk menghindari karakteristik tablet yang terlalu keras.

Sehubungan dengan sifat metformin HCl yang mudah larut dalam air, sistem matriks yang dapat digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat adalah matriks hidrofobik. Partikel bahan obat di dispersikan ke dalam matriks hidrofobik yang sukar larut dalam air dan sulit mengembang, sehingga kecepatan penetrasi cairan ke dalam matriks lebih lambat. Pada medium cair, matriks hidrofobik membentuk *channel* pada struktur tablet. (Sutryono, 2004). Pelepasan obat dari matriks ditentukan oleh kecepatan difusi melalui lapisan gel dengan ketebalan tertentu selama penetrasi (Aulton, 2002).

Etil selulosa merupakan salah satu bahan penyusun matriks hidrofobik, Etil selulosa sebagai matriks memiliki karakteristik tidak berasa, tidak berbau, tidak berwarna, dan bersifat inert. Laju disolusi dari etil selulosa rendah dan tidak dapat melepaskan obat seluruhnya, karena memiliki kemampuan menjebak yang besar (Rusita, 2008)

Penelitian terdahulu menggunakan etil selulosa pada konsentrasi 5%, 10 %, 20% sebagai matriks untuk membuat tablet lepas lambat yang mengandung aspirin, dilaporkan bahwa laju pelepasan aspirin secara *in vitro* yang paling lama teramati pada formula dengan konsentrasi etil selulosa 20% dari bobot tablet. Persentase obat yang terlarut pada uji disolusi selama

6 jam secara berturut-turut adalah 90%, 74%, 60%. Pelepasan obat cenderung mengikuti kinetika orde nol dan mekanisme pelepasannya adalah difusi dan erosi. Selain itu didapatkan mutu fisik, seperti kekerasan tablet, yang berbeda antar formula (Hosseinali *et al.*, 2003)

Penggunaan etil selulosa sebagai matriks sediaan tablet lepas lambat metformin HCl pada berbagai konsentrasi, dapat mempengaruhi mutu fisik tablet dan laju pelepasan bahan aktif. Pada penelitian ini digunakan tiga formula yang mengandung etil selulosa pada berbagai konsentrasi yaitu 20%, 25%, 30%(b/b) dari bobot tablet. Konsentrasi etil selulosa yang digunakan ditingkatkan berdasarkan penelitian terdahulu, hal ini disebabkan karena perbedaan kelarutan antara metformin HCl dan aspirin. Metformin HCl mudah larut dalam air sedangkan aspirin sukar larut dalam air. Dilakukan uji mutu fisik tablet, yang meliputi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, keragaman bobot tablet, dan uji pelepasan metformin HCl dari tablet secara *in vitro*.

1.2. Masalah Penelitian

Bagaimana pengaruh matriks etil selulosa yang digunakan dalam berbagai konsentrasi terhadap profil pelepasan *in vitro* metformin hidroklorida dari sediaan tablet lepas lambat ?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh matriks etil selulosa yang digunakan dalam berbagai konsentrasi terhadap profil pelepasan *in vitro* metformin hidroklorida dari sediaan tablet lepas lambat

1.4. Hipotesis Penelitian

Penggunaan matriks etil selulosa pada berbagai konsentrasi dapat menurunkan kecepatan pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat.

1.5. Manfaat Penelitian

Diperoleh formula sediaan tablet lepas lambat metformin hidroklorida yang dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, sehingga dapat meningkatkan kualitas pengobatan dan kenyamanan pasien.

