

BAB 1

PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dibahas tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan, hipotesis dan manfaat penelitian.

1.1 Latar Belakang

Penghambat kanal Ca^{2+} adalah golongan obat yang bekerja dengan menghambat masuknya ion Ca^{2+} melewati *slow channel* yang terdapat pada membran sel. Berbagai sediaan obat yang mengandung penghambat kanal Ca^{2+} telah resmi beredar di Indonesia sebagai antihipertensi. Golongan dihidropiridin bersifat vaskuloselektif dan merupakan generasi baru yang mempunyai selektivitas tinggi, sehingga menguntungkan bila digunakan sebagai antihipertensi (Ganiswara, 1995).

Nifedipin merupakan penghambat kanal Ca^{2+} golongan dihidropiridin, memiliki logP 2,49, bioavailabilitas oral 40-60%, t_{\max} 0,5-1 jam pada sediaan biasa dan 2 jam pada sediaan *retard*, $t_{1/2}$ eliminasinya 2-3 jam, > 95% dimetabolisme di hati, dan diekskresi dalam bentuk utuh utuh lewat ginjal (< 0,1%). Mula kerja obat yang cepat akan menyebabkan hipotensi dan menimbulkan serangan angina pada penderita. Oleh sebab itu, sediaan tablet lepas segera hanya digunakan pada terapi hipertensi yang sangat berat, sedangkan untuk monoterapi hipertensi ringan dan sedang sebaiknya digunakan tablet nifedipin bentuk *retard* yang akan menghasilkan penurunan tekanan darah yang lebih *gradual* dan bertahan lebih lama (Ganiswara, 1995). Dengan demikian, saat ini banyak dikembangkan bentuk sediaan tablet lepas lambat. Obat-obat yang cocok diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat adalah obat yang memiliki waktu paruh yang singkat dan dosis yang relatif kecil (Ansel, 1989).

Sediaan lepas lambat dalam pembuatannya dibagi menjadi beberapa sistem, yaitu sistem matriks, resin penukar ion, reservoir, dan pompa osmotik. Ada tiga macam modifikasi matriks dengan mekanisme pelepasan yang berbeda untuk tiap tipe, yaitu matriks tidak larut yang dapat terkikis, matriks yang tidak larut, dan matriks hidrofilik.

Salah satu metode pembuatan tablet lepas lambat adalah dengan menggunakan sistem matriks di mana partikel obat didispersikan ke dalam matriks. Pada matriks hidrofilik, pengembangan matriks diikuti dengan terbentuknya gel yang kemudian akan tererosi dan larut dalam media air yang merupakan kontrol pelepasan obatnya. Sistem matriks hidrofilik ini dipilih karena memiliki beberapa keuntungan antara lain menggunakan konsep yang sederhana, murah, aman digunakan, dan pembuatannya mudah dengan menggunakan peralatan yang telah tersedia (Aulton, 2002).

Pada matriks hidrofilik, ada dua mekanisme pelepasan obat, yaitu pelepasan difusi dan pelepasan relaksasi. Difusi bukan satu-satunya cara pelepasan obat dari matriks, tetapi erosi matriks yang mengikuti relaksasi dari polimer juga mengambil peran dalam pelepasan obat. Kontribusi relatif dari masing-masing komponen pada pelepasan total terutama tergantung pada sifat bahan obat. Penetrasi air ke dalam polimer menyebabkan pengembangan polimer, dan pada saat yang bersamaan, obat yang larut akan berdifusi melalui polimer yang mengembang ke media luar (Collett & Moreton, 2002).

Guar gum merupakan polisakarida non ionik, terhidrolisis pada $\text{pH} \leq 3$ dan tahan pemanasan $80\text{-}95^\circ\text{C}$. *Guar gum* banyak digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas lambat karena mudah mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, tidak toksik, murah, dan mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet. *Guar gum* dapat digunakan

sebagai matriks bagi obat yang larut air dan tidak larut air. *Guar gum* akan membentuk suatu massa yang kental dan menghasilkan matriks yang berguna untuk mengendalikan pelarutan obat, sehingga dapat memperlambat pelepasan obat (Maier *et al.*, 1993).

Kekentalan gel yang terbentuk dipengaruhi oleh konsentrasi *guar gum*. Semakin besar konsentrasi gom yang digunakan, semakin kental gel yang terbentuk. Obat yang tercampur dengan gel harus dapat berdifusi melewati massa gel, agar obat lepas dari sediaan. Semakin kental gel yang terbentuk, maka obat semakin sulit berdifusi melewati massa gel. Hal ini telah digambarkan dengan hukum Stokes-Einstein tentang difusi. Hukum ini menyatakan bahwa konstanta difusi suatu molekul berbanding terbalik dengan viskositas medium yang dilewati. Dengan demikian, suatu obat yang dicampur dan dikempa bersama-sama dengan *guar gum* dapat membentuk gel dalam lingkungan berair, maka obat tersebut akan dilepaskan secara terkontrol sesuai dengan kecepatan difusi obat dalam gel. Selanjutnya obat yang terlepas akan diabsorpsi ke dalam darah dengan kecepatan yang dikontrol oleh kecepatan pelepasan obat dari matriks. Hal ini menyebabkan konsentrasi obat dalam darah menjadi relatif konstan dan fluktuasi konsentrasi obat yang tinggi dapat dihindari (Ashton *et al.*, 1988)

Al-Saidan (2005) menggunakan *guar gum* (pada konsentrasi 30%, 40%, dan 50%) sebagai matriks tablet lepas lambat diltiazem. Diltiazem adalah bahan obat larut air sedangkan nifedipin merupakan bahan obat yang praktis tidak larut air sehingga pada penelitian ini digunakan matriks *guar gum* konsentrasi 10%, 20%, 30% (b/b).

Yong (2008) menggunakan nifedipin sebagai bahan aktif dalam tablet lepas lambat dengan dosis 33 mg. Tablet lepas lambat nifedipin ini dibuat dengan metode *osmotic pump*. Berdasarkan data farmakokinetik dan

penelitian terdahulu yang ada maka pada penelitian ini digunakan dosis lepas lambat nifedipin 30 mg.

Penelitian ini akan mempelajari profil pelepasan *in vitro* nifedipin 30 mg dalam tablet lepas lambat yang matriks guar gum dengan konsentrasi 10%, 20%, 30% (b/b). Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui laju pelepasan obat. Parameter laju pelepasan obat yang diamati adalah tetapan laju disolusi (K_{disolusi}), %ED, dan % obat terlarut. Menurut Banakar (1992), pelepasan obat yang diharapkan dari tablet lepas lambat adalah pada waktu yang sesuai dengan 0,25D (3 jam) terdapat 25-50% obat terdisolusi ($Q_{0,25}$); pada waktu yang sesuai dengan 0,5D (6 jam) terdapat 45-75% obat terdisolusi ($Q_{0,5}$); dan D adalah interval waktu pemberian obat.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Bagaimana profil pelepasan *in vitro* nifedipin dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks *guar gum* pada berbagai konsentrasi?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui profil pelepasan *in vitro* nifedipine dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks *guar gum* pada berbagai konsentrasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Peningkatan konsentrasi *guar gum* mempengaruhi kecepatan pelepasan nifedipin dari sediaan tablet lepas lambat.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang formula sediaan tablet lepas lambat nifedipin yang menggunakan matriks *guar gum*.

