

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara kepulauan dengan populasi sebesar 256 juta jiwa. Indonesia menjadi negara terbesar kedua se-Asia-Pasifik yang sebagian besar penduduknya menderita penyakit diabetes melitus yaitu 7,6 juta jiwa (International Diabetes Federation, 2011). Diabetes melitus yang sering dikenal dengan nama kencing manis atau penyakit gula merupakan penyakit yang dikarenakan adanya gangguan sekresi insulin sehingga menyebabkan peningkatan glukosa dalam darah (Asril dan Yuniarti, 2012). Diabetes melitus disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan dan pola hidup (Tripathi dan Srivastava, 2006).

Ada 4 tipe diabetes melitus yaitu tipe 1, 2, 3, dan 4. Pada diabetes tipe 1 terjadi kerusakan pada sel beta pankreas yang disebabkan oleh faktor genetik, stres, dan infeksi. Pada diabetes tipe 2 terjadi resistensi insulin di hati dan otot, peningkatan produksi glukosa dalam hati, produksi asam lemak bebas oleh sel-sel lemak yang berlebih dan kekurangan insulin relatif. Diabetes tipe 3 mengacu pada penyebab spesifik lainnya dari glukosa darah dan penyakit nonpankreas. Diabetes tipe 4 merupakan kelainan kadar glukosa darah selama kehamilan, di mana plasenta dan hormon plasenta menciptakan resistensi insulin yang paling menonjol pada trimester terakhir (Nolte dan Karam, 2007).

Pengobatan diabetes melitus dapat dilakukan dengan cara terapi non farmakologis dan terapi farmakologis. Terapi non farmakologis dapat dilakukan dengan cara pengaturan pola makan dan olah raga. Terapi farmakologis dilakukan dengan menggunakan obat seperti metformin,

glibenklamid, sulfonilurea (Kusumadewi, 2009). Rute pemberian obat diabetes melitus antara lain intravena dan oral. Obat yang diberikan melalui rute intravena diformulasikan dalam bentuk sediaan injeksi sedangkan obat yang diberikan secara oral diformulasikan dalam bentuk kapsul dan tablet (Saleh dkk., 2012).

Dengan berkembangnya zaman, sediaan bentuk injeksi dinilai kurang praktis, Oleh karena itu, obat berbentuk tablet semakin dikembangkan. Tablet merupakan bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat alir, sifat kohesivitas, kecepatan disintegrasi dan sifat anti lengket) yang dibuat dengan cara mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet. Sediaan tablet memiliki keuntungan antara lain pemberian dosis yang akurat, kandungan tablet disesuaikan dengan berbagai dosis zat aktif, mudah dibawa, bentuk kompak, stabilitas memadai, lebih ekonomis dibandingkan dengan sediaan bentuk lain, dan mudah diberikan (Siregar dan Wikarsa, 2010). Macam-macam sediaan bentuk tablet antara lain tablet salut, tablet efervesen, tablet kunyah, tablet hisap, dan tablet lepas lambat. Sediaan tablet lepas lambat dirancang dengan tujuan untuk pemakaian unit dosis tunggal yang menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah diminum dan secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara bertahap dan terus-menerus selama 8-12 jam. Bentuk sediaan lepas lambat ini memiliki keunggulan yaitu menghasilkan kadar obat dalam darah yang konstan tanpa pemakaian berulang (Ansel, 2011).

Matriks yang sering digunakan dalam tablet lepas lambat antara lain matriks sintesis dan matriks bahan alam. Matriks sintesis antara lain *polivinil pirolidon*, *polietilen oksida*, *polivinil asetat*, dan *polivinil klorida* (Siregar dan Wikarsa, 2010). Matriks yang berasal dari bahan alam antara lain *guar*

*gum, xanthan gum, gum karaya, pectin, dan locust bean gum* (Thorat dkk., 2013).

Metformin HCl memiliki waktu paruh 2-6 jam dan diminum 2-3 kali dalam sehari setelah makan (McEvoy, 2011) menyebabkan kepatuhan pasien rendah, untuk itu perlu sediaan lepas lambat. Sediaan tablet lepas lambat yang beredar di pasaran yaitu “Glunor XR<sup>®</sup>”, yang diproduksi oleh “PT. Dankos Farma, Indonesia.” Setiap tabletnya mengandung metformin HCl 500 mg, yang digunakan 1 kali sehari.

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Yovita Angeline (2009) pada formulasi tablet lepas lambat metformin HCl dengan menggunakan matriks etil selulosa dengan konsentrasi optimum yaitu 30%, dihasilkan persen obat lepas pada menit ke-30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 yaitu sebesar 15,45%; 18,14%; 19,58%; 20,19%; 29,02%; 38,13%; 45,23%; 47,25%, sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Tri Murti (2006) pada pembuatan tablet lepas lambat teofilin dengan menggunakan matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* dengan konsentrasi optimum *xanthan gum* 2,5% dan *locust bean gum* 2,5% dihasilkan persen obat yang lepas pada menit ke-30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 yaitu sebesar 6,31%; 16,28%; 20,82%; 25,27%; 30,75%; 41,65%; 46,4%; 53,75%. Hal ini membuktikan bahwa pelepasan obat dengan menggunakan matriks etil selulosa kurang dapat terkontrol dikarenakan etil selulosa mempunyai mekanisme pelepasan adalah penetrasi cairan ke dalam matriks tablet, dengan adanya air atau cairan pencernaan menyebabkan matriks menjadi inert yaitu matriks tidak dapat mempertahankan sifat fisik matriks yang hidrofob sehingga dalam formulasi memerlukan bahan tambahan yang tidak larut untuk membantu mempertahankan sifat fisik matriks yang hidrofob selama pelepasan (Dash dan Verma, 2013) sehingga pada penelitian ini digunakan matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* dengan harapan

pelepasan obat dapat terkontrol dengan baik. Pada penelitian ini digunakan Metformin HCl karena termasuk dalam kategori *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III yang memiliki kelarutan tinggi, permeabilitas rendah dan metformin HCl memiliki waktu paruh yang singkat (Block dkk., 2008), sehingga metformin HCl dapat dibuat menjadi sediaan lepas lambat. Metformin HCl memiliki keuntungan yaitu mengurangi kejadian komplikasi terkait diabetes dan semua penyebab kematian dari diet (Australian Organisation, 2005). Metode pembuatan tablet pada penelitian ini adalah granulasi basah. Metode granulasi basah digunakan karena memiliki keuntungan yaitu dapat mengurangi debu, memperbaiki sifat alir, memperbaiki karakteristik pengempaan, dan mencegah pemisahan campuran serbuk (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Matriks *xanthan gum* merupakan polisakarida ekstraseluler dengan berat molekul tinggi, diproduksi dalam skala komersial sebagai hasil fermentasi bakteri gram negatif *Campestris xanthomanas*. Penggunaan matriks ini dapat menghambat pelepasan obat dan memberikan kinetika waktu pelepasan obat yang *independent* (Kar dkk., 2010). Matriks *locust bean gum* merupakan polisakarida yang dikenal dengan nama galaktomanan, terdiri dari unit mannose dan galaktosa monosakarida yang berasal dari biji *Seretonia siliqua* dan pada saat berada dalam air menunjukkan efek terkontrol yang baik dengan menggunakan interaksi sinergis antara dua biopolimer untuk menghasilkan gel yang kuat dan elastis saat dikombinasi dengan *xanthan gum* (Dey dkk., 2012). Mekanisme pelepasan obat dengan cara mengembang dan difusi, sehingga dapat mengontrol pelepasan obat (Dash dan Verma, 2013).

Untuk penentuan konsentrasi optimal dari matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* maka dilakukan optimasi formula dengan menggunakan metode *factorial design*. Metode *factorial design* merupakan metode

pengamatan efek atau respon sebagai akibat dari perubahan kondisi atau faktor di dalam formulasi. Keuntungan metode *factorial design* adalah mampu mencapai efisiensi maksimal dalam menentukan efek bahan penyusun formula (faktor) yang dominan dan dapat mengidentifikasi interaksi dari masing-masing faktor. Semua efek utama dan interaksi dapat dihitung dengan menggunakan semua data dan dapat digunakan untuk menentukan suatu formula yang dipengaruhi oleh faktor eksternal antara lain yaitu kekerasan tablet, kerapuhan tablet, metode pembuatan, dan lain-lain (Bolton dan Bon, 2010). *Factorial design* akan menghasilkan persamaan polinomial dan *contour plot* yang digunakan untuk menentukan proporsi pasangan faktor sehingga dihasilkan respon sesuai dengan yang diinginkan (Kurniawan, 2009). Parameter yang digunakan untuk melihat respon antara lain keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Analisis data untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan bermakna antar bets dan antar formula menggunakan metode *one way ANOVA* dengan derajat kepercayaan ( $\alpha$  adalah 5%), dan analisis data untuk *factorial design* menggunakan metode *Yate's treatment*.

## 1.2 Rumusan Permasalahan

Rumusan masalah untuk penelitian ini adalah bagaimana pengaruh berbagai macam konsentrasi matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* terhadap sifat mutu fisik tablet antara lain keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan pelepasan obat dengan parameter persen obat lepas pada menit ke-360,  $k_{\text{disolusi}}$ ,  $ED_{360}$ , mekanisme pelepasan.

### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan tablet lepas lambat metformin HCl dengan menggunakan matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* serta untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks *xanthan gum* dengan konsentrasi rendah 1,25% dan konsentrasi tinggi 3,75%, *locust bean gum* dengan konsentrasi rendah 1,25% dan konsentrasi tinggi 3,75% terhadap sifat mutu fisik tablet antara lain keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan pelepasan obat dengan parameter persen obat lepas pada menit ke-360,  $k_{\text{disolusi}}$ ,  $ED_{360}$ , mekanisme pelepasan.. Penelitian ini menggunakan *factorial design* untuk mengetahui komposisi optimum dari *xanthan gum* dan *locust bean gum* sehingga didapatkan pelepasan obat dengan parameter persen obat lepas pada menit ke-360,  $k_{\text{disolusi}}$ ,  $ED_{360}$ , mekanisme pelepasan yang optimum.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah penggunaan kombinasi matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* dengan konsentrasi rendah 1,25% dan konsentrasi tinggi 3,75% dengan rasio kombinasi 1:1 pada pembuatan tablet antidiabetes metformin HCl diduga dapat menghasilkan formula tablet lepas lambat metformin HCl yang memenuhi persyaratan sifat mutu fisik tablet antara lain keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan pelepasan obat dengan parameter persen obat lepas pada menit ke-360,  $k_{\text{disolusi}}$ ,  $ED_{360}$ , mekanisme pelepasan.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah diperolehnya formula tablet lepas lambat metformin HCl dengan matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* yang dapat mengurangi frekuensi pemberian dosis dan meningkatkan kepatuhan pasien.