

BAB I 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). Berbagai macam obat hipertensi dewasa ini banyak sekali digunakan oleh masyarakat. Untuk obat-obat golongan ini dikehendaki adanya efek terapi yang cepat. Efek ini dapat dipenuhi apabila obat tersebut dapat diabsorpsi dengan cepat dan disertai dengan dosis yang cukup.

Propranolol hidroklorida merupakan obat anti hipertensi yang bekerja terhadap reseptor β non selektif, dengan menghambat respon stimulasi adrenergik. Propranolol hidroklorida diabsorpsi dengan baik (> 90%) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari 50%) serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni berkisar antara 2-6 jam. Metabolit aktif dari propranolol adalah 4-hidroksiproporanolol, yang mempunyai aktifitas sebagai β -bloker (Sutriyo *et al*, 2004). Propranolol HCl larut dalam air, ekskresi propranolol HCl dalam bentuk utuh dalam urine < 1%, dan memiliki ikatan dengan protein plasma 93%. Propranolol HCl bioavailabilitasnya rendah secara peroral yaitu 25-30% yang disebabkan metabolisme lintas pertama dan eliminasi di hati (Setiawati dan Gan, 1995).

Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi, diperlukan aksi terapeutik yang cepat. Bentuk sediaan sublingual merupakan salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk mendapatkan aksi terapeutik yang cepat, karena memiliki beberapa

keuntungan yaitu: 1) tidak mengalami *first-pass* metabolisme sehingga bioavailabilitas meningkat, 2) kemudahan akses ke lokasi pengiriman, 3) pemberian dosis dapat dihentikan segera bila diperlukan (Kellaway *et al*, 2003).

Propranolol memiliki nilai log p (koefisien partisi) sebesar 2,75 dan pKa (tetapan ionisasi) antara 9,03-9,09 dimana nilai-nilai ini menunjukkan bahwa propranolol dapat diabsorpsi dengan baik pada membran mukosa (Vogelpeol *et al*, 2004).

Sediaan sublingual harus memenuhi beberapa persyaratan diantaranya jumlah obat terlarut dari tablet sublingual harus melebihi 80% dalam 15 menit (Klancke, 2003). Sediaan tablet sublingual memiliki permasalahan yang dihadapi di sini antara lain tablet harus melarut segera tetapi tetap harus memenuhi persyaratan mutu fisik dan disolusi tablet. Untuk itu diperlukan matriks yang dapat meningkatkan waktu hancur tablet tetapi juga tidak rapuh waktu dikempa.

Banyak matriks yang dapat digunakan untuk pembuatan tablet sublingual. Salah satu matriks yang dapat digunakan antara lain Ac-Di-Sol atau biasa dikenal dengan nama croscarmellose sodium yang merupakan ikatan silang dari CMC-Na dimana memiliki fungsi sebagai superdisintegrant. Berdasarkan penelitian terdahulu diketahui bahwa penggunaan Ac-Di-Sol sebagai superdisintegrant dengan presentase yang kecil dapat menghasilkan tablet yang memiliki waktu hancur yang cepat (Singh *et al*, 2009).

Salah satu matriks lainnya yang dapat digunakan adalah matriks yang berasal dari polimer sintetik seperti PVP atau disebut juga polivinilpirolidon yang bersifat sebagai pengikat untuk menaikkan kekompakkan atau sifat kohesif dari serbuk sehingga dapat membentuk granul. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa PVP dapat digunakan

sebagai pengikat untuk memformulasi sediaan tablet sublingual. Penggunaan PVP dapat memberikan efek yang signifikan pada kekerasan tablet yaitu meningkatkan kekerasan tablet (Bolourchian *et al*, 2009).

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai pengembangan dan optimasi terhadap tablet sublingual physostigmine salisilat, menggunakan matriks PVP, starch 1500, laktosa, dan SSG didapatkan hasil kekerasan tablet 24.93 ± 1.30 N, waktu hancur 32.57 ± 3.25 detik, dan kerapuhan 0.002 % dan setelah dilakukan uji disolusi dalam 5 menit (Q_5) dan 15 menit (P_{15}) didapatkan bahwa dalam 5 menit pertama, $89,0 \pm 3,7\%$ dari obat itu dilepaskan pada medium kemudian meningkat menjadi $94,1 \pm 0,6\%$ dalam 15 menit (Bolourchian *et al*, 2009).

Untuk memperoleh konsentrasi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang menghasilkan parameter transport propranolol 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 digunakan ada dua yaitu Ac-di-sol dan PVP K-30. Sedangkan respon yang akan diamati meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi.

Rumusan permasalahan penelitian ini yang pertama adalah bagaimana pengaruh komposisi Ac-Di-Sol sebagai disintegrant dan PVP K-30 sebagai pengikat terhadap mutu fisik dan disolusi tablet sublingual propranolol HCl, dan yang kedua adalah bagaimana komposisi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimum terhadap tablet sublingual propranolol HCl.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh komposisi Ac-Di-Sol sebagai disintegrant dan PVP K-30 sebagai pengikat terhadap mutu fisik dan disolusi tablet sublingual propranolol HCl dan untuk mengetahui komposisi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang memberikan

mutu fisik dan disolusi yang optimum terhadap tablet sublingual propranolol HCl.

Hipotesis penelitian ini yang pertama adalah penggunaan Ac-Di-Sol sebagai disintegrans dan PVP K-30 sebagai pengikat memiliki pengaruh terhadap mutu fisik dan disolusi tablet sublingual Propranolol HCl dan yang kedua adalah penggunaan Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimum terhadap tablet sublingual propranolol HCl.

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