

BAB 1

PENDAHULUAN

Klorfeniramin maleat merupakan obat antihistamin H₁ Reseptor yang dapat menghambat efek histamin pada pembuluh darah, bronkus, dan bermacam-macam otot polos, serta bekerja dengan mengobati reaksi hipersensitivitas atau keadaan lain yang disertai pelepasan histamin endogen berlebihan (Siswandono & Soekardjo, 2008).

Secara umum sediaan klorfeniramin maleat diperdagangkan dalam bentuk tablet. Sediaan tablet memiliki keuntungan, yaitu mampu memberikan dosis yang akurat, bentuk yang mudah diterima oleh pasien, praktis dan efisien untuk terapi. Kerugian yang diberikan pun hanya sedikit misalnya untuk pasien yang kesulitan menelan (Miller, 1966).

Sediaan tablet yang baik harus dapat mengalami proses hancur, terlarut dan kemudian terabsorpsi. Klorfeniramin maleat adalah senyawa obat yang memiliki kelarutan yang tinggi di dalam air dan memiliki permeabilitas yang baik pada saluran cerna, sehingga digolongkan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kategori satu.

Dosis lazim klorfeniramin maleat yang digunakan sebagai obat antihistamin dengan metode lepas lambat adalah 8-12 mg/hari, dengan waktu paruh dalam plasma sekitar 2-43 jam. Melihat lama kerja obat klorfeniramin maleat yang panjang maka klorfeniramin maleat perlu dikonsumsi 3-4 kali sehari agar kadarnya di dalam tubuh bisa dipertahankan. Bagi pasien dengan tingkat kesibukan yang tinggi, hal ini sering menyebabkan pasien lupa untuk mengkonsumsinya, sehingga dengan diformulasikannya klorfeniramin maleat dalam bentuk lepas lambat dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien, sehingga efektivitas pengobatan dapat tercapai.

Teknik likuisolid merupakan suatu teknik formulasi dengan obat yang tidak terlarut air dilarutkan dalam pelarut *non volatile* dan menjadi obat dalam bentuk cair atau suspensi yang kemudian dapat diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non adherent*, kering, dan siap dikompresi dengan penambahan bahan pembawa dan bahan *coating*. Berbagai macam pelarut *non volatile* dapat digunakan dalam formulasi tablet likuisolid seperti misalnya PEG 200, PEG 400, gliserin, tween 80, dan propilen glikol. Sediaan obat likuisolid dibuat dengan cara mendispersikan suatu bahan aktif ke dalam suatu pembawa cair sebagai sistem pelarut *non-volatile*, lalu ditambahkan polimer hidrofilik (untuk mendapatkan massa tablet kering, meningkatkan sifat alir dan kompatibilitas) dan *carrier* serta bahan tambahan lainnya. Teknik likuisolid juga dapat digunakan untuk obat yang mudah larut dalam air agar menghasilkan sistem lepas lambat yang pelepasannya secara terus-menerus (Yadav and Yadav, 2009).

Tablet lepas lambat (*sustained release*) merupakan sediaan padat yang dirancang dengan waktu dan kecepatan pelepasan zat aktif yang dimodifikasi, mampu terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara efek terapeutik selama periode waktu tertentu. Pada umumnya, obat yang sesuai untuk dibuat lepas lambat adalah obat yang memiliki waktu paruh singkat, interval waktu pemberian dosis singkat, dan dosisnya relatif kecil. Tablet lepas lambat dapat dibuat dengan sistem monolitik atau sistem matriks, sistem *reservoir* dan bahan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost* matriks, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, dan memungkinkan untuk diperoleh

perbedaan tipe profil pelepasan orde nol, orde satu atau bimodal sesuai yang diinginkan (Ansel, 1989; Collet *and* Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks kombinasi *xanthan gum* - *locust bean gum*. *Xanthan gum* merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik. Baik *xanthan gum* maupun *locust bean gum* dapat membentuk gel bila berada sendiri, akan tetapi bila keduanya digabungkan akan terbentuk *crosslinking* saat kontak dengan air dan menghasilkan gel yang kuat, selain itu gabungan *xanthan gum* – *locust bean gum* dapat meningkatkan viskositas sehingga konsentrasinya dapat dikurangi. Alasan pemilihan kombinasi kedua matriks ini berasal dari alam sehingga lebih aman untuk dikonsumsi (Kang & Pettitt, 1993).

Hadisoewignyo (2005) melakukan penelitian pelepasan *in vitro* dari tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan matriks *xanthan gum* – *locust bean gum* dengan konsentrasi *xanthan gum* dibuat konstan 2% dan konsentrasi *locust bean gum* dibuat bervariasi yaitu 1%; 2%; dan 3%. Dari hasil penelitian, didapatkan nilai %DE₃₆₀ untuk formula yang dikontrol kekerasan tabletnya sekitar 17-18 kgf secara berturut-turut adalah 8.08%; 4,51%; 11,98%. Penelitian yang dilakukan oleh Venkataraju *et al* (2007) terhadap tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks *xanthan gum* – *locust bean gum*, maupun kombinasi *xanthan gum* – *locust bean gum* 10-10%, 15%-15%, 20%-20%, dan 25%-25%. Hasil yang didapatkan adalah matriks kombinasi *xanthan gum* – *locust bean gum* mampu menahan pelepasan obat lebih lama dibandingkan bila matriks tersebut digunakan secara tunggal selama 24 jam.

Penelitian optimasi formula tablet likuisolid klorfeniramin maleat akan dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu konsentrasi *xanthan gum* - *locust bean gum* dan konsentrasi dari

tween 80. Berdasarkan desain faktorial 2^2 didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Tingkat rendah untuk faktor konsentrasi yang digunakan pada *xanthan gum - locust bean gum* adalah 10% w/v dan tingkat tingginya adalah 20% w/v dengan perbandingan *xanthan gum - locust bean gum* adalah 1:1. Tingkat rendah untuk faktor konsentrasi yang digunakan pada tween 80 adalah 12% w/v dan tingkat tingginya adalah 28% w/v.

Maier *et al* (1993) mengemukakan bahwa kombinasi dari *xanthan gum - locust bean gum* yang membentuk gel paling kuat adalah dengan perbandingan 1:1. Penelitian dari Hadisoewignyo (2005) juga menunjukkan formula dengan perbandingan *xanthan gum - locust bean gum* 1:1 memberikan %DE₃₆₀ yang lebih rendah dibandingkan dengan formula dengan perbandingan lain.

Menurut Javadzadech *et al.* (2008), hasil uji disolusi menunjukkan adanya penurunan laju disolusi dikarenakan propanolol hidroklorida menunjukkan jumlah kelarutan yang paling sedikit pada saat didispersikan ke dalam tween 80. Tween 80 berperan penting karena dapat menghambat laju pelepasan obat. Sedangkan menurut Hentzschel (2011) teknik likuisolid memiliki potensi yang harus dioptimalkan untuk mengurangi laju disolusi obat dan menghasilkan sistem lepas lambat. Eudragit RL dan RS sebagai *hydrophobic carrier* yang digunakan sebagai *hydrophilic carrier* dalam sistem likuisolid, dapat mempertahankan sistem lepas lambat.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi polimer hidrofilik *xanthan gum - locust bean gum* dan tween 80 serta interaksi keduanya terhadap profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; serta bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi polimer *xanthan gum - locust bean gum* dan tween 80 yang secara teoritis memiliki sifat fisik

massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi polimer hidrofilik *xanthan gum* - *locust bean gum* dan tween 80 serta interaksi keduanya terhadap profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; serta untuk mendapatkan rancangan komposisi formula optimum kombinasi polimer *xanthan gum* - *locust bean gum* dan tween 80 yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Hipotesis penelitian ini adalah konsentrasi *xanthan gum* - *locust bean gum* dan tween 80 serta interaksinya akan mempengaruhi profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; serta rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer *xanthan gum* - *locust bean gum* dan tween 80 secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat yaitu berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya sediaan tablet likuisolid klorfeniramin yang dapat menurunkan laju pelepasan obat dengan metode pembuatan yang sederhana.