

BAB 1

PENDAHULUAN

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

1.1. Latar Belakang

Penyakit hipertensi adalah penyakit tekanan darah tinggi di mana dalam pengobatannya membutuhkan kadar obat dalam darah yang konstan sepanjang waktu dan membutuhkan kepatuhan pasien yang tinggi dalam meminum obat. Sediaan dengan pelepasan terkendali merupakan bentuk sediaan alternatif yang dapat memberikan kadar obat dalam darah yang konstan dan juga meningkatkan kepatuhan pasien (Sutryo, 2004). Keuntungan lain dari penggunaan sediaan dengan pelepasan terkendali adalah memperkecil toksisitas, menurunkan efek samping, dan relatif lebih ekonomis (Shargel & Yu, 1999).

Syarat sediaan lepas lambat adalah dosis obat yang tidak terlalu besar, laju absorpsi dan ekskresi obat cukup tinggi, dan absorpsi obat melalui saluran cerna tidak merata, mempunyai waktu paruh yang pendek (Ansel, 1989).

Salah satu obat yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi adalah propanolol hidroklorida. Obat ini bekerja dengan menghambat stimulasi adrenergik terhadap reseptor β non selektif. Propanolol hidroklorida diabsorpsi baik pada saluran cerna, tetapi mempunyai bioavailabilitas yang jelek, karena mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif di hati, sehingga obat utuh yang diekskresi di ginjal sangat sedikit (<10%) (Arini & Sulistia, 2003). Waktu paruh eliminasi propanolol pendek, berkisar antara 2-6 jam, sehingga diperlukan pemberian secara berulang. Metabolit aktif dari propanolol adalah 4-

hidroksi propranolol yang mempunyai aktifitas sebagai β bloker. Dosis per oral propranolol hidroklorida 10-40 mg 3-4 kali sehari. Untuk sediaan lepas lambat, dosis propranolol hidroklorida yang tersedia 80 mg (propranolol SR) pemberian 1-2 kali sehari.

Pendekatan parameter farmakokinetik propranolol HCl sebagai berikut: konsentrasi efektif propranolol HCl dalam darah $0,08\mu\text{g/ml}$, volume distribusi 4 liter/kgBB, waktu paruh eliminasi 3 jam ($K_e = 0,231/\text{jam}$), rate out $3,234 \text{ mg/jam}$, release rate $5,39 \text{ mg/jam}$. Bila hendak dibuat sediaan propranolol HCl untuk jangka waktu 12 jam (720 menit) maka sediaan tersebut harus mengandung propranolol HCl untuk dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) sebanyak = $64,68 \text{ mg}$. Untuk dosis terapeutik awal (*initial dose*) = $23,3 \text{ mg}$. Jadi dosis propranolol yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat dengan jangka waktu 12 jam adalah $87,9 \text{ mg}$ ($\sim 80 \text{ mg}$), berarti dosisnya 80 mg dengan pemberian 2 x 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 meningkatkan kenyamanan penderita dan mengurangi resiko kesalahan atau kelupaan penderita dalam penggunaan obat (Aiache *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

propranolol HCl adalah menggunakan matriks HPMC dengan konsentrasi 36%, 43%, dan 53%. Persentase jumlah obat yang terlarut pada jam ke 3 adalah 38%, 30%, dan 25%, sedangkan pada jam ke 6 % obat yang terlepas adalah 63%, 58% dan 51%. Uji disolusi dilakukan selama 6 jam dengan menggunakan *paddle* pada kecepatan pengadukan 100 rpm dan medium disolusi larutan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml, suhu 37°C, teramati bahwa jumlah % obat yang terlepas dari sediaan menurun dengan peningkatan konsentrasi HPMC. (Huang *et al.*, 2004).

Sistem matriks yang dapat digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat adalah matriks hidrofobik, dengan cara mendispersikan partikel bahan obat ke dalam matriks. Matriks hidrofobik mempunyai sifat sukar larut dalam air dan sulit mengembang sehingga kecepatan penetrasi cairan ke dalam matriks lebih lambat. Pada medium cair, matriks hidrofobik akan membentuk *channel* pada struktur tablet (Sutryo, 2004). Pelepasan obat dari matriks ini ditentukan oleh kecepatan difusi, yang tergantung pada ketebalan lapisan gel selama penetrasi (Aulton, 2002).

Etil selulosa merupakan salah satu bahan matriks hidrofobik. Etil selulosa tidak berasa, tidak berbau, tidak berwarna, dan bersifat inert. Etil selulosa sebagai matriks mempunyai sifat disolusi rendah dan tidak dapat melepaskan obat seluruhnya karena mempunyai kemampuan menjebak yang besar (Rosita, 2008)

Penelitian yang telah dilakukan dengan menggunakan etil selulosa sebagai matriks pada konsentrasi 5%, 10%, 20% untuk membuat tablet lepas lambat yang mengandung aspirin, menunjukkan bahwa pelepasan *in vitro* obat yang paling lama teramati pada formula dengan konsentrasi etil selulosa 20% dari bobot tablet. Persentase obat yang terlarut Selama 6 jam disolusi berturut-turut adalah 90%, 74%, 60%. Pelepasan obat cenderung mengikuti kinetika orde nol dan mekanismenya adalah difusi dan erosi.

Selain itu didapatkan mutu fisik, seperti kekerasan tablet, yang berbeda antar formula (Hoseinalli *et al.*, 2003).

Penggunaan etil selulosa pada berbagai konsentrasi sebagai matriks pada sediaan tablet lepas lambat propanolol HCl, dapat mempengaruhi mutu fisik tablet dan laju pelepasan bahan aktif. Pada penelitian ini digunakan tiga formula dengan konsentrasi etil selulosa masing – masing 15%, 30%, 45%(b/b) dari bobot tablet. Konsentrasi etil selulosa yang digunakan ditingkatkan tiga kali berdasarkan penelitian terdahulu, hal ini disebabkan karena perbedaan kelarutan antara propanolol HCl dan aspirin. Propanolol HCl mudah larut dalam air sedangkan aspirin sukar larut dalam air. Dilakukan uji mutu fisik tablet, yang meliputi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, kompresibilitas, keseragaman ukuran, keseragaman bobot tablet, dan uji pelepasan propanolol HCl dari tablet secara *in vitro*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dirumuskan permasalahan sebagai berikut: bagaimana profil pelepasan *in vitro* propanolol HCl dari tablet lepas lambat yang menggunakan etil selulosa pada berbagai konsentrasi sebagai matriks tablet?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui profil pelepasan *in vitro* propanolol HCl dari tablet lepas lambat yang menggunakan etil selulosa pada berbagai konsentrasi sebagai matriks tablet.

1.4. Hipotesis Penelitian

Penggunaan etil selulosa pada berbagai konsentrasi sebagai matriks mempengaruhi mutu fisik tablet dan profil disolusi propanolol HCl.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah diperoleh suatu formula tablet lepas lambat propanolol HCl yang menggunakan etil selulosa sebagai matriks.

