

BAB 1

PENDAHULUAN

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

1.1. Latar Belakang Penelitian

Asma adalah suatu penyakit obstruksi saluran pernafasan yang bersifat kronis dengan serangan-serangan akut. Penyakit asma ditandai dengan peningkatan respon trakea dan bronkus terhadap berbagai rangsangan pada saluran pernafasan dan dapat menimbulkan tingkat keparahan yang bervariasi. Penyakit asma dapat disebabkan oleh berbagai komplikasi, misalnya alergi, hiperreaktivitas bronki, dan infeksi saluran pernafasan (Boushey dan Holtzman, 1998).

Salah satu obat yang digunakan pada terapi asma adalah teofilin. Teofilin merupakan derivat metil xanthin yang berguna untuk relaksasi otot polos bronkus, terutama bila otot bronkus berada dalam keadaan konstiksi (Sunaryo, 2004).

Teofilin secara cepat diabsorpsi setelah pemberian oral, rektal atau parenteral. Sediaan bentuk cair atau tablet tidak bersalut akan diabsorpsi secara cepat dan sempurna. Teofilin diabsorpsi dengan baik di saluran pencernaan, didistribusikan ke seluruh tubuh, termasuk plasenta dan air susu ibu. Teofilin dieliminasi melalui metabolisme di hati dan diekskresi sebagian besar melalui urin dalam bentuk asam metilurat atau metilxantin. Kurang dari 20% teofilin akan ditemukan di urin dalam bentuk utuh. Waktu paruh plasma teofilin yang relatif pendek, pada orang dewasa 4-5 jam (AHFS Drug Information, 1997). Menurut Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS), teofilin termasuk dalam BCS kelas 1, yaitu obat dengan

kelarutan dan permeabilitas membran saluran cerna yang baik. Suhu lebur teofilin antara 270-274°C, dan pKb nya adalah 13-14 (Farmakope Indonesia edisi IV, 1995; AHFS Drug Information, 1997; SCOLR Pharma, Inc., No Date).

Sediaan lepas lambat teofilin banyak beredar di pasaran, seperti Quibron[®] dan Retaphyl[®] dalam bentuk tablet lepas lambat. Pemakaian Quibron[®] dengan dosis 300 mg bagi anak di bawah 9 tahun: 24 mg/kg bb sehari; 9-12 tahun: 20 mg/kg bb sehari; 12-16 tahun: 18 mg/kg bb sehari; dewasa: 13 mg/kg bb sehari, sedangkan pemakaian Retaphyl[®] dengan dosis 300 mg bagi dewasa 2 kali sehari 1 kaplet, tidak boleh dikunyah atau dihancurkan, karena dapat merusak matriks sehingga bahan aktif dengan cepat diabsorpsi oleh lambung. Dosis pada anak lebih besar daripada dosis dewasa dikarenakan metabolisme yang terjadi pada anak lebih cepat. Selain itu terdapat Theolair SR dengan dosis 300 mg bagi dewasa 2 kali sehari 1 tablet. (AHFS Drug Information, 1997; ISO vol 40, 2005). Sebagai perbandingan, dosis teofilin dalam bentuk tablet lepas segera 130 mg/tablet dengan dosis pemakaian bagi dewasa adalah 3 kali sehari 1 tablet. Pendekatan parameter farmakokinetik teofilin adalah sebagai berikut: konsentrasi efektif teofilin dalam darah 5 µg/ml, volume distribusi 0,3 liter/kg BB, waktu paruh eliminasi 5 jam ($K_e = 0,1386/\text{jam}$). Sehingga jika hendak dibuat sediaan teofilin untuk jangka waktu 12 jam (720 menit), maka sediaan tersebut harus mengandung teofilin untuk dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) sebanyak 194,04 mg, dan dosis terapeutik awal (*initial dose*) 116,67 mg. Sehingga dosis teofilin yang diperlukan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat dengan jangka waktu 12 jam adalah 310,71 mg (~300 mg), berarti dosisnya 300 mg dengan pemberian 2 kali sehari.

Bahan obat yang sesuai untuk produk sediaan lepas lambat adalah bahan obat yang digunakan untuk terapi penyakit kronis, dosis terapi tidak terlalu besar, absorpsinya baik, dan waktu paruh tidak terlalu panjang. Dengan demikian, teofilin memenuhi persyaratan tersebut yaitu waktu paruh eliminasinya 4-5 jam dan diabsorpsi baik di saluran pencernaan. Selain itu, tablet lepas lambat teofilin diharapkan dapat menghasilkan kadar obat dalam darah yang konstan, khususnya sebelum tidur untuk mencegah serangan asma tengah malam.

Sediaan lepas lambat dirancang sedemikian rupa sehingga dengan satu unit dosis tunggal sejumlah obat dapat segera dilepaskan untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara cepat. Selanjutnya secara berangsur-angsur dan terus-menerus sejumlah obat lainnya dilepaskan untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam rentang efektifnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8 sampai 12 jam. Dengan demikian sediaan ini mampu menghasilkan kadar obat yang stabil dalam darah tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis. Hal ini akan meningkatkan kepatuhan pasien dalam pemakaian obat (Ansel, 1989; Collett & Moreton, 2002).

Ada beberapa metode preparasi sediaan lepas lambat, yaitu sistem matriks, resin penukar ion, pompa osmotik, dan sistem reservoir. Macam-macam sistem matriks yaitu matriks hidrofilik, *insoluble erodable matrices*, dan *insoluble inert matrices*. Pada penelitian ini digunakan sistem matriks hidrofilik, untuk menghindari terjadinya *ghost* matriks. Sistem matriks hidrofilik memiliki konsep yang sederhana, mudah dibuat, dan dapat menghasilkan tipe pelepasan obat yang berbeda. Interaksi antara matriks hidrofilik dengan air mengakibatkan matriks mengembang karena terjadi

hidrasi lapisan matriks yang mengontrol difusi air berikutnya ke dalam matriks (Collett & Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang digunakan pada penelitian ini adalah natrium alginat. Natrium alginat merupakan polisakarida alami yang diekstraksi dari ganggang coklat, yang dapat berfungsi sebagai *thickening agent* dan *gelling agent*. Natrium alginat digunakan sebagai matriks yang dapat memperangkap obat dan makromolekul (Clare, 1993). Natrium alginat mempunyai beberapa kelebihan yaitu merupakan produk alami sehingga tidak ada resiko bagi kesehatan, tidak toksik, dan harganya yang relatif murah.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Cahyono (2003) tentang formulasi sediaan lepas lambat teofilin adalah dengan menggunakan guar gum dengan menggunakan konsentrasi 10%, 20%, dan 30%. Harga efisiensi disolusi yang diperoleh berturut-turut adalah 31,11%, 27,08%, dan 13,67%. Harga efisiensi disolusi yang paling kecil ditunjukkan oleh formula yang menggunakan konsentrasi 30% (b/b).

Holte *et al.* (2003) menggunakan natrium alginat pada konsentrasi 12,5%, 25%, dan 30% (b/b) dari bobot tablet sebagai matriks lepas lambat bagi asam asetilsalisilat. Pada konsentrasi 25% (b/b) teramati pelepasan obat yang sempurna dalam waktu 15 jam, sedangkan pada konsentrasi 30% (b/b) obat dilepaskan seluruhnya dalam waktu 18 jam.

Liew *et al.* (2005), menggunakan bahan aktif yang mudah larut, yaitu klorfeniramin maleat dengan natrium alginat sebagai matriks tablet lepas lambat. Konsentrasi natrium alginat yang digunakan adalah 10%, 30%, dan 50% (b/b) dari bobot tablet. Pelepasan obat yang terkecil dijumpai pada formula yang mengandung natrium alginat pada konsentrasi tertinggi.

Pada konsentrasi natrium alginat 50% (b/b), didapatkan pelepasan obat yang paling lama di mana seluruh obat dilepaskan setelah 8 jam.

Penelitian ini mempelajari pelepasan teofilin dengan dosis 300 mg dari tablet lepas lambat yang dipreparasi dengan metode granulasi basah. Teofilin memiliki sifat alir yang jelek dan sukar dikompresi. Teofilin mempunyai kelarutan yang lebih besar dibandingkan asam asetil salisilat (kelarutan asam asetil salisilat dalam air 1:300 dan teofilin 1:120). Viskositas natrium alginat yang digunakan pada penelitian ini (300-500 cps) lebih besar dibandingkan viskositas natrium alginat yang digunakan oleh Holte *et al.* (2003) yaitu 100 cps. Pada penelitian ini akan dipelajari profil pelepasan teofilin dari matriks natrium alginat pada berbagai konsentrasi yaitu 10%, 20%, 30% (b/b) dari bobot tablet. Parameter yang diuji adalah K disolusi, %ED₃₆₀ dan % obat terlepas pada menit ke-360. Menurut Banakar (1992), jumlah pelepasan obat yang diharapkan dari tablet lepas lambat sebagai berikut: pada waktu yang sesuai dengan 0,25 D (3 jam) terdapat 25-50% obat terdisolusi (Q_{0,25}); pada waktu yang sesuai dengan 0,5 D (6 jam) terdapat 45-75% obat terdisolusi (Q_{0,5}); di mana D adalah interval waktu pemberian dosis obat.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Permasalahan pada penelitian ini adalah bagaimana profil pelepasan teofilin secara *in vitro* dari matriks natrium alginat pada berbagai konsentrasi dalam sediaan tablet lepas lambat.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan teofilin secara *in vitro* dari matriks natrium alginat pada berbagai konsentrasi dalam sediaan tablet lepas lambat.

1.4. Hipotesis Penelitian

Natrium alginat yang digunakan sebagai matriks pada berbagai konsentrasi mempengaruhi profil pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah diperoleh suatu formula tablet lepas lambat teofilin yang menggunakan natrium alginat sebagai matriks.

