

BAB 1

PENDAHULUAN

Sampai saat ini, sediaan farmasi yang paling banyak digunakan adalah sediaan tablet, yang merupakan sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkular, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, pengembang, pengikat, pelicin, pembasah atau zat lain yang cocok (Anonim, 1979). Adapun beragam jenis tablet antara lain tablet kunyah, salut enterik, salut selaput, bukal, *efervescent*, hipodermik, salut gula, dan lepas lambat (Ansel, 1989).

Sediaan tablet mempunyai beberapa keuntungan antara lain volumenya cukup kecil dan berwujud padat serta merupakan bentuk sediaan oral yang paling ringan dan kompak, sehingga memudahkan dalam pengemasan, penyimpanan, dan pengangkutannya; mengandung dosis zat aktif yang tepat; merupakan sediaan kering, karena itu zat aktif lebih stabil baik secara kimiawi maupun fisiologik; bentuk sediaan yang sesuai untuk zat aktif yang sulit larut dalam air; rasa yang tidak enak dari suatu zat aktif akan berkurang dalam sediaan tablet, karena jika langsung ditelan, tidak berkontak lama dengan selaput lendir; pelepasan zat aktif dari tablet dapat diatur untuk tujuan tertentu; dapat disalut untuk melindungi zat aktif terhadap pengaruh faktor luar, menutup rasa dan bau yang tidak enak, dan untuk terapi lokal; dapat diproduksi secara besar-besaran, sederhana, cepat, karena itu harga manufakturnya lebih rendah jika dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya; pemakaiannya mudah dan tablet dapat mengandung zat aktif dalam jumlah besar dengan volume yang kecil (Siregar, 1992).

Sedangkan kerugiannya adalah tablet tidak bisa digunakan untuk pasien dengan kesulitan menelan.

Absorpsi suatu obat ditentukan melalui disolusi secara *in vitro* untuk dapat memperkirakan kecepatan absorpsi yang mempengaruhi mula kerja, intensitas, dan lama kerja obat di dalam tubuh. Selain itu uji disolusi juga merupakan pengontrol dalam menjamin kualitas setiap batch produk (Banker and Anderson 1986; Martin *et al.*, 1993). Kelarutan suatu obat juga mempengaruhi standar disolusi tersebut, obat yang sulit larut dalam air menjadi tantangan tersendiri untuk memecahkan bagaimana cara meningkatkan kelarutan obat tersebut. Berbagai macam metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air yaitu dengan cara mengubah menjadi bentuk menjadi garam dan polimorfnya, mengurangi ukuran partikel, pembentukan kompleks yang larut air, dispersi solida, *coprecipitation*, *lyophilization*, mikroenkapsulasi, pengisian larutan obat ke dalam kapsul gelatin lunak, dan teknik likuisolid (Yadav *et al.*, 2009).

Teknik likuisolid merupakan suatu teknik baru yang dikembangkan oleh Spireas (2002), telah terbukti menjadi suatu cara penting untuk meningkatkan laju disolusi obat yang tidak larut air (Karmarkar *et al.*, 2009). Obat yang tidak dapat larut dalam air dilarutkan dalam pelarut *non volatile* (PEG 200, PEG 400, gliserin, tween 80, dan propilen glikol) yang sudah bercampur dengan polimer dan menjadi obat dalam bentuk cair atau suspensi yang kemudian dapat diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, non adheren, kering, dan siap dikompresi dengan penambahan bahan pembawa dan bahan *coating*. Teknik likuisolid juga dapat digunakan untuk obat yang mudah larut dalam air agar menghasilkan sistem lepas lambat yang pelepasannya secara bertahap.

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, umumnya 8-12 jam. 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 (Ansel, 1989; Collet and Moreton, 2002).

Javadzadeh (2008) membuat tablet lepas lambat dengan sistem likuisolid, menggunakan propranolol hidroklorida sebagai bahan aktif kemudian dilarutkan dalam pelarut *non-volatile* yaitu tween 80, dan ditambahkan eudragit RL sebagai *carrier*, dan silica sebagai *coating*. Hasil uji disolusi menunjukkan adanya penurunan laju disolusi dikarenakan propranolol 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 Kulkarni *et al.*, (2010) teknik likuisolid memiliki potensi yang harus dioptimalkan untuk mengurangi laju disolusi obat dan menghasilkan sistem lepas lambat. Teknik likuisolid juga dapat digunakan untuk obat yang larut dalam air sehingga pelepasannya dapat terkontrol dengan menggunakan pembawa hidrofobik seperti eudragit RL dan RS sebagai pengganti pembawa hidrofilik sehingga dapat mempertahankan sistem lepas lambat.

Klorfeniramin maleat merupakan turunan alkilamin yang memiliki efek sebagai antihistamin dengan indeks terapeutik (batas keamanan) cukup besar dengan efek samping serta toksisitas yang relatif rendah, dan memiliki efek sedatif (menimbulkan rasa kantuk). Menurut *Biopharmaceutics Classification System (BCS)*, klorfeniramin maleat termasuk kelas pertama, yaitu obat dengan kelarutan yang tinggi di dalam air dan memiliki

permeabilitas yang tinggi dalam saluran cerna. Waktu paruh klorfeniramin maleat dalam plasma sekitar 2-4 jam sehingga obat cepat dieliminasi dari tubuh. Dosis yang digunakan umumnya adalah 2-4 mg, dengan pemakaian tiga sampai empat kali sehari. Hal ini dapat menjadi pemicu terjadinya kelalaian dalam penggunaan obat, karena pasien dapat melupakan waktu minum obat dikarenakan frekuensi minum obat yang cukup banyak. Untuk menjamin kepuasan pasien, terutama bagi pasien yang kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang-ulang, Dalam penelitian ini klorfeniramin maleat diformulasikan dalam bentuk tablet likuisolid dengan sistem lepas lambat. Direncanakan pemakaian tablet likuisolid klorfeniramin maleat sekali sehari dengan dosis 12 mg.

Polimer hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah *guar gum* yang merupakan polisakarida non-ionik. Pada konsentrasi 2-3%, gom ini dapat membentuk gel dengan viskositas 4-8 kali lebih kental daripada *starch*, sehingga dapat berfungsi sebagai matriks yang dapat menghambat pelepasan obat (Maier *et al.*, 1993). *Guar gum* memiliki beberapa kelebihan, yaitu ekonomis dan daya lekatnya cukup tinggi (Lachman *et al.*, 1994). Selain itu, *guar gum* merupakan bahan alam yang bebas dari mikroba jenis Colliform, *Eschericia coli*, dan *Salmonella* (Chaplin, 2006). Pelarut *non volatile* yang digunakan dalam penelitian ini adalah tween 80. Tween 80 dapat bertindak sebagai *plasticizer* yang dapat menurunkan transisi gelas dari polimer. Pada suhu diatas transisi gelas, polimer akan berubah dari struktur rigid menjadi seperti karet, sehingga pada matriks hidrofilik, difusi menjadi lebih lambat dan hal ini juga akan menghambat laju pelepasan obat.

Metode optimasi formula tablet lepas lambat klorfeniramin maleat menggunakan metode *factorial design* yang merupakan salah satu metode untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh maupun interaksinya dan

untuk mendapatkan formula yang optimum, agar penelitian yang dilakukan lebih terkonsep. Pada penelitian ini digunakan *factorial design* dengan 2 faktor, yaitu konsentrasi *guar gum* dan jumlah tween 80. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi *guar gum* tingkat rendah yang digunakan 20% serta tingkat tingginya 40% sedangkan untuk faktor jumlah tween 80 tingkat rendahnya 12 mg dan tingkat tingginya 28 mg.

Kedua faktor tersebut dipilih karena kedua faktor itu berpengaruh terhadap pelepasan obat dari tablet lepas lambat. *Guar gum* banyak digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas lambat, karena mudah mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, murah, mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet. Tween 80 dipilih sebagai pelarut *non volatile* karena kelarutan klorfeniramin maleat kecil di dalam tween 80, sehingga dapat membantu memperlambat pelepasan obat, selain itu, tween 80 mampu menurunkan transisi gelas dari polimer yang dapat mempengaruhi pelepasan obat. Pada tiap formula dilakukan uji sifat fisik tablet. Tiap formula tablet dianalisis dengan membandingkan satu sama lain nilai konstanta laju disolusi.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi polimer hidrofilik *guar 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 *guar 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 *guar 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 *guar 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 polimer hidrofilik *guar gum* dan tween 80 serta interaksi keduanya akan mempengaruhi profil pelepasan secara *in vitro* sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; serta rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer *guar 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.