

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

Hingga saat ini, kemajuan di bidang teknologi dalam industri farmasi telah mengalami perkembangan yang sangat pesat terutama dalam meningkatkan mutu suatu obat. Tablet adalah sediaan farmasi yang paling banyak digunakan, merupakan sediaan padat yang kompak, dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau silinder, 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, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lainnya yang cocok (Anonim, 1979). Dalam perkembangannya, tablet terbagi dalam berbagai macam jenis, antara lain tablet konvensional, tablet salut enterik, tablet salut selaput, tablet salut gula, tablet bukal, tablet efervesen, tablet hipodermik dan tablet lepas lambat (Ansel, 1989).

Bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat konvensional sampai saat ini merupakan bentuk sediaan farmasi yang umum digunakan. Beberapa keuntungan sediaan tablet antara lain volumenya yang kecil tetapi dapat mengandung zat aktif dalam jumlah yang besar, merupakan bentuk sediaan oral yang paling ringan dan kompak, sehingga memudahkan dalam pengemasan dan penyimpanannya; mengandung dosis zat aktif yang tepat; merupakan sediaan kering, sehingga zat aktif lebih stabil baik secara kimiawi maupun fisiologik; bentuk sediaan yang sesuai untuk zat aktif yang sukar larut dalam air; rasa dan bau yang tidak enak dari zat aktif akan berkurang dalam sediaan tablet, karena ketika ditelan, tidak berkontak lama dengan selaput lendir; pelepasan zat aktif dari suatu tablet dapat diatur untuk tujuan tertentu; dapat diproduksi dengan skala besar, sederhana, cepat, sehingga biaya produksinya lebih rendah jika dibandingkan dengan

bentuk sediaan lainnya; pemakaian yang mudah (Siregar, 1992). Akan tetapi, tablet memiliki kekurangan untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan (Miller, 1966).

Teknik likuisolid merupakan suatu teknik formulasi dengan obat yang tidak dapat larut dalam air kemudian dilarutkan ke 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*. Teknik likuisolid merupakan metode baru yang menjanjikan bahwa dapat mengubah laju disolusi suatu obat. Spireas (2002) telah mengembangkan teknik likuisolid dan telah terbukti dapat meningkatkan laju disolusi obat yang tidak larut air. Selain itu, teknik likuisolid juga dapat digunakan untuk obat yang larut dalam air sehingga pelepasannya dapat terkontrol dengan menggunakan pembawa yang merupakan agen untuk mengontrol pelepasan obatnya. Penelitian yang telah dilakukan untuk membuat tablet lepas lambat dengan teknik likuisolid, oleh Javadzadeh tahun 2008, menggunakan tween 80 sebagai pelarut *non volatile* dan eudragit sebagai polimer untuk kontrol pelepasan. Oleh karena itu, disarankan agar metode yang digunakan dapat dioptimalkan untuk mengurangi laju disolusi obat sehingga dapat digunakan untuk produksi sistem lepas lambat (Yadav *et al.*, 2009). Pembuatan sediaan obat likuisolid dengan cara mendispersikan suatu bahan aktif ke dalam suatu pembawa cair sebagai sistem pelarut *non-volatile* (PEG 400, tween 80, gliserin dan propilen glikol) lalu ditambahkan polimer (untuk mendapatkan massa tablet kering, serta meningkatkan sifat alir dan kompaktilitas), serta *carrier* dan bahan tambahan lainnya (Yadav *et al.*, 2009). Sediaan obat dengan menggunakan teknik likuisolid memiliki beberapa keuntungan, antara lain biaya formulasi yang lebih rendah dari kapsul gelatin lunak, produksinya

mirip dengan tablet konvensional, pelepasan obat dapat diubah dengan menggunakan bahan-bahan formulasi yang cocok (Kotha N.S. Lova Raju *et al.*, 2011).

Untuk mencapai dan mempertahankan konsentrasi efektif obat dalam darah pada rentang waktu yang panjang, diperlukan penggunaan obat beberapa kali dalam sehari. Obat-obat dengan frekuensi penggunaan yang tinggi seringkali tidak menguntungkan, antara lain fluktuasi konsentrasi obat dalam darah dan seringnya pasien lalai dalam menggunakan obat sehingga dapat menggagalkan proses terapi. Modifikasi obat menjadi sediaan lepas lambat dapat memberikan keuntungan, diantaranya; konsentrasi efektif obat dalam darah yang relatif konstan dalam jangka waktu relatif lama sehingga mengurangi frekuensi pemakaian obat dan dapat mengurangi dosis total obat sehingga meminimalkan efek samping. Penggunaan sediaan lepas lambat akan memberikan manfaat terapi yang besar terutama untuk bahan aktif dengan jendela terapi yang relatif sempit.

Tablet lepas lambat merupakan sediaan padat yang dirancang dengan waktu dan kecepatan pelepasan zat aktif yang dimodifikasi, agar satu unit dosis tunggal dapat melepaskan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, namun 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 bentuk lepas lambat adalah obat yang memiliki waktu paruh singkat, interval waktu pemberian dosis relatif singkat, dan dosisnya relatif kecil (Ansel, 1989; Collet and Moreton, 2002). Karena tablet lepas lambat mampu melepaskan sejumlah obat secara terus-menerus, pasien hanya perlu mengkonsumsi 1 tablet dalam sehari. Bentuk sediaan ini sangat menguntungkan bagi orang-orang dengan tingkat kesibukan yang tinggi sehingga tingkat kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat menjadi tinggi.

Salah satu parameter penting dalam formulasi obat adalah disolusi. Uji disolusi *in vitro* bergantung pada pengembangan formulasi obat dan digunakan untuk menjamin kontrol kualitas dari *batch* ke *batch*. Selain itu, disolusi juga merupakan faktor penting untuk absorpsi obat terutama untuk obat yang tidak larut dalam air. Untuk beberapa macam obat yang disolusinya terbatas, dilakukan modifikasi yang sesuai pada desain formula untuk meningkatkan kelarutannya (Karmarkar *et al.*, 2009).

Klorfeniramin maleat dipilih sebagai model bahan aktif dalam penelitian ini. Klorfeniramin merupakan turunan alkilamin yaitu salah satu antihistamin dengan indeks terapeutik (batas keamanan) cukup besar dengan efek samping serta toksisitas yang relatif rendah, dan memiliki efek sedatif (menimbulkan rasa kantuk). Dalam *Biopharmaceutics Classification System (BCS)*, klorfeniramin termasuk kelas pertama, yaitu obat dengan kelarutan yang tinggi di dalam air dan memiliki permeabilitas yang tinggi juga dalam saluran cerna. Melihat keuntungan yang diberikan oleh bentuk tablet lepas lambat serta sifat obat yang bisa dibentuk tablet lepas lambat, maka klorfeniramin maleat bisa diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat.

Pada penelitian ini, polimer yang digunakan adalah *guar gum* yang merupakan polisakarida non-ionik. *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. 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 Coliform, *Eschericia coli*, dan Salmonella (Chaplin, 2006). Sedangkan untuk pelarut *non volatile* yang terpilih adalah PEG 400 karena kelarutan klorfeniramin maleat kecil di dalam PEG 400, sehingga dapat membantu memperlambat pelepasan obat, selain itu, PEG 400 memiliki karakteristik yang bagus seperti kelarutan yang baik di dalam air dan pelarut organik, tidak beracun, tidak menimbulkan alergi, dan tidak menimbulkan penolakan oleh sel-sel tubuh, sehingga cocok sekali digunakan dalam formulasi obat (Parra *et al.*, 2006). Pelarut *non volatile* juga berperan penting dalam menghambat laju pelepasan obat, karena memiliki efek sebagai *plasticizer* yang dapat menurunkan suhu transisi gelas polimer (Javadzadeh *et al.*, 2008). Penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet likuisolid klorfeniramin maleat untuk mendapatkan konsentrasi optimum *guar gum* dan PEG 400 yang tepat sebagai sistem lepas lambat dengan menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu konsentrasi *guar gum* dan jumlah dari PEG 400. Berdasarkan desain faktorial  $2^2$ , didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi *guar gum*, tingkat rendah yang digunakan 20% b/b dan tingkat tingginya adalah 40% b/b. Untuk faktor jumlah PEG 400, tingkat rendahnya 12 mg dan tingkat tingginya adalah 28 mg.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi polimer *guar gum* dan pelarut PEG 400 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 pelarut PEG 400 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 *guar gum* dan pelarut PEG 400 serta interaksi keduanya terhadap profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; serta mengetahui rancangan komposisi formula optimum kombinasi polimer *guar gum* dan pelarut PEG 400 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 *guar gum* dan pelarut PEG 400 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 *guar gum* dan pelarut PEG 400 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 maleat yang dapat menurunkan laju pelepasan obat dengan metode pembuatan yang sederhana.