

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Perkembangan teknologi dalam bidang kefarmasian saat ini telah cukup maju atau dapat dikatakan mengalami modernisasi. Hal ini berkenaan dengan derajat kualitas obat yang telah semakin dikembangkan melalui penelitian dalam berbagai sisi. Peningkatan kualitas obat dilakukan guna mendapatkan efek farmakologis yang lebih baik dan optimal dari obat tersebut.

Saat ini pemakaian obat yang lebih sering digunakan berupa sediaan dengan bentuk tablet. Tablet adalah sediaan 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). Keuntungan dari sediaan berbentuk tablet adalah cocok untuk zat aktif yang sulit larut dalam air, menutup rasa dan bau yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis selama produksi, pengemasan dan transport, stabil terhadap udara dan suhu lingkungan, bebas dari kerusakan fisik, serta stabil cukup lama selama penyimpanan (Lachman *et al.*, 1986).

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. Di samping 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 merupakan cara untuk meningkatkan kelarutan obat (Yadav *et al.*, 2009).

Teknik likuisolid merupakan suatu teknik formulasi dengan obat yang tidak larut dalam air yang dilarutkan dalam pelarut *non volatile* dan menjadi obat dalam bentuk cair atau suspensi yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non adherent*, kering, dan siap dikompresi dengan penambahan bahan pembawa dan bahan *coating*. Sediaan obat likuisolid dibuat dengan cara mendispersikan suatu bahan aktif yang tidak larut air ke dalam suatu pelarut *non-volatile* (Tween 80, PEG 200, Gliserin, PG), ditambahkan polimer hidrofilik (hidroksi propil metil selulose (HPMC), polivinil pirolidon (PVP), dan PEG 35000), suatu *carrier* dan *coating* material untuk mendapatkan massa tablet kering, meningkatkan sifat alir dan kompaktilitas (Yadav *et al.*, 2009). Keuntungan dari sediaan obat dengan menggunakan teknik likuisolid yaitu 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, dapat terdispersi secara molekuler, memungkinkan untuk diproduksi dalam skala industri, dapat meningkatkan bioavailabilitas dibandingkan dengan tablet konvensional dan meminimalisasi jumlah excipien dalam formulasi dibandingkan dengan formulasi lain seperti dispersi padat (Raju *et al.*, 2011).

Teknik likuisolid ini tidak hanya untuk obat yang sulit larut dalam air tetapi juga digunakan untuk obat yang mudah larut dalam air dengan tujuan mengurangi laju pelepasan obat dan menghasilkan sistem lepas lambat. Javadzadeh *et al.* (2008) melakukan penelitian dengan 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 propanolol hidroklorida menunjukkan jumlah kelarutan yang paling sedikit pada saat didispersikan ke dalam tween 80. Dalam hal ini tween 80 berperan penting yaitu sebagai *plasticizer* yang dapat mengurangi suhu Tg polimer dan meningkatkan fleksibilitas polimer. *Plasticizers* mempengaruhi ikatan antarmolekul polimer, yang dalam penelitian ini digunakan HPMC K4M, sehingga Tg polimer dapat diturunkan dan membentuk gel yang dapat menjerat obat sehingga pelepasan obat menjadi terbatas.

Penelitian ini menggunakan HPMC K4M sebagai polimer hidrofilik yang memiliki cara kerja dapat mengembang apabila kontak dengan cairan sehingga membentuk gel. Gel ini yang bersifat sebagai penghalang obat untuk keluar dari matriks sehingga pelepasan obat berjalan lebih lambat. Dalam penelitian Islam *et al.* (2009) dinyatakan bahwa HPMC K4M dengan konsentrasi 6,7%, 12,3%, dan 15,6% dari berat bobot tablet masuk dalam kriteria USP yaitu persen pelepasan obat satu jam pertama tidak lebih dari 30% dan dalam 10 jam tidak kurang dari 80% (USP,2006).

Pada penelitian ini digunakan klorfeniramin maleat (CTM) sebagai bahan aktif. Klorfeniramin maleat adalah turunan alkilamin yang merupakan agen antihistamin. Alasan pemilihan klorfeniramin maleat sebagai bahan aktif dalam penelitian ini ialah dikarenakan waktu paruh klorfeniramin maleat dalam plasma sekitar 2-4 jam sehingga obat cepat

dieliminasi dari tubuh dan sifat kelarutan klorfeniramin maleat yang mudah larut dalam air. Oleh karena itu, dilakukan pengembangan modifikasi bentuk sediaannya yaitu sebagai tablet lepas lambat dengan pemakaian sekali sehari yang bertujuan guna mengurangi intensitas pemakaian dari tablet biasa yaitu 3-4 kali sehari.

Optimasi formula tablet lepas lambat klorfeniramin maleat menggunakan metode *factorial design* dengan 2 faktor, yaitu konsentrasi HPMC K4M dan konsentrasi dari tween 80. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi HPMC K4M tingkat rendah yang digunakakan 10% serta tingkat tingginya 30% sedangkan untuk faktor konsentrasi tween 80 tingkat rendahnya 50% dan tingkat tingginya 70% dalam *liquid medication*. Kedua faktor tersebut dipilih karena kedua faktor itu dapat berpengaruh terhadap pelepasan obat dari tablet lepas lambat. Pada tiap formula dilakukan uji sifat fisik tablet, dari masing-masing formula tablet ditentukan kinetika pelepasannya.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC K4M, konsentrasi 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 HPMC K4M 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 jumlah formula optimum HPMC K4M dan tween 80 yang digunakan untuk pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; serta mendapatkan rancangan komposisi formula optimum

kombinasi polimer HPMC K4M 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 penambahan polimer hidrofilik HPMC K4M dan tween 80 sebagai pelarut *non volatile* menurunkan laju disolusi tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat; rancangan komposisi formula optimum kombinasi ratio polimer HPMC K4M 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 mampu memberi manfaat yakni dapat dihasilkan suatu bentuk sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat yang dapat menurunkan laju pelepasan obatnya dengan metode pembuatan yang sederhana.