

BAB 1

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling lazim. Prevalensinya bervariasi menurut umur, ras, pendidikan dan banyak variabel lain. Hipertensi arteri yang berkepanjangan dapat merusak pembuluh darah dalam ginjal, jantung dan otak, serta dapat mengakibatkan peningkatan insiden gagal ginjal, penyakit koroner, gagal jantung dan stroke (Katzung, 2001). Dewasa ini berbagai macam obat antihipertensi telah banyak digunakan oleh masyarakat. Untuk obat-obat golongan ini dikehendaki adanya efek terapi yang cepat. Efek ini dapat dipenuhi apabila obat tersebut dapat diabsorpsi dengan cepat dan disertai dengan dosis yang cukup.

Propranolol HCl adalah obat penyakit adrenoseptor β , sangat berguna untuk menurunkan tekanan darah pada hipertensi ringan sampai sedang. Propranolol HCl mengantagonis katekolamin baik pada adrenoseptor β_1 maupun β_2 . Propranolol HCl menghambat stimulasi produksi renin oleh katekolamin yang terjadi melalui reseptor β_1 . Penyakit β diduga juga bekerja pada adrenoseptor β prasinaps perifer untuk menurunkan aktivitas saraf vasokonstriktor simpatis. Dosis efektif propranolol HCl oral lebih besar daripada dosis intravena, sebagai akibat inaktivasi lintas pertama hepar. Waktu paruh propranolol HCl adalah 3-6 jam sehingga pemberian dosis memerlukan frekuensi yang cukup tinggi (Katzung, 2001). Propranolol HCl larut dalam lemak, ekskresi propranolol HCl dalam bentuk utuh dalam urine < 1%, dan memiliki ikatan dengan protein plasma 93%. Propranolol HCl bioavailabilitasnya rendah secara peroral yaitu 25-30% yang disebabkan metabolisme lintas pertama dan eliminasi di hati (Setiawati dan Gan, 1995).

Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi, diperlukan aksi terapeutik yang cepat. Penghantaran propranolol HCl secara per oral memiliki bioavailabilitas yang rendah. Oleh sebab itu dipilih penghantaran propranolol HCl secara sublingual. Hal ini disebabkan karena propranolol HCl secara per oral mengalami efek lintas pertama oleh hepar. Bentuk sediaan sublingual memiliki beberapa keuntungan yaitu: 1) tidak mengalami *first-pass* metabolisme sehingga bioavailabilitas meningkat, 2) kemudahan akses ke lokasi pengiriman, 3) pemberian dosis dapat dihentikan segera bila diperlukan (Kellaway *et al*, 2003). Pada penghantaran secara per oral, bioavailabilitas propranolol hanya $F_{rel_{or}} = 25 \pm 8 \%$ tetapi pada penghantaran secara sublingual, bioavailabilitasnya meningkat hingga mencapai $F_{rel_{sl}} = 63 \pm 22 \%$ (Duchateau *et al*, 1986). Oleh sebab itu dipilih penghantaran propranolol HCl secara sublingual karena bioavailabilitasnya lebih tinggi.

Propranolol memiliki nilai log p (koefisien partisi) sebesar 2,75 dan pKa (tetapan ionisasi) antara 9,03-9,09 dimana nilai-nilai ini menunjukkan bahwa propranolol dapat diabsorpsi dengan baik pada membran mukosa (Vogelpoel *et al*, 2004).

Sediaan sublingual harus memenuhi beberapa persyaratan diantaranya jumlah obat terlarut dari tablet sublingual harus melebihi 80% dalam 15 menit (Klancke, 2003). Sediaan tablet sublingual memiliki permasalahan yang dihadapi disini antara lain tablet harus melarut segera tetapi tetap harus memenuhi persyaratan mutu fisik dan disolusi tablet. Untuk itu diperlukan matriks yang dapat meningkatkan waktu hancur tablet tetapi juga tidak rapuh waktu dikempa.

Banyak superdisintegran yang dapat digunakan untuk pembuatan tablet sublingual. Salah satu superdisintegran yang dapat digunakan antara

lain *Xanthan gum*, yaitu suatu polisakarida ekstraselular yang memiliki berat molekul yang tinggi dan diproduksi dari fermentasi bakteri gram negatif *Xanthomonas campestris*. *Xanthan gum* merupakan polimer hidrofilik (Kar Rajat *et al*, 2010; Gohel, 2009). Viskositas xanthan gum tergantung temperatur dan pH. *Xanthan gum* membentuk gel dalam air (Gohel, 2009).

Pengikat yang dapat digunakan adalah gelatin. Gelatin merupakan pengikat yang baik. Gelatin digunakan dalam preparasi pembuatan granul. Gelatin memiliki kualitas yang lebih baik daripada etil selulosa dalam hal sebagai pengikat dalam obat sediaan tablet (Sugyartono dkk, 2003). Gelatin dapat juga digunakan sebagai *coating agent*, *film former*, *gelling agent*, *suspending agent*, *viscosity-increasing agent* (Kibbe, 2000).

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai *sublingual oral dosage form*, menggunakan gelatin sebagai pengikat, setelah dilakukan uji disolusi setelah 2 menit didapatkan 94.38% dan setelah 5 menit meningkat menjadi 103,51% (Ugarkovic, 2003).

Berdasarkan penelitian sebelumnya pemakaian (konsentrasi) yang biasanya digunakan oleh xanthan gum sebagai disintegran pada formulasi tablet, yaitu (< 5%). Pemakaian *xanthan gum* ini dibatasi, karena jika pemakaiannya banyak akan mengembang menjadi gel yang kental sehingga dapat memperlambat disolusi (Gibson, 2009)

Namun dalam hal ini *xanthan gum* dan gelatin memiliki fungsi yang berlawanan, dimana *xanthan gum* sebagai penghancur sedangkan gelatin sebagai pengikat. Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka dilakukan penelitian tentang optimasi *xanthan gum* sebagai disintegran dan gelatin sebagai pengikat pada tablet sublingual propranolol HCl.

Untuk memperoleh konsentrasi *xanthan gum* dan gelatin yang menghasilkan parameter tablet sublingual dengan nilai yang optimum, dapat digunakan teknik optimasi *factorial design*. Faktorial adalah metode desain pemilihan formula dengan penentuan secara simultan efek beberapa faktor dan interaksinya. Faktor yang digunakan ada dua yaitu konsentrasi *xanthan gum* dan gelatin. Sedangkan respon yang akan diamati meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan persen obat yang terlepas.

Berdasarkan uraian di atas, rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi *xanthan gum* sebagai disintegran dan gelatin sebagai pengikat terhadap mutu fisik dan disolusi tablet sublingual propranolol HCl; dan berapa konsentrasi *xanthan gum* dan gelatin dalam tablet sublingual propranolol HCl yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimum.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *xanthan gum* sebagai disintegrant dan gelatin sebagai pengikat terhadap mutu fisik dan disolusi tablet sublingual propranolol HCl; dan untuk mengetahui konsentrasi *xanthan gum* dan gelatin dalam tablet sublingual propranolol HCl yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimum.

Hipotesis penelitian ini adalah penggunaan *Xanthan Gum* sebagai disintegran dan gelatin sebagai pengikat memiliki pengaruh terhadap mutu fisik dan disolusi tablet sublingual Propranolol HCl; dan konsentrasi *Xanthan Gum* dan gelatin yang memberikan mutu fisik dan disolusi yang optimum terhadap tablet sublingual propranolol HCl.

Penelitian ini bermanfaat memberikan informasi dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam bidang formulasi terutama sediaan tablet sublingual untuk menghasilkan formula dengan komposisi yang

memberikan hasil lebih baik untuk menghasilkan efektifitas yang lebih baik.

