

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Dewasa ini, kemajuan di bidang teknologi dalam industri farmasi telah mengalami perkembangan dalam meningkatkan mutu dan kualitas suatu obat, utamanya di bidang sediaan solida (Allen, Popovich, dan Ansel, 2013). Tablet adalah salah satu bentuk sediaan solida yang paling banyak beredar karena secara fisik stabil, mudah dibuat, lebih menjamin kestabilan bahan aktif dibandingkan bentuk cair, mudah dikemas, praktis, mudah digunakan, homogen, dan reproduksibel (Siregar, 2010). Adanya banyak keuntungan dari sediaan tablet membuat teknologi cara pembuatan dan modifikasi tablet itu sendiri berkembang pesat dengan tujuan meningkatkan efektifitas dari sediaan tablet. Salah satu cara meningkatkan efektifitas dari sediaan tablet yaitu dengan jalan meningkatkan absorpsi dari suatu obat. Saluran cerna merupakan tempat utama absorpsi dari sediaan yang digunakan secara per-oral, sehingga keadaan dari obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang sangat penting dalam penentuan absorpsi dari obat yang digunakan secara oral seperti tablet.

Saat ini *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) sedang menjadi sorotan karena beberapa keuntungan yang dimilikinya yaitu mampu mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, menurunkan efek samping dan toksisitas, meningkatkan bioavailabilitas obat-obat yang daerah absorpsinya di lambung, dan mengurangi frekuensi penggunaan obat. GRDDS dapat dibuat dengan beberapa sistem, salah satunya adalah sistem mengapung. Sistem ini memiliki kelebihan yaitu melindungi sediaan dari gerak peristaltik lambung. Sistem penghantaran obat sistem mengapung merupakan bentuk sediaan oral yang dirancang untuk memperpanjang

waktu tinggal sediaan dalam lambung dan memiliki densitas yang lebih kecil dari cairan lambung sehingga obat tetap mengapung di dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung dalam jangka waktu yang lama dan obat dilepaskan perlahan-lahan sesuai dengan kecepatan yang diinginkan dari sistem. Hal ini menyebabkan peningkatan waktu retensi lambung dan pengendalian pelepasan obat yang lebih baik (Shaik, Sundaram, and Umansakar, 2014).

Sistem *floating* dapat dikategorikan menjadi dua macam, yaitu sistem eferfesen dan sistem non eferfesen. Sistem eferfesen menggunakan campuran kombinasi antara asam dan basa, dengan sumber asam yang sering digunakan adalah asam sitrat dan sumber basa yang sering digunakan adalah natrium bikarbonat untuk kemudian dicampur dengan polimer yang sesuai. Ketika obat kontak dengan cairan lambung, karbon dioksida akan dilepaskan oleh asam lambung dengan demikian akan menghasilkan gerakan ke atas sehingga memberikan daya apung. Sedangkan sistem non eferfesen adalah pencampuran obat dengan pembentuk gel hidrokoloida yang dapat mengembang ketika kontak dengan asam lambung. Udara yang terjebak di dalam polimer yang mengembang memberikan daya apung pada sediaan, dan struktur gel yang terbentuk bertindak sebagai reservoir untuk melepaskan obat secara perlahan sehingga penyerapan obat lebih baik dan bioavailabilitas lebih besar (Shaik, Sundaram, Umansakar, 2014).

Salah satu bahan aktif yang dapat dibuat menggunakan sistem mengapung adalah metformin HCl. Metformin HCl adalah golongan biguanid oral yang paling banyak digunakan dalam pengobatan diabetes melitus dengan tidak memicu sekresi insulin. Obat ini meningkatkan kontrol glikemik dengan peningkatan sensitivitas di hati dan otot. Obat ini juga menunjukkan efek yang menguntungkan pada beberapa faktor resiko kardiovaskuler seperti *dyslipidemia*, inhibitor aktivator plasminogen plasma

yang meningkat, kelainan fibrinolitik, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin (Harvey and Champe, 2013). Metformin HCl memiliki waktu paruh yang singkat (3 – 6 jam), sulit diabsorpsi pada bagian usus besar, absorpsi utama terletak pada bagian atas *GI Tract*, dan bioavailabilitasnya rendah (sekitar 50-60% dari dosis yang diberikan) sehingga memerlukan keterulangan dosis yang tinggi untuk dapat mempertahankan konsentrasi efektif dalam plasma (McEvoy, 2011). Pembuatan metformin HCl menggunakan sistem *floating* dengan mempertahankan zat aktif berada pada lambung yang merupakan daerah yang dapat memberikan absorpsi paling besar diharapkan dapat meningkatkan kadar obat dalam darah, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari metformin HCl. Adanya peningkatan bioavailabilitas yang terjadi karena adanya peningkatan konsentrasi metformin HCl dalam darah dapat menjadi alasan adanya pengurangan dosis dari Metformin HCl dan penurunan kemungkinan terjadinya efek samping dari metformin HCl.

Pisang (*Musa paradisiaca* L.) merupakan salah satu komoditi sumber vitamin dan nutrisi yang dibutuhkan oleh tubuh manusia. Di Indonesia, buah pisang dapat dijadikan sebagai salah satu produk andalan hortikultura pada persaingan pasar bebas karena produksi pisang di Indonesia cukup besar. Di Asia, Indonesia termasuk penghasil pisang terbesar karena 50% dari produksi pisang di Asia di hasilkan oleh Indonesia. Tanaman pisang diprioritaskan karena merupakan salah satu produk penting yang memiliki nilai gizi tinggi terutama vitamin C, pati serta gula dan merupakan sumber vitamin bagi masyarakat dengan harga relatif murah (Sari, 2011).

Kulit pisang merupakan bahan buangan (limbah buah pisang) yang cukup banyak jumlahnya. Pada umumnya kulit pisang belum dimanfaatkan secara nyata, hanya dibuang sebagai limbah organik saja atau digunakan

sebagai makanan ternak seperti kambing, sapi, dan kerbau. Jumlah kulit pisang yang cukup banyak akan memiliki nilai jual yang menguntungkan apabila bisa dimanfaatkan (Susanti, 2006). Pada penelitian ini digunakan kulit pisang agung sebagai bahan dasar pembuatan amilum dikarenakan jenis pisang agung memiliki ukuran yang relatif besar dengan kulitnya yang juga relatif tebal, sehingga diharapkan kulit pisang lebih tahan selama proses penyimpanan dan pengiriman sebelum pengolahan menjadi amilum.

Kulit pisang dapat dimanfaatkan untuk pembuatan amilum kulit pisang. Hal ini berdasarkan data analisis kimia yang menyatakan bahwa kulit pisang mengandung karbohidrat sebesar 18,5% (Susanti, 2006). Amilum kulit pisang agung yang telah diolah dapat dimanfaatkan dalam industri farmasi sebagai bahan tambahan dalam pembuatan tablet karena amilum memiliki sifat sebagai bahan pengikat. Pada penelitian sebelumnya juga telah dilakukan penelitian menggunakan amilum kulit pisang sebagai bahan pengikat pada formulasi bahan ko-proses tablet ODT, formulasi tablet ibuprofen, dan formulasi tablet metformin HCl. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa amilum memiliki kemampuan sebagai bahan pengikat yang memberikan hasil uji mutu fisik (kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet) yang memenuhi persyaratan (Kinanti, 2015; Prasetyo, 2015; Meiyati, 2015). Menurut Gunawan dan Mulyani, (2004) amilum tersusun atas amilosa dan amilopektin dimana amilosa memiliki sifat yang mudah menyerap air dengan daya kembangnya yang baik untuk itulah cocok digunakan sebagai penghancur sedangkan amilopektin bersifat lebih lekat dan cenderung membentuk gel apabila kontak dengan air maka cocok untuk bahan pengikat. Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian sebelumnya (Kinanti, 2015), dimana peningkatan amilum kulit pisang agung sebagai pengikat tidak selalu meningkatkan waktu hancur. Ada keadaan dimana ketika konsentrasi ditingkatkan waktu hancur yang diperoleh justru turun

atau semakin singkat, berarti kecenderungan amilum untuk menyerap air sangat tinggi sehingga tablet menjadi lebih cepat hancur.

HPMC atau Hidroksi Propil Metil Selulosa merupakan salah satu polimer yang sering digunakan pada pembuatan sediaan farmasi. HPMC K4M merupakan polimer hidrofilik yang dapat membentuk lapisan kental ketika kontak dengan air sehingga dapat digunakan untuk dapat mengontrol pelepasan dari metformin HCl (Wikarsa dan Valentina, 2011). Pada penelitian ini digunakan HPMC K4M sebagai matriks pembentuk gel dari tablet *floating* Metformin HCl dengan tujuan supaya HPMC K4M dapat mengembang dan dapat menahan CO₂ yang terbentuk ketika tablet yang mengandung natrium bikarbonat kontak dengan cairan lambung yang bersifat asam sehingga tablet dapat naik dan mengapung secara konstan. HPMC K4M merupakan *floating agent* yang memiliki kelemahan yaitu waktu pembentukan gel yang dibutuhkan oleh HPMC K4M cenderung lama sehingga terjadi pelepasan yang besar pada menit-menit awal, untuk itu dibutuhkan bantuan komponen hidrofilik lain yang dapat membantu terbentuknya gel dari HPMC K4M. Kombinasi HPMC K4M dengan amilum kulit pisang agung bertujuan untuk mempercepat terbentuknya gel HPMC K4M dikarenakan amilum kulit pisang agung merupakan komponen hidrofilik sehingga HPMC K4M dapat lebih cepat mengembang dan waktu *floating lag time* dapat dipersingkat. Pemilihan rasio HPMC K4M dan amilum kulit pisang agung didasarkan pada hasil orientasi yang telah dilakukan sebelumnya dengan mengacu pada penelitian terdahulu (Ananthakumar *et al*, 2013) dengan penggunaan HPMC K4M tunggal yaitu 18%. Pada penelitian ini dilakukan penurunan terhadap konsentrasi HPMC K4M dikarenakan HPMC K4M telah dikombinasikan dengan amilum kulit pisang agung yang selain memiliki sifat hidrofilik juga memiliki daya kembang yang baik. Penggunaan rasio 5:1 dan 4:1 berdasarkan hasil

orientasi dimana apabila digunakan rasio diatas 5:1 maka akan dihasilkan tablet dengan kekuatan mekanik dari HPMC K4M yang terlalu besar sedangkan bila dibawah 4:1 akan dihasilkan tablet dengan waktu *floating time* yang tidak sesuai dengan spesifikasi yaitu lebih dari 10 jam.

Natrium bikarbonat merupakan basa yang sering digunakan pada pembuatan tablet eferesen. Bahan ini digunakan pada penelitian sebagai pembentuk gas CO₂ ketika tablet kontak dengan asam lambung. Pada penelitian ini digunakan konsentrasi natrium bikarbonat 5% dan 7,5% yang diperoleh berdasarkan hasil orientasi. Pada penelitian sebelumnya telah digunakan natrium bikarbonat yang dikombinasikan dengan asam tartrat dengan perbandingan natrium bikarbonat : asam tartrat 2:1 dengan total konsentrasi 10%, atau dengan kata lain konsentrasi natrium bikarbonat adalah sekitar 7% (Silianto, 2010). Pada penelitian lain (Ananthakumar *et al.*, 2013) juga digunakan natrium bikarbonat secara tunggal dengan konsentrasi 7%. Mengacu pada hal tersebut maka pada penelitian kali ini digunakan konsentrasi natrium bikarbonat 7% dan 5%.

Optimasi merupakan suatu teknik yang memberikan keuntungan dari segi kemudahan dalam mencari dan memakai suatu rentang faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Salah satu desain optimasi yang sering digunakan ketika akan melakukan optimasi formula terhadap faktor-faktor yang membatasi adalah *factorial design*. Jumlah percobaan yang dilakukan adalah sebanyak 2ⁿ, dengan 2 adalah jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, sedangkan tingkat adalah nilai yang ditetapkan untuk faktor. Berdasarkan metode ini, dapat ditentukan persamaan polinomial dan *contour plot* yang dapat digunakan untuk menentukan tingkat pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Berdasarkan pemaparan di atas, akan dilakukan penelitian mengenai optimasi tablet metformin HCl yang diformulasikan sebagai tablet *floating* dengan kombinasi HPMC K4M-amilum kulit pisang agung dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent*, Flocel 101 sebagai bahan pengisi, PVP K-30 sebagai bahan pengikat, Mg stearat sebagai *lubricant* menggunakan metode optimasi dengan *factorial design* untuk memperoleh formula optimum menggunakan 2 faktor yaitu kombinasi perbandingan HPMC K4M-amilum kulit pisang agung dan konsentrasi natrium bikarbonat terhadap mutu fisik tablet (kekerasan tablet dan kerapuhan tablet), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat.

1.2 Rumusan Masalah

- Bagaimana pengaruh rasio HPMC K4M – amilum kulit pisang agung dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), *floating lag time*, *floating time* dan pelepasan obat dari tablet *floating* metformin HCl.
- Apa formula optimum tablet *floating* metformin HCl yang menggunakan HPMC K4M – amilum kulit pisang agung dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* yang memiliki mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), *floating lag time* dan *floating time* dan pelepasan obat yang memenuhi persyaratan.

1.3 Tujuan Penelitian

- Mengetahui pengaruh rasio HPMC K4M – amilum kulit pisang agung dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), *floating lag*

time, *floating time* dan pelepasan obat dari tablet *floating metformin HCl*.

- Memperoleh rancangan formula optimum tablet *floating metformin HCl* yang menggunakan HPMC K4M – amilum kulit pisang agung dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* yang memiliki mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), *floating lag time* dan *floating time* dan pelepasan obat yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

- Rasio HPMC K4M – amilum kulit pisang agung dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* berpengaruh terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), *floating lag time*, *floating time* dan pelepasan obat dari tablet *floating metformin HCl*.
- Dapat diperoleh formula optimum tablet *floating metformin HCl* dengan menggunakan HPMC K4M – amilum kulit pisang agung pada perbandingan tertentu dan natrium bikarbonat pada konsentrasi tertentu sebagai *floating agent* untuk menghasilkan tablet *floating* yang memenuhi persyaratan mutu fisik (kekerasan dan kerapuhan), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat.

1.5 Manfaat Penelitian

- Meningkatkan pemanfaatan amilum yang berasal dari kulit pisang agung sebagai *floating agent* pada sediaan tablet *floating Metformin HCl*.

- Mengembangkan dan menemukan formula tablet *floating* metformin HCl menggunakan amilum kulit pisang yang dikombinasi dengan HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent*.