

BAB 1

PENDAHULUAN

Dalam sistem penghantaran suatu obat di dalam tubuh, salah satu faktor yang penting adalah bentuk sediaan. Penggunaan suatu bentuk sediaan bertujuan untuk mengoptimalkan penyampaian obat sehingga dapat mencapai efek terapi dalam lingkungan *in vivo* dimana pelepasan obat berlangsung (Lukman, 2011). Bentuk sediaan lepas lambat telah banyak mendapatkan perhatian dalam pengembangan sistem penghantaran obat karena dibandingkan bentuk sediaan konvensional, bentuk sediaan lepas lambat memiliki beberapa kelebihan antara lain dapat mengurangi efek samping, mengurangi frekuensi pemakaian, mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, dapat meningkatkan kenyamanan bagi pasien (Wicaksono, 2006), menambah efektivitas obat, efek obat lebih seragam, dan dapat mengurangi iritasi saluran pencernaan untuk obat-obat tertentu (Zulkarnain, Yuwono dan Sumarno, 2001). Saat ini, penggunaan matriks dalam sediaan lepas lambat merupakan teknik yang banyak digunakan karena penerapannya yang sangat mudah. Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang didalamnya obat tercampur secara merata (Lukman, 2011).

Salah satu teknik yang digunakan untuk sediaan lepas lambat adalah hidrogel. Hidrogel dapat dibuat dari polimer alam atau sintetik (Lin and Metters, 2006). Hidrogel mengandung bahan polimer yang bersifat hidrofobik dan terdiri dari rantai polimer tunggal (monomer) yang dapat menyerap sejumlah besar air tanpa melarutkan (mudah mengembang) karena adanya tautan silang dari rantai polimer hidrofilik atau rantai kopolimer yang ditautkan silang. Tautan silang ini membuat strukturnya menjadi tidak larut air (Amin, Rajabnezhad and Kohli, 2009). Hidrogel dapat berperan sebagai pelindung obat (misalnya kehadiran

enzim dan pH rendah dalam lambung), mengontrol pelepasan obat dengan mengubah struktur gel dalam respon terhadap lingkungan, seperti pH, suhu, kekuatan ionik, medan listrik (Ganji and Vasheghani-Farahani, 2008), dan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat. Hidrogel dapat digunakan pada berbagai aplikasi seperti biomaterial, matriks untuk penghantaran obat, dan perancah untuk teknik jaringan (Schacht, 2004). Polimer alami merupakan produk dari organisme hidup yang memiliki beberapa keuntungan seperti biokompatibilitas yang baik, biodegradabilitas, toksisitas yang rendah, dan mudah dimodifikasi (Korkiatithaweechai *et al.*, 2011). Salah satu contoh polimer alami adalah *chitosan* (Lin and Metters, 2006). *Chitosan* atau 4-poli-D-glukosamin merupakan polisakarida terdiri dari kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin. (Rowe, Sheskey and Owen, 2006). *Chitosan* merupakan hasil dari deasetilasi *chitin* dimana sumber utama dari *chitin* adalah limbah kepiting dan udang (Bodek, 2006). Contoh lain dari polimer alami adalah alginat (Lin and Metters, 2006). Alginat atau L-Gulo-D-mannoglikuronan merupakan campuran asam poliuronik yang terdiri dari residu D-mannuronik dan asam L-glukuronat. Alginat dapat diperoleh dari ganggang *Phaeophyceae*. Secara luas alginat memiliki beberapa keuntungan seperti dapat digunakan sebagai pengental dalam berbagai pasta, krim, gel, bahan stabilisasi minyak-air pada emulsi (Rowe, Sheskey and Owen, 2006), eksipien tablet, dan mudah untuk dimodifikasi (Coviello *et al.*, 2007). Sebagai polimer alami, *chitosan* dan alginat ini dapat dikombinasikan dalam hidrogel dimana alginat terlebih dahulu ditautkan silang dengan Ca^{2+} dimana alginat berfungsi untuk meningkatkan sifat *chitosan* dalam hal kontrol penghantaran obat dengan membentuk ikatan silang, yang berperan sebagai pembawa pelepasan obat yang baik (Dai *et al.*, 2007).

Banyak obat dapat diberikan dalam sediaan lepas lambat dengan hidrogel, antara lain obat yang memiliki waktu paruh yang singkat, dosis yang relatif kecil, obat yang memiliki absorpsi dan ekskresi cukup tinggi, serta obat yang absorpsinya tidak merata (Ansel, 1989). Salah satu contohnya adalah obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS) seperti natrium diklofenak. Natrium diklofenak merupakan derivat sederhana dari asam fenilasetat. Natrium diklofenak dapat digunakan untuk menghilangkan nyeri dan peradangan pada berbagai kondisi seperti muskuloskeletal dan gangguan sendi seperti arthritis dan osteoarthritis (Sweetman, 2009). Pada pemberian natrium diklofenak per oral, efek yang tidak diinginkan dapat terjadi seperti pendarahan gastrointestinal dan ulserasi lambung (Katzung, 2002). Obat ini cepat diserap dalam tubuh tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya 30-70% karena adanya metabolisme lintas pertama. Sedangkan waktu paruh obat ini adalah 1-2 jam (Sweetman, 2009). Oleh karena sifat-sifat natrium diklofenak yang tidak terlalu lama berada di dalam tubuh karena cepat terabsorpsi, waktu paruh yang singkat dan cepat tereliminasi, maka dibutuhkan pemberian berulang di dalam tubuh untuk menjaga konsentrasi obat di dalam tubuh. Tetapi pemberian berulang tersebut dapat menyebabkan iritasi lambung dan masalah kepatuhan bagi orang yang sibuk, sehingga dibutuhkan cara pemberian lainnya yaitu dengan menggunakan sediaan lepas lambat (Ansel, 1989).

Pada penelitian sebelumnya tentang pembuatan dan karakterisasi dari gabungan *chitosan-g-poly* (asam akrilat) yang sensitif terhadap pH/*attapulgit/sodium alginate* sebagai penyusun dalam hidrogel untuk pelepasan terkontrol dari sodium diklofenak, dapat diketahui bahwa hidrogel tersebut sensitif terhadap pH. Rasio pelepasan sodium diklofenak dari hidrogel tersebut adalah 3,76% dalam larutan pH 2,1 dan 100% dalam larutan pH 6,8 selama 24 jam. Untuk rasio pelepasan kumulatif,

sodium diklofenak mencapai 100% dalam larutan pH 7,4 dalam waktu 2 jam tetapi akan berkurang dengan meningkatnya kandungan APT sebesar 0-50%. Sehingga untuk pelepasan obat dikontrol pada pH 6,8 (Wang, Zhang and Wang, 2009).

Dalam suatu pengujian sediaan lepas lambat seperti hidrogel dapat menggunakan berbagai macam teknik, salah satunya dengan teknik optimasi. Teknik optimasi ini merupakan teknik yang bertujuan untuk menentukan suatu formula optimum dari kumpulan beberapa formula lainnya. Salah satu cara dalam teknik optimasi ini adalah dengan *factorial design*. Dalam *factorial design* ini menguji setiap faktor yang menyusun suatu formula (Bolton, 2004). Faktor-faktor yang berinteraksi dalam suatu formula ini merupakan kombinasi dari polimer-polimer. Adanya kombinasi dari polimer-polimer ini akan menyebabkan *crosslinking* atau ikatan silang yang berpengaruh dalam pelepasan obat di dalam hidrogel. Ikatan silang yang terjadi dapat bersifat kuat dan ada yang bersifat lemah. Jika ikatan silang ini bersifat kuat, maka pelepasan obat yang terjadi akan sangat lambat, sebaliknya jika ikatan silang ini bersifat lemah, maka pelepasan obat yang terjadi akan sangat cepat.

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan yang ada dalam penelitian ini adalah bagaimanakah pengaruh gabungan polimer alami yaitu *chitosan* dan natrium alginat terhadap disolusi dan mutu fisik dari hidrogel dengan bahan aktif natrium diklofenak. Sedangkan permasalahan yang kedua adalah pada konsentrasi optimum berapakah dari polimer *chitosan* dan natrium alginat yang akan menghasilkan disolusi optimum dari gabungan polimer *chitosan* dan natrium alginat dalam hidrogel dengan bahan aktif natrium diklofenak.

Hipotesis yang ada dalam penelitian ini adalah adanya pengaruh dari gabungan polimer alami yaitu *chitosan* dan natrium alginat terhadap disolusi dan mutu fisik dari hidrogel dengan bahan aktif natrium

diklofenak. Sedangkan hipotesis yang kedua adalah pada setiap konsentrasi optimum dari polimer *chitosan* dan natrium alginat akan menghasilkan disolusi optimum pada gabungan polimer *chitosan* dan natrium alginat dalam hidrogel dengan bahan aktif natrium diklofenak.

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh gabungan polimer alami yaitu *chitosan* dan natrium alginat terhadap disolusi dan mutu fisik dari hidrogel dengan bahan aktif natrium diklofenak. Sedangkan tujuan yang kedua adalah untuk mencari konsentrasi optimum dari polimer *chitosan* dan natrium alginat yang akan menghasilkan disolusi optimum dari gabungan polimer *chitosan* dan natrium alginat dalam hidrogel dengan bahan aktif natrium diklofenak.