

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG MASALAH

Penggunaan obat yang tersedia di pasaran saat ini untuk terapi menjadi pilihan yang utama untuk mengatasi berbagai penyakit. Akan tetapi, tidak jarang frekuensi pemberian obat yang terlalu sering dinilai kurang menguntungkan karena terkait dengan efek samping yang dihasilkan. Sebagai alternatif, dapat dilakukan formulasi obat konvensional dalam bentuk sediaan lepas lambat. Bentuk sediaan oral lepas terkendali atau lepas lambat telah dikembangkan selama tiga decade terakhir karena dapat memberikan keuntungan terapi yang cukup seperti memberikan kemudahan administrasi (mengurangi biaya pengobatan) karena jumlah tablet yang diberikan tidak banyak, meningkatkan kepatuhan pasien dan fleksibilitas dalam formulasi (Singh *et al.*, 2011).

Salah satu contoh obat yang dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat adalah Propranolol HCl. Propranolol HCl adalah salah satu obat untuk mengatasi hipertensi yang bekerja pada reseptor  $\beta$  non selektif yakni dengan menghambat respon stimulant adrenergik. Propranolol HCl absorpsinya baik dalam saluran cerna hampir 90% obat ini terabsorpsi di saluran cerna. Akan tetapi obat ini memiliki kekurangan yakni bioavailabilitasnya rendah dan waktu eliminasi yang pendek yakni hanya sekitar 2-6 jam saja (Abdul, 2013). Waktu eliminasi obat yang pendek menyebabkan frekuensi pemberian obat tersebut sering. Dengan meningkatnya frekuensi pemberian obat, maka efek samping dari obat tersebut pun meningkat. Oleh karena itu, formulasi Propranolol HCl dalam bentuk sediaan tablet biasa dinilai kurang memuaskan karena dapat menimbulkan efek samping yang tidak ringan yaitu bradikardi, gagal jantung, hipotensi, gangguan konduksi, bronkospasme, vasokonstriksi

perifer, gangguan saluran cerna, fatigue, gangguan tidur, ruam kulit namun jarang dan mata kering (BPOM, 2008). Dengan melihat waktu eliminasi yang pendek yang terkait dengan resiko meningkatnya efek samping dan karena sifat Propranolol HCl yang sangat stabil dalam cairan lambung maka Propranolol HCl dapat diformulasikan sebagai sediaan lepas lambat yang bekerja di lambung atau dikenal dengan *Gastroretentive* (Abdul, 2013).

Pengurangan frekuensi pemberian obat dapat diatasi dengan memodifikasi sistem penghantaran obat tersebut dengan tujuan untuk memperpanjang waktu tinggal obat (Dharmesh *et al.*, 2012). *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) sendiri merupakan sebuah pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung, dan menargetkan pelepasan obat pada tempat yang spesifik yakni di saluran cerna bagian atas dengan tujuan untuk memberikan efek lokal maupun sistemik (Garg, 2008). Sistem mukoadhesif merupakan salah satu pendekatan formulasi *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) untuk sistem penghantaran dalam lumen untuk meningkatkan penyerapan obat pada tempat yang spesifik (Dehghan dan Khan, 2009). GRDDS dengan sistem mukoadhesif dapat dikembangkan dengan memanfaatkan sifat sel epitel lambung atau musin yang memiliki daya lekat tinggi (Adibkia *et al.*, 2012). Pada sistem mukoadhesif ini, waktu tinggal obat dan waktu kontak obat di tempat target seperti di lambung diperpanjang dengan adanya perlekatan antara sediaan dengan lapisan mukosa lambung sehingga dapat meningkatkan absorpsi, bioavailabilitas serta efek terapinya (Chowdary dan Rao, 2003). Pada sediaan mukoadhesif, ada dua material yang digunakan dimana salah satu dari material atau bahan tersebut bersifat biologi dan melekat untuk periode waktu yang cukup lama dikarenakan adanya gaya antarmuka (Gurny, Jungiher, 1990; Mortazavi, 2002).

Dalam penelitian ini digunakan dua bahan matriks berbeda yaitu HPMC dan etil selulosa. HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol sehingga dapat mencegah terjadinya hidrasi yang berlebihan (over hydration) dan pembentukan mucilago yang licin yang dapat membuat granul mudah terlepas dari mukosa (Majithiya *et al.*, 2008). Selain itu HPMC juga memiliki toksisitas yang rendah dan daya mukoadhesifnya yang besar (Dharmesh *et al.*, 2012). Sedangkan etil selulosa atau *ethocel* merupakan matrik hidrofob atau tidak larut air yang dapat memperlambat pelepasan obat dan dapat berfungsi sebagai bahan pengikat tablet sehingga dihasilkan tablet dengan kekerasan tinggi dan tidak mudah hancur (Wibowo *et al.*, 2011). Kombinasi keduanya diharapkan dapat menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan, memiliki daya lekat yang tinggi dan tidak mudah pecah atau hancur di saluran cerna.

Berkaitan dengan hal tersebut, pengaruh kombinasi keduanya terhadap sifat mukoadhesif tablet Propranolol HCl perlu dikaji secara mendalam. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan matriks yaitu HPMC dan etil selulosa tersebut terhadap sifat mukoadhesif tablet dapat digunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). Metode ini bertujuan untuk menentukan formula optimum dari campuran bahan, di mana dalam desainnya jumlah total bagian komposisi campuran dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian (Bolton, 1997). *Simplex Lattice Design* merupakan suatu cara untuk memprediksi profil respon yang dipengaruhi oleh komposisi campuran bahan sebagai faktornya. Berdasarkan profil yang dihasilkan tersebut dapat digunakan untuk memprediksi perbandingan komposisi campuran tersebut yang memberikan respon optimum (Sugihartini, 2011). Dengan dilakukannya penelitian ini, diharapkan dapat diperoleh formula tablet mukoadhesif yang optimum menggunakan bahan matriks HPMC dan etil selulosa dengan perbandingan tertentu.

## **B. PERUMUSAN MASALAH**

1. Bagaimanakah pengaruh HPMC dan etil selulosa sebagai bahan matriks yang digunakan terhadap sifat tablet mukoadhesif Propranolol HCl terhadap mukosa?
2. Berapakah perbandingan HPMC dan etil selulosa yang dapat menghasilkan tablet mukoadhesif Propranolol HCl yang optimum?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

1. Untuk menentukan pengaruh HPMC dan etil selulosa terhadap sifat tablet mukoadhesif Propranolol HCl.
2. Untuk mendapatkan perbandingan HPMC dan etil selulosa yang memberikan sifat mukoadhesif paling baik.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

Dapat menghasilkan bentuk sediaan lepas lambat sebagai bentuk modifikasi dalam formulasi dengan sistem mukoadhesif Propranolol HCl dengan perbandingan HPMC dan etil selulosa yang telah ditentukan. Tablet mukoadhesif Propranolol HCl diharapkan dapat dikembangkan dan dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan selain menggunakan obat konvensional yang dinilai memiliki banyak efek samping serta dapat meningkatkan onset dan aksi obat. Selain itu, diharapkan dengan pengembangan tablet mukoadhesif Propranolol HCl dapat mengurangi resiko efek samping bagi pasien dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat.