

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

Saat ini banyak sekali penyakit yang muncul di sekitar lingkungan kita terutama pada orang-orang yang kurang menjaga pola makan mereka, salah satu contohnya penyakit kencing manis atau diabetes mellitus. Penyakit ini merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan dan akan terus mengkonsumsi obat-obatan diabetes seumur hidupnya untuk menjaga kadar gula darah agar tidak meningkat.

*Diabetes Mellitus* (DM) merupakan gangguan metabolik kronik, yang ditandai oleh hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang mengakibatkan terjadinya komplikasi kronik (Triplitt *et al.*, 2008). Penyebabnya antara lain karena kegagalan fungsi pankreas untuk mensekresi insulin atau disebabkan oleh adanya peningkatan aktivitas hormon glukagon (Katzung, 2007). Gejala *umum diabetes mellitus* yang sering muncul antara lain: badan menjadi lemas, penurunan berat badan dan gangguan penglihatan.

Diabetes mellitus tipe 2 biasa disebut dengan NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*). Tipe NIDDM banyak diderita pada usia di atas 40 tahun yang memiliki gejala seperti obesitas pada usia lanjut, poliuria dan polidipsia yang timbul perlahan-lahan. Salah satu contoh obat untuk diabetes mellitus tipe 2 ini adalah metformin hidroklorida.

Metformin hidroklorida merupakan salah satu obat digunakan sebagai antidiabetes, terutama digunakan untuk DM tipe II yang memiliki bioavailabilitas 50-60% jika diberikan secara oral. Waktu paro untuk metformin hidroklorida sekitar 1,5-1,6 jam dan penyerapan yang paling

baik berada di atas usus kecil (Kshirsagar *et al.*, 2009). Dosis yang bisa digunakan sebagai obat antidiabetes 500 sampai 1000 mg tiga kali sehari. Sediaan metformin hidroklorida yang paling banyak digunakan oleh pasien adalah sediaan oral dalam bentuk tablet.

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Anonim, 1995). Keuntungan menggunakan sediaan tablet adalah volume sediaan tablet cukup kecil sehingga memudahkan pengemasan, penyimpanan, dan pengangkutan. Tablet mengandung dosis zat aktif yang tepat; bentuk padat yang relatif lebih stabil secara fisika dan kimia; dapat mengandung zat aktif dalam jumlah besar dengan volume kecil dan rasa tidak enak dari zat aktif akan berkurang karena tablet langsung ditelan sehingga tidak berkontak lama dengan selaput lendir yang ada di mulut. Selain itu sediaan tablet dapat diproduksi secara besar-besaran, sederhana dan cepat karena itu harga manufakturnya lebih rendah jika dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya (Siregar, 1992).

Menurut Kshirsagar, *et al.* (2009) bioavailabilitas metformin hidroklorida dapat ditingkatkan yaitu dengan sistem penghantaran obat secara lepas lambat, salah satunya yaitu dengan *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) yang dirancang untuk tetap tinggal dilambung. Penghantaran secara GRDDS telah banyak dikembangkan seperti: *biomucoadhesive*, *swelling* dan *floating*. Sistem *floating* adalah sistem penghantaran di mana tablet akan mengapung di cairan lambung dalam waktu yang cukup lama. Sistem kerjanya yaitu dengan sistem densitas yang kecil sehingga dapat mengapung di cairan lambung untuk jangka waktu yang lebih lama (waktu absorpsinya bisa lebih lama). Kegunaan sistem *floating* pada tablet metformin hidroklorida dapat meningkatkan bioavailabilitasnya dengan cara mengapung dalam waktu tertentu di cairan lambung sehingga tersedia cukup waktu yang diperlukan untuk melepaskan bahan aktifnya secara sempurna yang kemudian akan

diabsorpsi pada usus bagian atas, yang merupakan tempat absorpsi terbaik bagi metformin hidroklorida. Tergantung dari mekanisme mengapungnya, *floating* dibagi menjadi dua yaitu sistem eferfesen dan non-eferfesen. Sistem eferfesen merupakan tablet yang berbuih dengan cara kompresi granul yang mengandung garam atau bahan-bahan lain seperti natrium bikarbonat dan asam sitrat yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air (Ansel H.C *et al.*, 1989). Sistem eferfesen ini merupakan komponen yang penting dalam sistem *floating* karena dengan adanya komponen eferfesen, tablet *floating* akan semakin cepat mengapung sehingga saat tablet tersebut masuk ke dalam cairan lambung maka tablet *floating* akan segera mengapung di atas cairan lambung.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Parasakthi, *et al.* (2012) mengenai tablet *floating* metformin hidroklorida dengan menggunakan HPMC K4M dan bahan eferfesen merupakan komponen yang paling dominan dalam mengontrol laju pelepasan dari tablet *floating* metformin hidroklorida. Formula yang paling baik dari penelitian yang telah dilakukan oleh Parasakthi yaitu formula 3 yang berisi 60 mg HPMC K4M dan 50 mg sodium bikarbonat dengan total berat tablet 500 mg (metformin hidroklorida 250 mg) karena formula 3 dapat melepaskan secara perlahan bahan aktifnya hingga 8 jam dengan persen pelepasan obat yang paling besar dibandingkan formula lain yaitu 77,31%.

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi formula *floating* metformin hidroklorida dengan metode *factorial design*. Ada 2 faktor yang digunakan yaitu konsentrasi HPMC K4M sebagai polimer dan konsentrasi total komponen eferfesen (natrium bikarbonat dan asam sitrat). Formulasi tablet *floating* metformin akan dibuat 4 formula yang terdiri dari faktor konsentrasi HPMC K4M, pada tingkat rendah digunakan adalah 15% dan tingkat tingginya 20%, sedangkan untuk faktor konsentrasi total komponen eferfesen, pada tingkat rendah

digunakan 5% dan tingkat tinggi digunakan 10%. *Factorial design* digunakan untuk mengetahui pengaruh dari penggunaan HPMC K4M sebagai polimer dan konsentrasi total komponen eferfesen (natrium bikarbonat dan asam sitrat). Dengan metode ini akan didapatkan area optimum untuk menentukan konsentrasi pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan.

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan, maka permasalahan ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC K4M dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat, dan *floating lag time* serta *floating time*. Selain itu bagaimana rancangan komposisi formula optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Berdasarkan permasalahan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC K4M dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat, dan *floating lag time* serta *floating time*. Selain itu untuk memperoleh rancangan komposisi formula optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Hipotesis dari penelitian ini adalah konsentrasi HPMC K4M dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat serta interaksinya berpengaruh terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan metformin hidroklorida dari tablet lepas lambat, dan *floating lag time* serta *floating time*. Selain itu didapatkan rancangan komposisi formula

optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

Secara umum manfaat dari penelitian ini adalah mengembangkan formula sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* yang dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, dan efek farmakologi obat tercapai.