

BAB 1

PENDAHULUAN

Pada saat ini, semakin banyak manusia yang terkena penyakit reumatik, baik orang dewasa maupun anak muda. Upaya manusia untuk mengatasi hal tersebut dengan cara farmakoterapi, fisioterapi dan atau pembedahan. Upaya farmakoterapi adalah salah satu upaya yang paling banyak ditempuh yaitu dengan mengkonsumsi obat-obatan yang dapat mengurangi rasa sakit. Obat-obatan tersebut dapat dibagi menjadi 2 golongan yaitu anti-inflamasi non steroidal (AINS) dan anti-inflamasi steroidal (AIS). Golongan AIS memiliki efek samping yang berat seperti *Cushing's syndrome*, *amenorrhoea*, *hyperhidrosis*, dan lain-lain, sehingga jarang digunakan. Ibuprofen termasuk dalam obat golongan AINS, yang memiliki efek samping paling ringan diantara obat golongan AINS lainnya.

Ibuprofen adalah golongan obat anti-inflamasi non steroidal derivat asam propionat. Ibuprofen mempunyai aksi farmakologik sebagai anti-inflamasi, antipiretik, dan analgesik. Mekanisme kerja dari ibuprofen adalah penghambatan biosintesis dan pengeluaran prostaglandin (Foye, 1989). Absorpsi ibuprofen berlangsung cepat, kadar maksimumnya dalam plasma dicapai setelah satu sampai dua jam, dimetabolisme di hati dan disekresi melalui urin (Wilmana, 1995). Selain itu, ibuprofen menimbulkan efek samping pada saluran cerna yang meliputi mual, muntah, diare, konstipasi, dan iritasi lambung (Anonim, 1997) . Dosis ibuprofen untuk pengobatan reumatik adalah 0,4 – 1,8 g/ hari (Reynolds, 1982). Karena waktu paruh dari ibuprofen yang singkat yaitu sekitar dua jam sehingga obat cepat dieliminasi dari tubuh, kadar obat dalam darah sukar untuk dipertahankan, kecuali dengan pemberian obat yang sesering mungkin. Hal ini akan sering

menyebabkan timbulnya faktor lupa minum obat yang akhirnya dapat menyebabkan kegagalan dalam efektivitas pengobatan. Permasalahan ini dapat diatasi dengan cara membuat ibuprofen menjadi bentuk sediaan tablet lepas lambat.

Tablet lepas lambat adalah tablet yang dirancang dengan waktu dan kecepatan pelepasan zat aktif yang dimodifikasi, agar satu unit dosis tunggal dapat melepaskan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, namun mampu terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara efek terapeutik selama periode waktu tertentu, umumnya 8-12 jam. Pada umumnya, obat yang sesuai untuk dibuat bentuk lepas lambatnya adalah obat yang memiliki waktu paruh singkat, interval waktu pemberian dosis relatif singkat, dan dosisnya relatif kecil (Ansel, 1989; Collet & Moreton, 2002). Tablet lepas lambat memiliki beberapa keuntungan yaitu penggunaan obat yang harusnya berulang kali menjadi satu sampai dua kali dalam sehari.

Sediaan lepas lambat dapat dibuat dengan sistem matriks (sistem matriks hidrofilik, *insoluble erodible matrice*, dan *insoluble inert matrices*), resin penukar ion, pompa osmotik, dan sistem reservoir. Tablet lepas lambat yang digunakan dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks dengan menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost* matriks, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, dan memungkinkan untuk diperoleh perbedaan tipe profil pelepasan orde nol, orde satu, atau bimodal sesuai yang diinginkan (Collet & Moreton, 2002).

Sistem matriks yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi antara *guar gum* dan *carrageenan*. *Guar gum* merupakan golongan

galactomannan non ionik yang berasal dari ekstrak biji *leguminous shrub cyamopsis tetragonoloba*. *Guar gum* terhidrolisis pada $\text{pH} \leq 3$, dan tahan pemanasan sampai 80 – 95 °C. *Carrageenan* merupakan golongan polisakarida anionik yang larut dalam air, diperoleh dari hasil ekstraksi tumbuhan familia *Rhodophyceae*, yang disebut juga alga merah (Therkelsen, 1993). Alasan pemilihan kombinasi dari kedua matriks ini adalah karena kedua matriks ini mampu membentuk *crosslinking* sehingga terbentuk gel yang kuat sehingga dapat menghambat pelepasan zat aktif bila terkena air. Viskositas gel yang dihasilkan oleh kombinasi keduanya lebih kental daripada bila kedua matriks ini digunakan sendiri-sendiri. Selain itu, kedua matriks ini berasal dari alam sehingga aman untuk dikonsumsi (Maier *et al.*, 1993).

Widiawati (1998) mempelajari pengaruh pengikat PVP K-30 pada konsentrasi 2,5% (F1), 5% (F2), dan 7,5% (F3) terhadap mutu fisik tablet parasetamol 450 mg. Peningkatan konsentrasi PVP K-30 menyebabkan kekerasan tablet meningkat (F1 = 5,58 kgf; F2 = 7,91 kgf; dan F3 = 8,88 kgf) sehingga mengurangi kerapuhan tablet (F1 = 1,22%; F2 = 0,71%; dan F3 = 0,52%) dan memperlama waktu hancur (F1 = 3,33 menit; F2 = 7,33 menit; dan F3 = 11,33 menit). Formula terbaik adalah formula dengan konsentrasi PVP K-30 sebesar 5%.

Penelitian yang dilakukan oleh Alodia (2006) mengenai profil pelepasan *in vitro* teofilin dalam bentuk tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi *carrageenan* dan kalsium sulfat, yang diperoleh menunjukkan bahwa formula A atau kontrol (hanya mengandung matriks *carrageenan* saja tanpa kombinasi dengan kalsium sulfat) membentuk *viscous gel* yang kurang mampu memperlambat pelepasan obat, sehingga pelepasan obatnya yang paling tinggi (81,60%) dibandingkan dengan formula yang lain. Pada formula B, C, dan D yang berturut-turut

memiliki perbandingan *carrageenan*-kalsium sulfat 1:0,5; 1:1; dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi *carrageenan* konstan, diperoleh hasil sebagai berikut : persen obat terlepas pada formula B (70,19%), C (64,93%) dan D (72,19%). Dapat disimpulkan bahwa formula terbaik adalah formula C karena pelepasan obatnya paling kecil dibandingkan formula lainnya.

Al-Saidan *et al.* (2005) melakukan penelitian tentang *guar gum* yang digunakan sebagai matriks untuk tablet lepas lambat *diltiazem hydrochloride* dengan konsentrasi 30%, 40%, dan 50% (b/b), pada ketiga konsentrasi tersebut menunjukkan suatu pelepasan yang diperlambat. Uji disolusi dengan konsentrasi 30% (b/b) menunjukkan tablet mengembang sempurna dalam waktu 8 jam dan terdisintegrasi sempurna 12 jam. Pada konsentrasi 40% dan 50% (b/b) tablet mengembang sempurna dalam waktu 12 jam, dengan jumlah obat yang terdisolusi berturut-turut $81,2\% \pm 1,4\%$ dan $79,6\% \pm 1,4\%$, sedangkan dalam waktu 24 jam jumlah obat yang terdisolusi berturut-turut mencapai $88,0\% \pm 1,2\%$ dan $88,8\% \pm 1,9\%$.

Hadisoewignyo (2005) melakukan penelitian tentang pelepasan *in vitro* dari tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan matriks *xanthan gum-locust bean gum* dengan konsentrasi *xanthan gum* dibuat konstan 2% dan konsentrasi *locust bean gum* dibuat bervariasi yaitu 1%; 2%; dan 3%. Dari hasil percobaan, didapatkan nilai persen DE_{360} untuk formula yang dikontrol kekerasan tabletnya sekitar 17-18 kgf secara berturut-turut adalah 8,08%; 4,51%; dan 11,98%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Venkataraju *et al.*(2007) terhadap tablet lepas lambat propanolol HCl dengan matriks *xanthan gum*, *locust bean gum*, dan *xanthan gum-locust bean gum*. Konsentrasi matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* tunggal yang digunakan 20%, 30%, 40%, dan 50%. Untuk campuran *xanthan gum-locust bean gum* jumlah yang digunakan adalah 10%-10%, 15%-15%, 20%-20%, dan 25%-25%. Hasil yang didapatkan adalah campuran *xanthan gum-*

locust bean gum mampu menahan pelepasan obat lebih lama daripada bila matriks tersebut sendirian.

Dalam penelitian ini akan dilakukan optimasi proporsi campuran *guar gum* – *carrageenan* sebagai matriks tablet lepas lambat ibuprofen dan PVP K-30 sebagai pengikat dengan menggunakan metode *factorial design*. Faktor yang digunakan adalah faktor kombinasi dari *guar gum* – *carrageenan* dan konsentrasi dari PVP K-30 sehingga akan didapatkan 4 formula. Dosis ibuprofen dari setiap tablet adalah 400 mg. Untuk faktor konsentrasi dari *guar gum* – *carrageenan*, tingkat rendah yang digunakan 20% dan tingkat tingginya 30% dengan perbandingan jumlah *guar gum* : *carrageenan* adalah 1:1. Untuk faktor konsentrasi PVP K-30, tingkat rendahnya 3% dan tingkat tingginya 5%. Alasan pemilihan konsentrasi ini adalah berdasarkan hasil penelitian, ditemukan bahwa kombinasi *locust bean gum*- *xanthan gum* yang membentuk gel paling kuat adalah dengan perbandingan 1:1 (Maier *et al.*, 1993). *Guar gum* juga termasuk golongan *galactomannan* non ionik seperti *locust bean gum*. *Carrageenan* juga termasuk dalam golongan polisakarida anionik seperti *xanthan gum*. Jadi peneliti berasumsi bahwa perbandingan untuk *locust bean gum*- *xanthan gum* dapat dipakai untuk kombinasi *guar gum* – *carrageenan*. Konsentrasi PVP K-30 yang digunakan mempengaruhi kekerasan tablet. Tablet dengan kekerasan yang tinggi memiliki profil pelepasan obat yang lebih rendah dibandingkan dengan tablet dengan kekerasan yang tidak terlalu tinggi. Dari formula yang ada dilakukan uji fisik tablet (kekerasan tablet dan kerapuhan tablet) dan uji pelepasan ibuprofen dari tablet secara *in vitro*. Profil disolusi dari masing-masing formula tablet dianalisis dengan membandingkan nilai *dissolution efficiency* (DE) dan konstanta laju disolusi (Bolton, 1990).

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi *guar gum* – *carrageenan* dan PVP K-30 serta

interaksinya terhadap jumlah ibuprofen yang terlarut dari tablet lepas lambat. Selain itu bagaimana rancangan formula optimum kombinasi *guar gum* – *carrageenan* dan PVP K-30 yang menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi *guar gum* – *carrageenan* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap jumlah ibuprofen yang terlarut dari tablet lepas lambat. Selain itu untuk memperoleh rancangan formula optimum kombinasi *guar gum* – *carrageenan* dan PVP K-30 yang menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh dari konsentrasi matriks *guar gum* – *carrageenan* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap jumlah ibuprofen yang terlarut dari tablet lepas lambat. Selain itu diperoleh rancangan formula optimum kombinasi *guar gum* – *carrageenan* dan PVP K-30 yang menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya tablet lepas lambat. Selain itu untuk membantu pasien mendapatkan pengobatan yang lebih baik sehingga efektivitas pengobatan dapat tercapai.

