

# BAB 1

## PENDAHULUAN

Di era globalisasi saat ini, rasa sakit atau nyeri sendi sering menjadi penyebab salah satu gangguan aktivitas sehari-hari seseorang. Hal ini mengundang penderita untuk segera mengatasinya baik dengan upaya 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. Dalam upaya pengobatan tersebut, seringkali terjadi kegagalan pengobatan yang disebabkan oleh kelalaian pasien dalam mengkonsumsi obat karena frekuensi pemakaian obat yang berulang kali dalam jangka waktu yang pendek. Untuk mengatasi hal ini maka dikembangkan bentuk sediaan dengan ketersediaan hayati obat dalam darah yang diperpanjang dengan mempertahankan kadar obat dalam darah sehingga masa kerja obat menjadi lebih panjang. Sediaan ini dikenal dengan bentuk sediaan lepas lambat (Ansel, 1989).

Yang dimaksud dengan 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; Collett & Moreton, 2002).

Ditinjau dari fungsinya ada dua jenis golongan obat yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi yaitu obat golongan antiinflamasi steroid

(AIS) dan golongan antiinflamasi non steroidal (AINS). Contoh obat golongan AINS adalah ibuprofen, piroksikam, dan natrium diklofenak. Obat golongan ini mempunyai efek samping mengiritasi saluran cerna, tetapi efek samping ibuprofen lebih ringan bila dibandingkan dengan obat lainnya sehingga ibuprofen sering dipakai dalam sediaan antiinflamasi.

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroidal (AINS) derivat asam propionat yang mempunyai aksi farmakologik sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik. Mekanisme kerjanya adalah menghambat biosintesis dan pengeluaran prostaglandin (Foye, 1989). Dosis ibuprofen untuk pengobatan reumatik adalah 0,4 – 1,8 g/ hari (Reynolds, 1982). Absorpsi ibuprofen berlangsung cepat, kadar maksimum dalam plasma dapat tercapai 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 pada lambung (Anonim, 1979).

Waktu paruh ibuprofen yang singkat yaitu sekitar dua jam menunjukkan bahwa ibuprofen cepat dieliminasi dari tubuh, kadarnya dalam darah sukar untuk dipertahankan kecuali dengan pemberian obat yang sesering mungkin. Hal ini menjadi pemicu terjadinya kelalaian pada penggunaan obat. Permasalahan ini dapat diatasi dengan cara membuat ibuprofen menjadi bentuk sediaan tablet lepas lambat karena keuntungan yang diberikan oleh bentuk tablet lepas adalah kemampuan untuk melepaskan sejumlah obat secara terus-menerus sehingga pasien hanya perlu mengkonsumsi satu tablet 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. Pada penelitian ini, tablet lepas lambat dibuat dengan sistem matriks dengan menggunakan

matriks hidrofilik. Keuntungan sistem matriks hidrofilik ini adalah konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan yang murah dan aman, dapat digunakan pada 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 (Collett & Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks kombinasi dari *HPMC K4M* – *carrageenan*. *HPMC K4M* dan *Carrageenan* dengan perbandingan 1:1 dan 4:1. *Carrageenan-HPMC K4M* mempunyai sifat sebagai gelling agent sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat. *Carrageenan* merupakan golongan polisakarida yang larut dalam air, diperoleh dari hasil ekstraksi tumbuhan familia *Rhodophyceae*, *Carrageenan* tersedia dalam bentuk natrium, kalium, magnesium, kation kalsium dan bentuk campuran (Therkelsen, 1993).

Penelitian yang dilakukan oleh Alodia (2006) mengenai profil pelepasan *in vitro* teofilin dalam bentuk tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi *carrageenan* dan  $\text{CaSO}_4$ , menunjukkan bahwa formula A atau kontrol (hanya mengandung matriks *carrageenan* tanpa kombinasi dengan  $\text{CaSO}_4$ ) 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* –  $\text{CaSO}_4$  1:0,5; 1:1; dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi *carrageenan* konstan, diperoleh hasil persen obat terlepas adalah 70,19%, 64,93% dan 72,19% berturut-turut untuk formula B, C dan D.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Neelima Ashok Kottan dkk (2009) menggunakan *HPMC K4M* sebagai matriks tablet lepas lambat cephalexin dikombinasikan dengan *xanthan gum* atau *guar gum* dan

*carrageenan* yang membentuk gel pada media cair. Kombinasi yang digunakan yaitu 1:1 dan 4:1. Optimasi formula dengan factorial design  $2^3$  menyatakan bahwa natrium bikarbonat dan asam tartrat memiliki efek yang dominan terhadap *floating lag time* yang akan meningkat dengan meningkatnya ratio antara HPMC K4M dengan *Carrageenan*. *Floating lag time* pada formula yang menggunakan *Carrageenan* (5,12 menit) lebih pendek dari pada formula yang menggunakan *guar gum* (55 menit). Pada kombinasi HPMC K4M-Caregeenan 1:1 lebih baik dari pada 4:1, hal ini ditunjukkan dengan *floating lag time* lebih lama pada perbandingan 1:1, serta persen obat yang dilepas lebih sedikit.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu konsentrasi kombinasi HPMC K4M – *carrageenan* dan macam pengisi digunakan laktosa dan avicel. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan empat formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor perbandingan konsentrasi kombinasi HPMC K4M – *Carrageenan*, tingkat rendah yang digunakan 1:1 dan tingkat tingginya 4:1. Untuk faktor macam pengisi digunakan laktosa dan Avicel PH101. Kedua faktor ini dipilih karena kedua faktor ini berpengaruh terhadap pelepasan obat dari tablet lepas lambat.

Pada tiap formula dilakukan uji sifat fisik tablet yang meliputi uji kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan uji pelepasan ibuprofen secara *in vitro*. Profil disolusi dari masing-masing formula tablet dianalisis dengan membandingkan satu sama lainnya dari harga *dissolution efficiency* (DE) dan konstanta laju disolusi.

Rumusan permasalahan penelitian adalah bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi kombinasi HPMC K4M-*carrageenan* sebagai matriks tablet lepas lambat ibuprofen, dan pengaruh macam pengisi serta

interaksinya terhadap sifat fisik profil pelepasan ibuprofen dengan bentuk tablet lepas lambat, serta bagaimana rancangan formula optimum kombinasi *HPMC K4M-carrageenan* yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Tujuan penelitian ini yang pertama adalah untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi kombinasi *HPMCK4M : carrageenan* terhadap profil pelepasan ibuprofen dan pengaruh macam pengisi terhadap profil pelepasan ibuprofen dalam bentuk tablet sediaan lepas lambat. Serta untuk memperoleh rancangan komposisi formula optimum tablet lambat ibuprofen dengan kombinasi ratio polimer *HPMC K4M-carrageenan* dan macam pengisi yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Adapun hipotesa dari penelitian ini adalah ada pengaruh perbandingan konsentrasi kombinasi *HPMC K4M-carrageenan* sebagai matriks, dan macam pengisi serta interaksinya akan berpengaruh terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan ibuprofen dengan bentuk tablet lepas lambat. Pada perbandingan tertentu ratio polimer *HPMC K4M-carrageenan* dan pengisi tertentu akan menghasilkan formula tablet lepas lambat ibuprofen yang optimum dengan sifat-sifat seperti yang diharapkan.

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

Oleh sebab itu penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya tablet lepas lambat dan

untuk membantu pasien memperoleh pengobatan yang lebih baik sehingga efektivitas pengobatan dapat tercapai.

