

BAB I

PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dibahas mengenai latar belakang dan tujuan penelitian.

1.1. Latar Belakang Masalah

Dengan perkembangan dunia dewasa ini, industri farmasi mengalami kemajuan yang pesat. Hal ini terbukti dengan dikembangkannya berbagai bentuk sediaan obat. Salah satu bentuk sediaan yang banyak dikenal masyarakat adalah tablet. Tablet lebih banyak diproduksi daripada sediaan lain karena mempunyai keunggulan antara lain: ekonomis dalam pembuatan, mudah dikemas, stabil dalam penyimpanan, merupakan satuan takaran obat yang cukup teliti, dan stabilitas fisika, kimia dan mikrobiologinya lebih terjamin, serta profil pelepasannya dapat dimodifikasi (Ansel, 1989).

Dewasa ini dikembangkan berbagai bentuk sediaan farmasi yang mampu mengontrol kecepatan dan waktu pelepasan zat aktif. Sediaan tablet lepas lambat disukai karena konsentrasi obat dapat dipertahankan dalam rentang terapeutik selama periode tertentu, umumnya 8-12 jam. Hal ini dapat mengurangi efek samping yang diakibatkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma. Selain itu efek terapeutik dapat dipertahankan dalam jangka panjang frekuensi pemberian obat dalam sehari dapat dikurangi. Hal ini dapat meningkatkan kepatuhan penderita dalam meminum obat dibandingkan sediaan tablet lepas segera (Siregar, 1992).

Secara umum bahan obat yang dapat diformulasi dalam sediaan lepas lambat adalah obat yang memiliki waktu paruh singkat, diberikan dalam dosis relatif kecil, dan interval waktu pemberian dosis relatif singkat (Ansel, 1989).

Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang mempunyai waktu paruh singkat (± 2 jam). Ketoprofen yang ada di pasaran ditemukan dengan nama dagang, antara lain: *Orudis*[®] 200mg tablet dalam SR tetapi sediaan ini adanya di luar negeri, tetapi ada sediaan di Indonesia yaitu *Kaltrofen*[®] SR 200 mg. Ketoprofen mempunyai waktu paruh eliminasinya adalah 1,1-4 jam ($k_e = 0,231/\text{jam}$). Rentang kadar terapeutiknya yaitu 0,4-6 $\mu\text{g/ml}$. Volume distribusi adalah sekitar 0,1 L/kgBB (AHFS Drug Information, 2002). Karena dosis ketoprofen tidak terlalu besar sehingga dapat dibuat sediaan ketoprofen untuk jangka waktu 24 jam (1440 menit), maka harus mengandung ketoprofen untuk dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) sebanyak 161,75 mg, dan dosis terapeutik awal (*initial dose*) sebanyak 26,5 mg, sehingga dosis ketoprofen yang diperlukan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat dengan jangka panjang waktu 24 jam (untuk pemakaian 1 kali sehari) adalah 191,18 mg (∞ 200 mg), berarti dosisnya 200 mg.

Ketoprofen memiliki efek samping reaksi hipersensitivitas yang relatif lebih ringan dibandingkan obat-obat AINS lainnya. Ketoprofen mempunyai sifat anti-inflamasi sedang, dapat digunakan sebagai pengganti ibuprofen dan asam asetil salisilat (aspirin) karena mempunyai dosis lebih kecil (50 mg tiga kali sehari & 100 mg dua kali sehari, 200 mg satu kali sehari) serta menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang sama dengan ibuprofen dan aktivitas analgesik yang sama dengan aspirin. Waktu paruh ketoprofen relative pendek, $\log p$ nya 1, dan interval pemberiannya relative singkat serta dosisnya tidak terlalu besar sehingga perlu diformulasi dalam bentuk sediaan tablet lepas lambat.

Sediaan tablet lepas lambat dapat dibuat dengan beberapa cara, antara lain dengan menggunakan matriks inert yang tidak larut, matriks

dapat terkikis yang tidak larut, dan matriks hidrofilik. Dalam penelitian ini digunakan sistem matriks hidrofilik. Matriks ini memiliki beberapa keuntungan, yaitu konsep pembuatannya sederhana, harganya relatif murah, aman digunakan, mudah diproduksi, dapat terkikis sehingga dapat menghindari terjadinya *ghost matrix*, dan menghasilkan profil pelepasan obat sesuai dengan yang diinginkan (Collett & Moreton, 2002).

Pada matriks hidrofilik ada dua mekanisme pelepasan obat, yaitu pelepasan difusi dan pelepasan relaksasi. Difusi bukan satu-satunya cara pelepasan obat dari matriks tetapi erosi matriks yang mengikuti relaksasi masing-masing komponen pada pelepasan total terutama tergantung pada sifat bahan obatnya. Sebagai contoh, pelepasan obat sukar larut dalam air dari matriks hidrofilik melibatkan adsorpsi dari air dan desorpsi obat melalui pengembangan matriks yang merupakan mekanisme pengontrolan difusi. Penetrasi air ke dalam polimer menyebabkan pengembangan polimer, dan pada saat yang bersamaan, obat yang larut akan berdifusi melalui polimer yang mengembang menuju media luar (Park *et al.*, 1993; Lowman & Peppas, 1999; Colombo *et al.*, 2000).

Guar gum merupakan polisakarida non-ionik, dan tahan pemanasan sampai 80-95⁰C. *Guar gum* banyak digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas lambat, karena mudah mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, murah, mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet. *Guar gum* dapat digunakan sebagai matriks untuk obat yang larut air serta tidak larut air, dan tidak toksik (tidak ada ketetapan *acceptable daily intake*) sehingga tidak memiliki batas penggunaan maksimum ditinjau dari segi toksikologi. *Guar gum* mempunyai berat molekul 220.000. Selain itu, *guar gum* tidak mudah berikatan dengan protein atau polisakarida lain. Gom ini dapat membentuk gel pada

konsentrasi 2-3%, dengan viskositas 4-8 kali lebih kental daripada *starch*, sehingga dapat berfungsi sebagai matriks yang dapat menghambat pelepasan obat (Maier *et al.*, 1993).

Kekentalan gel yang terbentuk dipengaruhi oleh konsentrasi gom. Semakin besar konsentrasi gom yang digunakan, semakin tinggi kekentalan gel yang terbentuk. Obat yang tercampur dengan gel harus dapat berdifusi melewati massa gel agar obat lepas dari sediaan. Semakin kental gel yang terbentuk, maka obat akan semakin sulit untuk berdifusi melewati massa gel. Hal ini telah digambarkan dengan hukum Stokes-Einstein tentang difusi. Hukum ini menyatakan bahwa konstanta difusi suatu molekul berbanding terbalik dengan viskositas media yang dilewati. Dengan demikian, obat yang dicampur dan dikempa bersama-sama dengan *gum* dapat membentuk gel dalam lingkungan berair dan obat ini akan dilepaskan secara terkontrol sesuai dengan kecepatan difusi obat dalam gel. Selanjutnya obat yang lepas akan dapat terlarut dan diabsorpsi ke dalam darah dengan kecepatan absorpsi yang dikontrol oleh kecepatan pelepasan obat dari matriks. Hal ini akan menyebabkan konsentrasi obat dalam darah menjadi relatif konstan dan fluktuasi konsentrasi obat yang besar dapat dihindari (Ashton *et al.*, 1988).

Pada penelitian yang dilakukan (Dewi, 2006), ketoprofen digunakan dalam tablet lepas lambat dengan matriks hidrofilik, yaitu *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) pada konsentrasi FB 20%, FC 30%, dan FD 40% (^b/_b). Harga efisiensi disolusi ketoprofen yang diperoleh berturut-turut adalah 28,38%, 23,01%, dan 20,34%. Harga % obat yang terlepas pada menit ke-360 berturut-turut 51,08%, 42,92%, & 38,62%. $K_{\text{dissolusi}} = 0,1444$ ($K_{\text{dissolusi}}$ teoritis 0,1123) dari formula yang ter pilih adalah B pada konsentrasi HPMC 20%

Pada penelitian yang dilakukan (Cahyono, 2007), *guar gum* digunakan sebagai matriks tablet lepas lambat teofilindengan aturan pakai dua kali sehari, yaitu pada konsentrasi FB 10%, FC 20%, dan FD 30% ($\frac{b}{b}$).% obat terlepas berturut-turut adalah 54,23%, 42,61% dan 22,68%. $K_{dissolusi}$ FB 0,400 ($K_{dissolusi}$ teoritis 0,1896) dari formula yang terpilih adalah B pada konsentrasi *guar gum* 10%..

Pada penelitian oleh Saleh(2005), *guar gum* digunakan sebagai matriks tablet lepas lambat diltiazem hydrochloridedengan aturan pakai satu kali sehari yaitu pada konsentrasi FA 30%, FB 40% dan FC 50% .dengan % obat terlepas berturut-turut adalah 78%, 70%, 65% Formula yang terpilih adalah Formula C dengan konsentrasi *guar gum* 50% karena dapat menghambat pelepasan obat dengan baik.

Teofilin dengan matriks *guar gum* 10% yang memberikan pelepasan obat yang bagus tetapi teofilin mempunyai log p 0,4 apabila dibandingkan dengan ketoprofen yang mempunyai log p 1 maka permeabilitasnya lebih bagus ketoprofen, sedangkan diltiazem hidroklorida menggunakan matriks *guar gum* dengan konsentrasi 50% yang memberikan pelepasan obat yang bagus. Diltiazem hidroklorida mempunyai kelarutan lebih mudah larut dibandingkan ketoprofen yang tidak larut. Maka pada percobaan ini digunakan *guar gum* dengan konsentrasi antara 10% sampai 50% yaitu 20%, 30% dan 40%. Dimana diharapkan pada konsentrasi ini, matriks yang digunakan memenuhi persyaratan sediaan lepas lambat menurut Bakar (1992). Jumlah dan laju pelepasan obat yang diharapkan adalah pada waktu yang sesuai dengan 0,25 D (6 jam) terdapat 25-50% obat terdissolusi ($Q_{0,25}$), pada waktu yang sesuai dengan 0,5 D (12 jam) terdapat 45-75% obat terdissolusi ($Q_{0,5}$), dan D adalah interval waktu pemberian dosis obat.

1.2. Masalah Penelitian

Bagaimana profil pelepasan ketoprofen secara *in vitro* dari sediaan tablet lepas lambat yang menggunakan matriks *guar gum* pada berbagai konsentrasi

1.3. Tujuan Penelitian

Mempelajari profil pelepasan ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat yang menggunakan matriks *guar gum* pada berbagai konsentrasi .

1.4. Hipotesis Penelitian

Penggunaan *guar gum* pada berbagai konsentrasi sebagai matriks mempengaruhi profil pelepasan ketoprofen dari tablet lepas lambat.

1.5. Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat diperoleh suatu formula tablet lepas lambat ketoprofen yang menggunakan *guar gum* sebagai matriks.

