

BAB 1

PENDAHULUAN

Saat ini, rasa sakit karena nyeri sendi sering menjadi penyebab 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 dan frekuensi penggunaannya dosis sehari dapat dikurangi. Sediaan ini dikenal dengan bentuk sediaan lepas lambat (Ansel, 1989).

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).

Ada dua jenis golongan obat yang dapat digunakan sebagai anti-inflamasi yaitu obat golongan anti-inflamasi steroid (AIS) dan golongan

anti-inflamasi 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 digunakan sebagai AINS.

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroidal derivat asam propionat yang mempunyai aksi farmakologik sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik. Mekanisme kerjanya adalah menghambat biosintesis dan pengeluaran dari prostaglandin (Foye, 1989). Dosis ibuprofen untuk pengobatan reumatik adalah 0,4 – 1,8 g/ kali (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, 1997).

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 tablet satu atau 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. 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 (Collet & Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks kombinasi antara HPMC K4M dan *xanthan gum* dengan perbandingan 1:1 dan perbandingan 4:1. *Xanthan gum* dihasilkan dari fermentasi karbohidrat oleh bakteri *Xanthomonas campestris*, bersifat anionik, mudah terhidrat dalam air baik air dingin atau air panas (Anonim,2005). HPMC K4M mempunyai sifat sebagai *gelling agent* sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat

Pengisi yang digunakan dalam pembuatan tablet, ada yang bersifat larut dalam air, seperti laktosa monohidrat dan ada pula yang tidak larut dalam air, seperti Avicel PH101, dimana kelarutan dalam air ini nantinya akan mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan. Selain itu, sifat deformasi akibat tekanan kompresi juga akan mempengaruhi kekerasan tablet yang dihasilkan dan akan mempengaruhi pula pelepasan obatnya. Avicel PH101 memiliki sifat deformasi plastik yang akan menyebabkan terjadinya *interlocking* yang akan meningkatkan kekuatan ikatan antar partikel, sedangkan laktosa monohidrat akan mengalami fragmentasi pada saat terkena tekanan kompresi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Venkataraju dkk. (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%. Hasilnya adalah matriks kombinasi *xanthan gum – locust bean gum* mampu menahan pelepasan obat lebih lama dibandingkan bila matriks tersebut digunakan secara tunggal

Hadisoewignyo (2005) meneliti pelepasan *in vitro* 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%. Untuk formula yang kekerasan tabletnya di kontrol sekitar 17-18 kgf, %DE₃₆₀ yang diperoleh secara berturut-turut adalah 8,08%; 4,51%; 11,98%.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen dengan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu perbandingan konsentrasi HPMC K4M-*xanthan gum* dan macam pengisi. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan empat formula, dengan kombinasi level rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor perbandingan konsentrasi kombinasi HPMC K4M – *xanthan gum*, tingkat rendah yang digunakan 1:1 dan tingkat tingginya 4:1. Untuk faktor macam pengisi digunakan laktosa monohidrat dan avicel PH 101. 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 (Bolton, 1990).

Rumusan permasalahan penelitian adalah bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi kombinasi HPMC K4M-*xanthan gum* 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-xanthan gum* 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 *HPMC K4M : xanthan gum* 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-xanthan gum* 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-xanthan gum* 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-xanthan gum* 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 yang dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, sehingga efek farmakologi obat tercapai.