

BAB 1

PENDAHULUAN

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

1.1. Latar Belakang Masalah

Dewasa ini di masyarakat kita, banyak ditemukan penyakit kelainan muskuloskeletal seperti arthritis rheumatoid yang pada umumnya diderita oleh orang yang sudah berusia lanjut. Untuk terapi penyakit ini, sering digunakan obat-obat anti-inflamasi non-steroid (AINS) yang pada umumnya digunakan secara oral dengan frekuensi pemakaian berulang kali dalam sehari, misalnya ketoprofen.

Penggunaan obat secara berulang kali menyebabkan pasien kurang nyaman dan sering kali menyebabkan kelalaian pasien dalam mengkonsumsi obat. Hal tersebut dapat menyebabkan efek terapeutik yang diinginkan tidak dapat dicapai. Untuk mengatasi masalah tersebut, sekarang banyak dibuat dan dikembangkan bentuk sediaan lepas lambat yang dapat mempertahankan ketersediaan hayati obat dalam darah dan dapat memperpanjang masa kerja obat. Obat yang umum diformulasikan 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 yang merupakan derivat asam propionat banyak dijumpai di pasaran dengan nama dagang, antara lain Kaltrofen[®], Profenid[®], dan Pronalges[®]. Ketoprofen sebagai anti-inflamasi dapat digunakan sebagai pengganti untuk ibuprofen dan asam asetilsalisilat (aspirin), karena dosis penggunaan lebih kecil untuk mencapai efektivitas yang sama dengan aspirin. Ketoprofen dapat menyebabkan gangguan saluran cerna, reaksi

hipersensitivitas, serta waktu paruhnya relatif pendek sehingga diperlukan pemakaian berulang untuk mempertahankan kadar terapetiknya (Martindale The Extra Pharmacopoeia 28th ed., 1982). Hal ini diatasi dengan formulasi ketoprofen dalam sediaan lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi pemakaian obat. Dengan demikian efek samping dapat diminimalkan, dan kadar terapetiknya dapat dijaga konstan.

Ketoprofen dapat diformulasi menjadi sediaan lepas lambat karena mempunyai permeabilitas yang baik. Hal ini ditunjukkan dengan nilai log P-nya, yaitu 3,12. Di mana batasan nilai log P yang baik untuk sediaan lepas lambat adalah 1-3.

Sediaan tablet lepas lambat dapat dibuat dengan beberapa cara, antara lain dengan menggunakan sistem matriks hidrofilik. Sistem matriks hidrofilik mempunyai beberapa keuntungan, di antaranya adalah cara pembuatannya sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, memungkinkan modifikasi pada profil pelepasan, dan mengurangi kemungkinan timbulnya matriks sisa (Collett & Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi *low methoxyl pectin* (LMP) dan kalsium sulfat yang dapat membentuk *cross-linking* dalam media air dan membentuk gel yang akan menghambat pelepasan zat aktif. Pektin merupakan polisakarida yang dapat ditemukan pada semua tanaman tingkat tinggi, dan untuk kepentingan komersial umumnya pektin diperoleh dari jeruk atau apel (Rolin, 1993). Berdasarkan derajat esterifikasinya (DE), yang menunjukkan persentase gugus karboksil yang teresterkan, pektin dikelompokkan menjadi pektin dengan DE > 50% *high methoxyl pectin* / HMP, dan pektin dengan DE < 50% *low methoxyl pectin* / LMP (Bhardwaj *et al.*, 2000). HMP digunakan pada konsentrasi relatif tinggi sebagai *gelling agent*, sebaliknya LMP

membutuhkan konsentrasi relatif lebih rendah. Pada penelitian ini digunakan LMP, karena proses pembuatannya mudah, relatif tidak mahal, tidak membutuhkan peralatan khusus, stabil, tidak membutuhkan konsentrasi besar seperti HPMC, dan tidak toksik (tidak ada ketetapan *acceptable daily intake*) sehingga tidak memiliki batas penggunaan maksimum ditinjau dari segi toksikologi (Rolin, 1993; Sungthongjeen *et al.*, 2004).

Low methoxyl pectin dapat membentuk gel dengan adanya kation divalen, dan yang paling kuat adalah ion Ca^{2+} . Pektin dapat membentuk kompleks dengan ion Ca^{2+} sehingga terjadi *cross-linking* dengan “*egg box mechanism*”, viskositas matriks gel yang terbentuk akan meningkat dan menghambat pelepasan obat (Rolin, 1993; Kruger, 2006).

Pada penelitian terdahulu (Gunadi, 2008) konsentrasi LMP yang digunakan sebagai matriks tablet lepas lambat natrium diklofenak sebesar 3,5%. Natrium diklofenak merupakan obat yang sangat mudah larut dalam air. Sedangkan ketoprofen merupakan obat yang sukar larut dalam air, sehingga tidak membutuhkan matriks yang kuat untuk memperlambat pelepasan obat. Oleh sebab itu konsentrasi matriks yang digunakan pada penelitian ini diturunkan, yaitu 2,5%.

Merujuk pada penelitian Gunadi (2008), kombinasi LMP dengan kalsium sulfat digunakan sebagai matriks lepas lambat natrium diklofenak pada perbandingan 1:0,5; 1:1; 1:1,5 (*b/b*). Harga efisiensi disolusi yang diperoleh berturut-turut adalah 45,42%, 42,62% dan 35,35%.

Dosis obat pada sediaan lepas lambat umumnya lebih besar daripada sediaan konvensional (dua kali dosis konvensional), sebagai dosis pemeliharaan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik obat selama 8-12 jam (Siregar, 1992). Ketoprofen mempunyai konsentrasi efektif 0,4-6 µg/ml, volume distribusi 0,1 liter/kg BB, waktu paruh eliminasi 1,1-4 jam

($K_e = 0,1733 \text{ /jam}$) sehingga jumlah obat dalam tubuh didapatkan sebesar 31,5 mg. K_r° dari ketoprofen adalah 6,0655 mg/jam ($= 0,1011 \text{ mg/menit}$). Bila hendak dibuat sediaan ketoprofen untuk jangka waktu 12 jam sediaan tersebut harus mengandung ketoprofen untuk dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) sebanyak 72,786 mg dan dosis terapeutik awal (*initial dose*) sebesar 35 mg. Jadi dosis ketoprofen yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat dengan jangka waktu 12 jam adalah 107,786 mg ($\sim 100 \text{ mg}$).

Dari uraian di atas, akan dilakukan penelitian tentang profil pelepasan ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat dengan dosis 100 mg dan menggunakan matriks kombinasi antara LMP dengan kalsium sulfat pada perbandingan 1:0,5; 1:1; 1:1,5 (*b/b*) secara *in vitro* melalui uji disolusi untuk mengetahui pelepasan obat.

Parameter laju pelepasan yang diamati pada penelitian ini adalah tetapan laju disolusi (K_{disolusi}), % ED, dan % obat terlepas. Menurut Banakar (1992), persyaratan untuk uji disolusi yang menggunakan peralatan *basket* dengan 900 ml air pada laju pengadukan 100 rpm atau peralatan *paddle* pada 50 rpm, maka bagian yang terdisolusi sebagai berikut: pada waktu yang sesuai dengan 0,25 D: 25-50% terdisolusi ($Q_{0,25}$), pada waktu yang sesuai dengan 0,5 D: 45-75% terdisolusi ($Q_{0,5}$), setelah itu setiap waktu sampai 1,0 D: tidak kurang dari 75% terdisolusi ($Q_{1,0}$), di mana D adalah interval waktu pemberian dosis obat.

1.2. Masalah Penelitian

Bagaimana profil pelepasan *in vitro* ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi LMP pada berbagai konsentrasi kalsium sulfat ?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui profil pelepasan *in vitro* ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi LMP pada berbagai konsentrasi kalsium sulfat.

1.4. Hipotesis Penelitian

Peningkatan konsentrasi kalsium sulfat yang dikombinasi dengan matriks *Low Methoxyl Pectin* menurunkan laju pelepasan ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat.

1.5. Manfaat Penelitian

Memperoleh formula sediaan tablet lepas lambat ketoprofen dengan matriks kombinasi *Low Methoxyl Pectin* dan kalsium sulfat yang dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, sehingga dapat meningkatkan kualitas pengobatan dan kenyamanan pasien.

