

BAB I

PENDAHULUAN

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

1.1. Latar Belakang Masalah

Seiring dengan perkembangan dan kemajuan zaman, teknologi di bidang farmasi saat ini pun juga ikut berkembang pesat, demikian pula dengan macam-macam bentuk sediaan farmasi. Salah satu bentuk sediaan farmasi yang telah banyak beredar dan disukai oleh masyarakat adalah bentuk sediaan tablet. Beberapa keuntungan dari sediaan tablet yaitu kemudahan dalam pengemasan dan pengiriman, memungkinkan ketelitian dosis dari obat, menghasilkan produk akhir dengan berat dan bentuk yang sama, yang umumnya lebih stabil dibanding sediaan likuid, pelepasan obat dari tablet pun juga dapat diatur untuk kepentingan efek farmakologi.

Salah satu bentuk dari sediaan tablet yang banyak digunakan oleh masyarakat yaitu bentuk sediaan tablet lepas lambat. Hal ini dikarenakan kelalaian pasien dalam mengkonsumsi obat karena frekuensi penggunaan obat yang berulang kali dalam jangka waktu yang pendek. Selain itu dengan adanya penggunaan obat yang berulang kali akan dapat memicu timbulnya efek samping dari obat. Untuk mengatasi masalah tersebut, dikembangkan suatu bentuk sediaan dimana ketersediaan hayati obat dalam darah dapat diperpanjang dengan cara mempertahankan kadar obat dalam darah sehingga dapat memperpanjang masa kerja dari obat.

Bentuk sediaan tablet lepas lambat dirancang agar pemakaian satu unit dosis tunggal dapat memberikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara berangsur-angsur menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya

selama periode waktu yang diperpanjang. Keunggulan bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat yang merata dalam darah tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis, sehingga dapat mengurangi frekuensi pemakaian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam pemakaian obat (Ansel, 1989; Collet & Moreton, 2002).

Obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen. Ibuprofen merupakan obat AINS golongan asam karboksilat derivat asam propionate (Wilmana, 2006). Obat ini mempunyai dosis 400-800 mg, tiga sampai empat kali sehari, sedangkan dosis pemakaian tablet lepas lambat adalah 1600 mg perhari. Ibuprofen diabsorpsi baik di saluran pencernaan, laju absorpsi dan ekskresi sedikit tinggi, kadar obat dalam darah mencerminkan aktivitas biologis, dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu sekitar dua jam sehingga obat cepat dieliminasi dari tubuh (Wilmana, 2006). Hal ini mengakibatkan kadar ibuprofen dalam darah sukar dipertahankan, kecuali jika obat diberikan sesering mungkin. Tetapi hal ini akan mempersulit penderita yang mempunyai kesibukan tinggi, sehingga kemungkinan lupa untuk minum obat. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka ibuprofen dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat.

Ibuprofen yang beredar di pasaran diantaranya adalah brufen retard dengan dosis 800 mg/tablet SR untuk pemberian 2 tablet satu kali sehari (ISO volume, 2006; Anonim 2006). Pendekatan parameter farmakokinetik ibuprofen adalah sebagai berikut: konsentrasi efektif ibuprofen dalam darah 20-30 µg/ml, volume distribusi 0,1 liter/kg BB, waktu paruh eliminasi 2 jam ($k_e = 0,3465/\text{jam}$). Sehingga jika hendak dibuat sediaan ibuprofen untuk jangka waktu 12 jam (720 menit), maka sediaan tersebut harus mengandung ibuprofen untuk dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) sebanyak 528,12 mg, dan dosis terapeutik awal (*initial dose*) 140 mg. Sehingga dosis ibuprofen yang diperlukan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat

dengan jangka waktu 12 jam adalah 722,12 mg (~800 mg), berarti dosisnya 800 mg dengan pemberian 2 kali sehari.

Ada beberapa cara dalam membuat sediaan lepas lambat yaitu sistem monolitik atau sistem matriks, sistem reservoir dan sistem pompa osmotik. Dalam penelitian ini digunakan sistem matriks dengan menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tidak terjadi *ghost* matriks, tererosi, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, memungkinkan untuk diperoleh perbedaan tipe dari profil pelepasan orde nol, orde satu, atau bimodal sesuai yang diinginkan. Prinsip matriks hidrofilik yakni adanya interaksi antara matriks dengan air, di mana air yang berdifusi ke dalam akan membuat matriks hidrofilik mengembang, sehingga terjadi hidrasi lapisan matriks, yang akan mengontrol difusi air berikutnya ke dalam matriks (Collett & Moreton 2002).

Matriks yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan lepas lambat kali ini adalah matriks kombinasi antara *tara gum* dengan kalsium sulfat. *Tara gum* dapat digunakan sebagai matriks karena mempunyai beberapa kelebihan yakni memiliki sifat gelling agent yang cukup baik, viskositas yang lebih tinggi dibandingkan viskositas larutan dari *locust bean gum* pada konsentrasi yang sama, tidak menimbulkan resiko kesehatan karena *tara gum* merupakan 100% produk alami yang semata-mata diproduksi menggunakan metode fisika. Seperti halnya *xanthan gum*, *tara gum* dapat meningkatkan viskositas yang terbentuk dengan cara membentuk *crosslinking* dengan ion logam. Kation-kation yang dapat digunakan antara lain Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} . Pada percobaan ini yang digunakan adalah Ca^{2+} . Kalsium memiliki beberapa macam yaitu kalsium sulfat, kalsium karbonat,

kalsium alginat, kalsium stearat, kalsium askorbat, dan yang digunakan adalah kalsium sulfat. Kalsium sulfat sudah umum digunakan dan kombinasinya dengan matriks tara gum mempunyai beberapa kelebihan diantaranya mempunyai karakteristik kompresi dan disintegrasi yang baik dan tidak toksik. (Park *et al.*, 1993; Wade & Weller, 2003).

Pada bahan aktif ibuprofen, telah dilakukan penelitian dengan menggunakan matriks *xanthan gum* yang dikombinasi dengan kalsium sulfat oleh Hadisoewigno (2005) dengan perbandingan 1:0,5; 1:1; 1:1,5 menggunakan dosis 400 mg dalam bentuk tablet lepas lambat. Dari penelitian tersebut diperoleh harga persen disolusi berturut-turut adalah 23,12%; 23,66% dan 22,14%, sehingga dapat terlihat bahwa kombinasi antara matriks *xanthan gum* dan kalsium sulfat dapat menghambat pelepasan ibuprofen dari matriks *xanthan gum*.

Penelitian yang dilakukan oleh Febriyanto (2007) mengenai profil pelepasan *in vitro* teofilin dalam bentuk tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi *tara gum* dan kalsium sulfat menunjukkan bahwa formula A atau kontrol (hanya mengandung matriks *tara gum* saja tanpa kombinasi dengan kalsium sulfat) membentuk *viscous gel* yang kurang mampu memperlambat pelepasan obat, sehingga diamati pelepasan obat yang paling tinggi (80,10%) dibandingkan dengan formula yang lain. Pada formula B, C, dan D yang berturut-turut memiliki perbandingan *tara gum*-kalsium sulfat 1:0,5; 1:1 dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi *tara gum* konstan, diperoleh hasil persen obat terlepas berturut-turut adalah 68,55%; 64,14%; 60,37%. Dari hasil yang didapat, terlihat bahwa proses pelepasan obat yang paling lambat teramati pada formula D dimana hanya 60,37% obat terlepas. Namun formula yang paling baik bukan hanya berdasarkan % obat terlepas yang paling kecil saja, melainkan juga ditinjau dari harga K disolusi yang dibandingkan dengan karga K rate out., dimana harga K

disolusi formula D (0,4421) adalah yang paling mendekati K rate out (0,18865).

Berdasarkan penelitian diatas, teofilin mempunyai kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, maka digunakan konsentrasi total *tara gum* dan kalsium sulfat sebesar 5% dari bobot tablet pada perbandingan 1:1, dengan konsentrasi *tara gum* dibuat konstan (2,5%) untuk dapat memperlambat pelepasan obat. Namun dilihat dari harga K disolusi, dapat dikatakan bahwa pelepasan obat masih terlalu cepat, dimana harga K disolusi formula B, C, dan D berturut-turut adalah 0,4960; 0,4666 dan 0,4421, sedangkan K rate out sebesar 0,18865. Ibuprofen mempunyai permeabilitas yang tinggi dan praktis tidak larut, sehingga diperkirakan dengan penggunaan konsentrasi total *tara gum* dan kalsium sulfat yang sama yakni 5% dari bobot tablet pada perbandingan 1:1 dengan konsentrasi *tara gum* dibuat konstan (2,5%), dapat lebih menghambat pelepasan obat.

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian tentang pelepasan bahan obat ibuprofen dengan dosis 800 mg dari tablet lepas lambat dengan metode yang digunakan adalah granulasi basah. Profil pelepasan obat dari berbagai kombinasi matriks *tara gum* dan kalsium sulfat akan membentuk *crosslinking* dan memperlambat pelepasan obat dari beberapa perbandingan akan dipelajari. Perbandingan *tara gum*-kalsium sulfat yang digunakan adalah 1:0,5; 1:1; dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi *tara gum* yang digunakan adalah konstan untuk semua perbandingan yaitu 2,5% dari bobot tablet. Parameter yang diuji adalah K disolusi, %ED₃₆₀ dan % obat terlepas.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana profil pelepasan sediaan tablet lepas lambat ibuprofen secara *in vitro* dengan menggunakan matriks kombinasi antara *tara gum* dan kalsium sulfat pada berbagai konsentrasi.

1.3. Tujuan penelitian

Untuk mengetahui profil pelepasan ibuprofen secara *in vitro* dari sediaan tablet lepas lambat ibuprofen dengan menggunakan matriks kombinasi antara *tara gum* dan kalsium sulfat pada berbagai konsentrasi.

1.4. Hipotesa Penelitian

Konsentrasi kalsium sulfat yang ditambahkan pada berbagai konsentrasi pada matriks *tara gum* akan mempengaruhi profil disolusi tablet lepas lambat ibuprofen.

1.5. Manfaat Penelitian

Untuk mengembangkan teknologi formulasi sediaan ibuprofen dalam bentuk sediaan lepas lambat dan memberikan informasi mengenai pengaruh berbagai konsentrasi kalsium sulfat yang ditambahkan pada matriks *tara gum* terhadap profil pelepasan ibuprofen dari tablet lepas lambat.