

# BAB 1

## PENDAHULUAN

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

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Obat anti-inflamasi non steroid (AINS) banyak dimanfaatkan pada pengobatan kelainan muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Obat yang tergolong AINS adalah derivat asam fenilasetat, derivat asam asetat indol, derivat asam salisilat, derivat asam propionat, derivat asam mefenamat, derivat pirazonon, dan derivat oksikam (Ganiswarna, 1995).

Ketoprofen merupakan obat AINS derivat asam propionat dengan sifat anti-inflamasi sedang. Ketoprofen yang beredar di pasaran di antaranya adalah Kaltrofen<sup>®</sup>, Profenid<sup>®</sup>, dan Pronalges<sup>®</sup> (ISO vol. 41, 2006). Ketoprofen memiliki efektivitas yang sama dengan ibuprofen dan efek analgesiknya sama dengan aspirin (Ganiswarna, 1995). 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 28<sup>th</sup> ed., 1982). Kekurangan ketoprofen tersebut dapat diatasi dengan memformulasi ketoprofen menjadi sediaan lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi pemakaian sehingga dapat meminimalkan efek samping dan menjaga kadar terapetiknya tetap konstan.

Sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapetik awal obat, yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan (Shargel & Yu, 1988). Sediaan serupa mulai banyak dijumpai di pasaran dengan istilah antara lain *controlled-release*, *delayed-*

*release, sustained-release, prolonged-release, timed-release, slow-release,* dan *extended-release*. Keunggulannya antara lain, aktivitas obat dapat diperpanjang pada siang dan malam hari, mampu mengurangi terjadinya efek samping, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan meningkatkan kepatuhan pasien. Selain itu bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis (Ansel, 1989). Obat yang dibuat menjadi sediaan lepas lambat adalah obat yang dosisnya tidak terlalu besar, obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi cukup tinggi, dan obat yang laju absorpsinya melalui saluran cerna tidak merata (Ansel, 1989).

Sediaan lepas lambat dibuat dengan berbagai metode yang dapat mempengaruhi mekanisme pelepasan obatnya, antara lain *pellet*, resin penukar ion, tablet berinti, sistem matriks, pompa osmotik, dan mikroenkapsulasi (Shargel & Yu, 1988). Pada penelitian ini digunakan sistem matriks hidrofilik. Keuntungan sistem hidrofilik, antara lain, mempunyai konsep yang sederhana, proses pembuatannya mudah, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman (Aulton, 2002).

Matriks hidrofilik yang dapat digunakan adalah golongan gom alami seperti *locust bean gum, xanthan gum, carrageenan,* dan *alginate*. Gom-gom alami lebih disukai karena sifatnya yang tidak toksik dan harganya relatif murah (Whistler, 1993). *Carrageenan* merupakan salah satu bahan pembentuk matriks hidrofilik (Naim *et al.*, 2004).

*Carrageenan* merupakan golongan polisakarida yang dapat larut dalam air dan diperoleh dari hasil ekstraksi tanaman *Chondrus crispus*. *Carrageenan* memiliki kemampuan untuk membentuk gel dengan penambahan kation-kation tertentu seperti  $K^+$  atau  $Ca^{2+}$ , sehingga terbentuk agregat yang lebih rapat melalui pembentukan *cross linking* antar rantai

polimer, yang kemudian dapat menaikkan kekuatan gel dan memperlambat pelepasan obat (Therkelsen, 1993).

Fransisca (2008) telah mempelajari profil pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat yang menggunakan kombinasi matriks *carrageenan* dan kalsium sulfat secara *in vitro*. Pada percobaan tersebut digunakan perbandingan *carrageenan*-kalsium sulfat 1:0,5, 1:1, dan 1:1,5 (*b/b*) dengan konsentrasi *carrageenan* yang digunakan adalah 3,75% dari bobot tablet. Formula A mengandung *carrageenan* saja, formula B mengandung *carrageenan*:kalsium sulfat 1:0,5 (*b/b*), formula C mengandung *carrageenan*:kalsium sulfat 1:1 (*b/b*), dan formula D mengandung *carrageenan*:kalsium sulfat 1:1,5 (*b/b*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula C memiliki efek penghambatan pelepasan obat paling lama, dengan jumlah obat yang terlepas 66,63% setelah 360 menit dan nilai %ED<sub>360</sub> adalah 39,96%. Sedangkan formula A kurang dapat menghambat pelepasan obat dibandingkan formula lainnya. Disimpulkan bahwa pelepasan obat dipengaruhi oleh matriks kombinasi *carrageenan*-kalsium sulfat. Formula dengan perbandingan *carrageenan*:kalsium sulfat 1:1 (*b/b*) menunjukkan pelepasan paling lama dibandingkan dengan formula lainnya.

Penelitian lain telah dilakukan oleh Dewi (2006) tentang efek berbagai konsentrasi Methocel K4MCR<sup>®</sup> pada pelepasan ketoprofen dari tablet lepas lambat. Empat formula yang berbeda, menggunakan Methocel K4MCR<sup>®</sup> pada berbagai konsentrasi yaitu 0% (F<sub>A</sub>), 20% (F<sub>B</sub>), 30% (F<sub>C</sub>), dan 40% (F<sub>D</sub>) masing-masing dibuat sebanyak 2 *batch*. Masing-masing tablet mengandung 100 mg ketoprofen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi Methocel K4MCR<sup>®</sup> dapat menurunkan sifat erosi dari sediaan serta menurunkan konstanta laju pelepasan ketoprofen. Hal ini dikarenakan peningkatan viskositas gel serta semakin tebal lapisan

selubung perintang yang dibentuk oleh matriks Methocel K4MCR<sup>®</sup>, sehingga koefisien difusi menurun. Pelepasan yang terjadi semakin mengikuti mekanisme difusi dengan meningkatkan konsentrasi Methocel K4MCR<sup>®</sup>, yang dibuktikan dengan harga eksponensial difusi. Hanya  $F_B$  di mana melepaskan sekitar 51,08% pada 6 jam yang sesuai dengan (Banakar, 2002).  $F_C$  dan  $F_D$  masing-masing hanya dapat melepaskan  $\pm 49,92\%$  dan  $38,62\%$  ketoprofen pada 6 jam.

Dosis obat pada sediaan lepas lambat umumnya lebih besar daripada sediaan konvensional, sebagai dosis pemeliharaan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik obat selama 8-12 jam (Siregar, 1992). Ketoprofen mempunyai konsentrasi efektif dalam darah 0,4-6  $\mu\text{g/ml}$ , volume distribusi 0,1 liter/kg BB, waktu paruh eliminasi 1,1-4 jam ( $K_e = 0,1733$  /jam) sehingga dapat diperoleh jumlah obat dalam tubuh ( $A$ ) =  $C_t \times V_d \times BB = 6 \mu\text{g/ml} \times 100 \text{ ml/kg} \times 70 \text{ kg} = 42000 \mu\text{g}$  atau 42 mg dan bioavailabilitasnya 0,9 maka *rate out* ketoprofen dari tubuh adalah:  $K_r^0 = K_e \times A = 0,1733/\text{jam} \times 42 \text{ mg} = 7,2786 \text{ mg/jam}$ . Karena bioavailabilitasnya, maka untuk memenuhi kebutuhan tersebut berarti diperlukan ketoprofen lepas dari sediaan dengan kecepatan (*release rate*):  $R = K^0/F = 7,2786 \text{ mg/jam} : 0,9 = 8,0873 \text{ mg/jam}$  atau 0,1348 mg/menit. Bila hendak dibuat sediaan ketoprofen untuk jangka waktu 12 jam, maka sediaan tersebut harus mengandung ketoprofen sebanyak:  $W = t \times R = 12 \text{ jam} \times 8,0873 \text{ mg/jam} = 94,0476 \text{ mg}$  (~ 100 mg). Jadi dosis ketoprofen yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat dengan jangka waktu 12 jam adalah 94,0476 mg (~ 100 mg).

Berdasarkan uraian di atas akan dilakukan penelitian tentang profil pelepasan ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat dengan dosis 100 mg dan menggunakan matriks kombinasi  $\kappa$  carrageenan dan kalsium sulfat pada perbandingan 1:0,5, 1:1, dan 1:1,5 (*b/b*) secara *in vitro* melalui uji

disolusi. Matriks kombinasi  $\kappa$  *carrageenan*-kalsium sulfat dapat menghasilkan struktur yang *rigid* dan membentuk *crosslinking* (Therkelsen, 1993). Parameter farmakokinetika yang diuji adalah  $K_{\text{disolusi}}$ , %ED, dan % obat terlepas.

Menurut Banakar (1992) untuk tablet lepas lambat, laju pelepasan yang diharapkan dengan menggunakan alat disolusi USP tipe II (50rpm), adalah pada waktu yang sesuai dengan 0,25 D (3 jam) terdapat 25-50% obat terdisolusi ( $Q_{0,25}$ ); pada waktu yang sesuai dengan 0,5 D (6 jam) terdapat 45-75 % obat 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. Rumusan Permasalahan Penelitian**

Permasalahan pada penelitian ini adalah bagaimana profil pelepasan *in vitro* ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat, yang menggunakan matriks kombinasi  $\kappa$  *carrageenan* pada berbagai konsentrasi kalsium sulfat.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan *in vitro* ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi  $\kappa$  *carrageenan* pada berbagai konsentrasi kalsium sulfat.

### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah peningkatan konsentrasi kalsium sulfat yang ditambahkan pada matriks  $\kappa$  *carrageenan* menurunkan laju pelepasan ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat.

### 1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh peningkatan konsentrasi kalsium sulfat yang ditambahkan pada matriks  $\kappa$  carrageenan terhadap profil pelepasan ketoprofen dari sediaan tablet lepas lambat.

