

BAB 1 PENDAHULUAN

Seiring dengan berjalannya waktu, kesehatan manusia akan semakin menurun. Salah satu penyakit degeneratif yang sering dijumpai adalah reumatik. Pengobatan yang sering digunakan adalah mengkonsumsi obat golongan anti-inflamasi steroidal (AIS) atau golongan anti-inflamasi non steroidal (AINS). Golongan AIS tidak dianjurkan untuk dikonsumsi karena memiliki efek samping yang berbahaya seperti *Cushing's syndrome*, *amenorrhoea*, *hyperhidrosis*, dan lain-lain. Beberapa contoh obat golongan AINS adalah ibuprofen, natrium diklofenak, dan piroksikam. Obat-obat golongan AINS memiliki efek samping berupa iritasi pada saluran cerna; tetapi pada ibuprofen lebih ringan dibandingkan dengan obat-obat lainnya.

Ibuprofen merupakan obat AINS derivat asam propionat yang memiliki aksi farmakologi sebagai analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi. Dosis ibuprofen yang digunakan untuk mengatasi reumatik adalah 0,4-1,8 g/hari. Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh ibuprofen dalam plasma sekitar 2 jam (Wilmana, 1995; Reynolds, 1982). Melihat waktu paruh ibuprofen yang pendek, maka ibuprofen perlu dikonsumsi 3-4 kali sehari agar kadarnya di dalam tubuh bisa dipertahankan. Bagi pasien dengan tingkat kesibukan yang tinggi, hal ini sering menyebabkan faktor lupa meminum obat. Oleh karena itu, ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi penggunaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien sehingga efektivitas pengobatan dapat lebih tercapai.

Tablet lepas lambat merupakan sediaan padat 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). Karena tablet lepas lambat mampu melepaskan sejumlah obat secara terus-menerus, pasien hanya perlu mengkonsumsi 1 tablet dalam sehari. Bentuk sediaan ini sangat menguntungkan bagi orang-orang dengan tingkat kesibukan yang tinggi sehingga tingkat kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat menjadi tinggi. Melihat keuntungan yang diberikan oleh bentuk tablet lepas lambat serta sifat obat yang biasa dibentuk tablet lepas lambat, maka ibuprofen bisa diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat.

Tablet lepas lambat bisa dibuat dengan sistem monolitik atau sistem matriks, sistem reservoir, dan sistem pompa osmotik. Tablet lepas lambat dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk 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 *locust bean gum* - *xanthan gum*. *Locust bean gum* atau yang sering disebut dengan *carob bean gum* adalah suatu galaktomannan yang diperoleh dari hasil ekstraksi biji *Ceratonia siliqua*, merupakan heteropolisakarida yang terdiri dari gugus manosa dan galaktosa (Maier *et al.*, 1993). *Xanthan gum* merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik. *Xanthan gum* merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul besar, diperoleh dari fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. Baik *locust bean gum* maupun *xanthan gum* tidak bisa membentuk gel bila berada sendiri, akan tetapi bila keduanya digabungkan akan terbentuk *crosslinking* yang menghasilkan gel yang kuat. Alasan pemilihan kombinasi kedua matriks ini adalah terbentuknya gel yang dapat menghambat pelepasan zat aktif bila terkena air. Selain itu, kedua matriks ini berasal dari alam sehingga lebih aman untuk dikonsumsi. (Kang & Pettitt, 1993).

Hadisoewignyo (2005) melakukan penelitian pelepasan *in vitro* dari 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%. Dari hasil penelitian, didapatkan nilai %DE₃₆₀ untuk formula yang dikontrol kekerasan tabletnya sekitar 17-18 kgf secara berturut-turut adalah 8,08%; 4,51%; 11,98%. Penelitian yang dilakukan oleh Venkataraju *et al* (2007) terhadap tablet lepas lambat propranolol HCl, menggunakan matriks *xanthan gum*, *locust bean gum*, maupun kombinasi *xanthan gum* - *locust bean gum*; dengan konsentrasi *xanthan gum* dan *locust bean gum* tunggal: 20%, 30%, 40%, dan 50%; sedangkan konsentrasi kombinasi *xanthan gum* - *locust bean gum* adalah 10%-10%, 15%-15%, 20%-20%, dan 25%-25%. Hasil yang didapatkan adalah matriks kombinasi *xanthan gum* - *locust bean gum*

mampu menahan pelepasan obat lebih lama dibandingkan bila matriks tersebut digunakan secara tunggal selama 24 jam.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu konsentrasi kombinasi *locust bean gum-xanthan gum* dan konsentrasi dari PVP K-30. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi kombinasi *locust bean gum-xanthan gum*, tingkat rendah yang digunakan 5% dan tingkat tingginya 10% dengan perbandingan jumlah *locust bean gum:xanthan gum* adalah 1:1. Untuk faktor konsentrasi PVP K-30, tingkat rendahnya 3% dan tingkat tingginya 5%.

Kedua faktor ini dipilih karena keduanya memiliki pengaruh terhadap pelepasan obat dari tablet lepas lambat. Maier *et al* (1993) mengemukakan bahwa kombinasi dari *locust bean gum-xanthan gum* yang membentuk gel paling kuat adalah dengan perbandingan 1:1. Penelitian dari Hadisoewigno (2005) juga menunjukkan formula dengan perbandingan *xanthan gum:locust bean gum* 1:1 memberikan persen DE_{360} yang lebih rendah dibandingkan dengan formula dengan perbandingan lain. Konsentrasi dari PVP K-30 yang digunakan mempengaruhi kekerasan dari tablet. Tablet dengan kekerasan yang tinggi memiliki profil pelepasan obat yang lebih rendah dibandingkan dengan tablet dengan kekerasan yang tidak terlalu tinggi

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 nilai *dissolution efficiency* (DE) dan konstanta laju disolusi (Bolton, 1990).

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi *locust bean gum* - *xanthan gum* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap jumlah ibuprofen yang larut dari tablet lepas lambat serta bagaimana rancangan formula optimum kombinasi *locust bean gum* - *xanthan gum* dan PVP K-30 yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi *locust bean gum* - *xanthan gum* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap jumlah ibuprofen yang larut dari tablet lepas lambat serta untuk memperoleh rancangan formula optimum kombinasi *locust bean gum* - *xanthan gum* dan PVP K-30 yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh dari konsentrasi matriks *locust bean gum* - *xanthan gum* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap jumlah ibuprofen yang larut dari tablet lepas lambat serta diperoleh rancangan formula optimum kombinasi *locust bean gum* - *xanthan gum* dan PVP K-30 yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria Banakar.

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya tablet lepas lambat serta untuk membantu pasien mendapatkan pengobatan yang lebih baik sehingga efektivitas pengobatan dapat tercapai.