

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Obat-obat anti inflamasi non-steroid (AINS) banyak digunakan untuk terapi kelainan musculoskeletal, seperti artritis rheumatoid, yang umumnya hanya meringankan gejala nyeri dan inflamasi yang berkaitan dengan penyakitnya secara simtomatik (Wilmana, 2003).

Natrium diklofenak merupakan obat AINS golongan asam karboksilat kelas asam asetat derivat asam fenil asetat (Wilmana, 2003). Obat ini mempunyai dosis sekali pakai 25 mg atau 50 mg, dua sampai tiga kali sehari, sedangkan dosis pemakaian tablet lepas lambat adalah 100 – 200 mg perhari (Martindale 28th ed., 1982; AHFS Drug Information, 1997). Natrium diklofenak memiliki waktu paruh yang pendek, antara satu sampai dua jam (Martindale 28th ed., 1982) dan obat dengan cepat dieliminasi dari tubuh. Hal ini akan mengakibatkan kadar Natrium diklofenak dalam darah sukar dipertahankan, kecuali bila obat diberikan sesering mungkin. Namun akan mempersulit penderita yang mempunyai kesibukan tinggi, sehingga kemungkinan lupa untuk minum obat. Selain itu pemberian secara berulang dapat menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan. Untuk mengatasi masalah diatas, maka natrium diklofenak dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat (Ansel, 1989).

Natrium diklofenak yang beredar dipasaran diantaranya adalah berifen dengan dosis 25, 50, 100 mg/tablet dan 100 mg / kapsul SR untuk pemberian 2 - 3x sehari (100 – 200 mg) (ISO volume 41, 2006).

Pada pendekatan parameter farmakokinetik natrium diklofenak sebagai berikut: konsentrasi efektif natrium diklofenak dalam darah $2 \mu\text{g/ml}$, volume distribusi $0,12 \text{ liter/kgBB}$, waktu paruh eliminasi $1,5 \text{ jam}$ ($k_e = 0,4621 \text{ jam}$). Bila hendak dibuat sediaan natrium diklofenak untuk jangka waktu 12 jam (720 menit) maka sediaan tersebut harus mengandung natrium diklofenak untuk dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) sebanyak $= 93,1392 \text{ mg}$. Untuk dosis terapeutik awal (*initial dose*) $= 7,76 \text{ mg}$. Jadi dosis natrium yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat dengan jangka waktu 12 jam adalah $100,899 \text{ mg}$ ($\sim 100 \text{ mg}$), berarti dosisnya 100 mg dengan pemberian 2 x sehari.

Tablet lepas lambat merupakan tablet yang dirancang agar segera setelah pemberian satu unit dosis tunggal, timbul efek terapeutik dari pelepasan sejumlah obat, kemudian secara berangsur-angsur dan terus menerus selama periode waktu yang diperpanjang efek terapeutik tetap dipertahankan. Untuk mengetahui jumlah obat yang terlepas pada suatu periode waktu tertentu, ditentukan profil pelepasan obat tersebut secara *in vitro*, yang kemudian dapat ditentukan tipe kinetika pelepasan obat tersebut. Adapun keuntungan tablet lepas lambat adalah dapat menghasilkan kadar obat yang merata dalam darah 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 terabsorpsinya melalui saluran cerna tak merata (Ansel, 1989).

Ada berbagai cara untuk mengendalikan pelepasan obat guna mencapai profil pelepasan yang diinginkan, yakni sistem matriks, resin penukar ion, pompa osmotik, dan sistem reservoir. Dalam 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).

Pada umumnya, yang dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik adalah golongan gom alami seperti seperti *locust bean gum*, *xanthan gum*, *carrageenan*, *alginate*. Gom-gom alami lebih disukai karena sifatnya yang tidak toksik dan harganya lebih murah (Whistler, 1993). *Carrageenan* merupakan salah satu bahan pembentuk matrik 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-agregat yang lebih rapat melalui pembentukan *cross linking* antar rantai polimer, yang kemudian dapat menaikkan kekuatan gel dan memperlambat pelepasan obat (Therkelsen, 1993).

Metode pembuatan tablet ada tiga macam, yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering dan metode cetak langsung (Voigt, 1995). Pada penelitian ini granulasi yang dipakai adalah metode granulasi basah karena bahan aktif yang digunakan tahan panas dan lembab. Selain itu, *carrageenan* mempunyai sifat yang tidak mudah mengalir (Bandelin, 1989; Voigt, 1995). Metode granulasi ada

hubungannya dengan pelepasan obat, misalnya granulasi basah dapat memperlambat pelepasan obat dari dalam granul (Bandelin, 1989).

Pada bahan aktif natrium diklofenak, juga telah dilakukan penelitian dengan menggunakan matrik *xanthan gum – locust bean gum* oleh Kosasi (2006) dengan menggunakan dosis 100 mg dalam bentuk tablet lepas lambat. Hasil yang didapat apabila dilihat dari profil disolusi, terlihat bahwa komposisi optimum dari matriks kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum* yang dapat menghambat pelepasan bahan obat (55,3% terlepas dalam 6 jam) yaitu natrium diklofenak adalah 0,5:0,5 (b/b).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Alodia (2006) tentang profil pelepasan *in vitro* teofilin dalam bentuk tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks kombinasi *carrageenan* dan kalsium sulfat. Dengan tujuan untuk mengetahui profil pelepasan dari tablet lepas lambat teofilin dengan menggunakan matriks kombinasi *carrageenan* dan berbagai konsentrasi kalsium sulfat. Hasil yang didapat apabila dilihat dari grafik profil disolusi dan penentuan % ED 360, terlihat bahwa formula A sebagai kontrol (hanya mengandung matriks *carrageenan* tanpa kombinasi dengan kalsium sulfat) membentuk *viscous gel* yang kurang mampu memperlambat pelepasan obat. Formula B, C, dan D berturut-turut mengandung *carrageenan – kalsium sulfat* pada perbandingan 1:0,5; 1:1, dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi *carrageenan* yang digunakan adalah konstan (1,875%) didapatkan hasil pada formula D, persen obat yang terlepas lebih besar dibandingkan formula B. Hal ini dikarenakan kekuatan gel akan meningkat dengan penambahan kalsium sulfat sampai pada batas

konsentrasi tertentu; bila konsentrasi ditingkatkan terus maka gel yang dihasilkan kekuatannya akan melemah, hal ini disebabkan kelebihan *crosslinking* yang terbentuk akan membentuk susunan matriks gel yang non homogen, mengurangi kohesivitas matriks, dan interaksi ioniknya dapat mengubah perilaku mengembangnya. Proses pelepasan obat yang paling lambat dijumpai pada formula C.

Apabila ditinjau dari penelitian diatas, dan Biopharmaceutics Classification System (BCS) yang memiliki kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, maka diperlukan konsentrasi carrageenan 1,875% dari bobot tablet pada semua formula untuk dapat memperlambat pelepasan obat. Sedangkan konsentrasi umum bahan sebagai gelling agent adalah 0,5 – 10%. Natrium diklofenak mempunyai kelarutan dan permeabilitas yang tinggi maka untuk mampu memperlambat pelepasan obat dari tablet diperkirakan perlu konsentrasi yang cukup besar yaitu 3,75% dari bobot tablet untuk semua formula (Alodia, 2006; Benet, 2006; Anonim, 2008).

Penelitian yang dilakukan oleh Alodia didasarkan pada penelitian yang menggunakan matriks hydroxy propil cellulose (HPC) dan *carrageenan* sebanyak 30% dari berat tablet. Perbandingan antara HPC dan *carrageenan* lebih lambat dibandingkan dengan menggunakan HPC – *carrageenan* lebih lambat dibandingkan dengan menggunakan *carrageenan* atau HPC saja (Hercules Incorporated, 2002). Dari sini dapat dilihat bahwa jumlah *carrageenan* dalam matrik HPC dan *carrageenan* adalah $25/100 \times 30\%$ dari berat tablet = 7,5% dari berat tablet. Maka pemakaian untuk matriks tablet diperkirakan berada dibawah 7,5% dari berat tablet digunakan untuk matriks tablet lepas lambat.

Untuk mengetahui perbandingan konsentrasi xanthan gum-kalsium sulfat yang dapat mempengaruhi profil pelepasan tablet lepas lambat ibuprofen, maka perbandingan xanthan gum – kalsium sulfat yang digunakan adalah 1:0,5; 1:1 dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi xanthan gum konstan (Hadisoewignyo, 2005). Ternyata semua formula yang menggunakan matriks kombinasi xanthan gum dan kalsium sulfat menunjukkan perilaku pelepasan yang hampir sama. Hal ini berarti dengan pemakaian *xanthan gum* saja dapat memberikan hasil yang hampir sama dengan yang memakai *xanthan gum* – kalsium sulfat maka konsentrasi kalsium sulfat tak berpengaruh pada pelepasan obatnya, sehingga matriks ini dapat digunakan untuk tablet lepas lambat tanpa menggunakan kombinasi dari kalsium sulfat.

Berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian tentang pelepasan bahan obat natrium diklofenak dengan dosis 100 mg dari tablet lepas lambat dengan metode yang digunakan adalah granulasi basah. Profil pelepasan obat dari berbagai kombinasi matriks *carrageenan* dan kalsium sulfat yang akan membentuk *cross linking* dan memperlambat pelepasan obat dari beberapa perbandingan akan dipelajari. Perbandingan *carrageenan*-kalsium sulfat yang digunakan adalah 1:0,5; 1:1, dan 1:1,5 (b/b) dengan konsentrasi *carrageenan* yang digunakan adalah konstan untuk semua perbandingan yaitu 3,75% dari bobot tablet. Parameter yang diuji untuk farmakokinetiknya adalah K disolusi, %ED₃₆₀ dan % obat terlepas.

Menurut Banakar (1992) untuk tablet lepas lambat, pelepasan yang diharapkan dengan menggunakan alat disolusi USP tipe II, adalah pada waktu yang sesuai dengan 0,25 D (3 jam) terdapat 25-50% (27,8- 55,6 µg/ml) obat terdisolusi

($Q_{0,25}$); pada waktu yang sesuai dengan $0,5 D$ (6 jam) terdapat 45-75% (50 – 83,3 $\mu\text{g/ml}$) obat terdisolusi ($Q_{0,5}$); di mana D adalah interval waktu pemberian dosis obat.

1.2. Rumusan Permasalahan Penelitian

Permasalahan pada penelitian ini adalah bagaimana pelepasan secara *in vitro* natrium diklofenak dari tablet lepas lambat, yang menggunakan kombinasi matriks *carrageenan* dan kalsium sulfat pada berbagai konsentrasi.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan secara *in vitro* natrium diklofenak dari tablet lepas lambat yang menggunakan kombinasi matriks *carrageenan* dan kalsium sulfat pada berbagai konsentrasi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah berbagai konsentrasi kalsium sulfat yang ditambahkan pada matriks *carrageenan* mempengaruhi profil pelepasan tablet lepas lambat natrium diklofenak.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh berbagai konsentrasi kalsium sulfat yang ditambahkan pada matriks *carrageenan* terhadap profil pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat.