

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Suatu sediaan obat yang layak untuk diproduksi harus memenuhi beberapa persyaratan kualitas obat yang ditentukan oleh keamanan, keefektifan dan kestabilan obat untuk memberikan perlindungan bagi konsumen. Sediaan obat yang mampu memberikan efek samping minimal dan efek terapi maksimal menjadi tujuan utama dalam produksi setiap obat yang beredar di pasaran.

Dispersi solida adalah suatu sistem yang terdiri dari satu atau lebih bahan obat sukar larut air yang terdistribusi secara homogen di dalam pembawa atau matriks inert dan mudah larut pada keadaan padat yang dibuat dengan cara pelarutan, pelelehan atau pelarutan-pelelehan. Pembentukan dispersi solida dapat meningkatkan laju pelarutan bahan obat yang sukar larut dengan memperbesar luas permukaan partikel sehingga mampu meningkatkan kelarutannya dalam air. Bahan obat yang sukar larut dalam air didispersikan dalam pembawa yang mudah larut air, inert dan dapat dicampurkan dengan bahan obat sehingga bahan obat dapat dilepaskan oleh pembawa dalam medium air berupa partikel koloid sehingga obat dalam jumlah sedikit dapat terdistribusi homogen pada keadaan padatnya karena tidak terjadi agregasi dan aglomerasi, dengan demikian dapat meningkatkan bioavailabilitas dan laju pelarutan dari obat-obat yang tidak larut air (Serajuddin, 1999; Habib et al., 2001).

Salah satu obat yang memiliki kelarutan dalam air yang sangat kecil adalah ketoprofen. Ketoprofen merupakan salah satu derivat asam propionat yang sifat dan efektivitasnya seperti ibuprofen sebagai antiinflamasi sedang yang khasiatnya sedikit lebih kuat namun efek samping yang ditimbulkannya lebih banyak terjadi. Mekanisme kerjanya adalah menghambat sintesis prostaglandin dengan penghambatan pada enzim siklooksigenase secara non selektif yang memberikan efek anti inflamasi non steroid pada pengobatan penyakit-penyakit inflamasi sendi seperti arthritis rematik, osteoarthritis, pirai, beberapa peradangan dan keadaan nyeri lainnya (Wilmana, 1995; Tjay & Raharja, 2004).

Ketoprofen memiliki kelarutan dalam air sangat kecil sehingga absorpsinya kurang baik dan kadar bahan obat dalam darah tidak mencapai efek terapi yang memadai, namun karena permeasi menembus membran cukup baik, maka dapat terjadi larutan jenuh pada permukaan partikel yang kontak dengan mukosa lambung sehingga menyebabkan iritasi. Oleh karena itu ketoprofen dibuat sediaan yang lebih aman melalui pembuatan dispersi solida yaitu dengan meningkatkan laju pelarutannya dalam air sehingga dapat mempercepat proses absorpsi dan meningkatkan bioavailabilitasnya. Peningkatan absorpsi obat juga dapat mempercepat mula kerja obat sehingga dosis obat dapat diturunkan dan efek samping obat dapat dikurangi (Banakar et al., 1992).

Jumlah dan kecepatan obat dalam mencapai sirkulasi sistemik sangat mempengaruhi keefektifan suatu obat sehingga dapat memberikan efek farmakologis dan dapat mencapai tempat aksinya dengan tepat. Suatu sediaan peroral dalam bentuk

padat harus melalui proses melarut sebelum diabsorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Untuk obat-obatan dengan kelarutan dalam air kecil atau praktis tidak larut dalam air, laju pelarutan seringkali menjadi tahapan yang paling lambat sehingga memberikan efek sebagai penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat (Shargel & Yu, 1988).

Peningkatan kelarutan bahan obat dapat digunakan untuk memperbaiki kemampuan pembasahan obat-obat yang sukar larut dalam air, antara lain dengan cara mengubah pH, penambahan surfaktan, penggunaan pelarut campur dan pembentukan kompleks (Myrdal & Yalkowsky, 1999). Sedangkan laju pelarutan bahan obat dipengaruhi oleh beberapa sifat-sifat kimia dan fisika, seperti pH, kelarutan, bentuk amorf dan solvat, bentuk asam dan basa bebas, serta ukuran partikel dan penambahan surfaktan (Abdou, 1989; Banakar et al., 1992).

Pembawa yang digunakan pada suatu formulasi obat dapat mempengaruhi karakteristik pelarutan dari bahan obat terdisolusi. Pembawa yang mudah larut dalam air akan memberikan pelepasan bahan obat dengan cepat dari matriks sehingga laju pelarutannya meningkat. Bahan polimer hidrofil seperti PEG (polietilen glikol), PVP (polivinil pirolidon), HPMC (hidroksi propil-metil selulose), MC (metil selulose) dan bahan selain polimer seperti urea dan laktosa adalah pembawa yang umum digunakan dalam dispersi solida. Pembawa terpilih adalah PEG karena merupakan polimer larut air yang dapat diaplikasikan pada berbagai obat, tidak toksik, serta mampu melepaskan bahan obat dengan cepat sehingga laju pelarutannya meningkat (Vadnere, 1990).

PEG 6000 dipilih sebagai bahan pembawa dispersi solida karena mempunyai hidrofilisitas yang tinggi, tidak toksik, inert, ekonomis, mempunyai titik lebur rendah dan berbentuk kental pada suhu leburnya sehingga mampu menahan kristalisasi (Chiou & Riegelman, 1971). Laju pelarutan bahan obat dalam dispersi solida tidak mempunyai pola tertentu terhadap BM (berat molekul) PEG. Kecepatan melarut bahan obat semakin meningkat ataupun bahkan menurun seiring dengan peningkatan BM polimer (Godfried, 2001).

Jumlah dispersi solida famotidin dalam pembawa PEG 4000 dan PEG 6000 pada perbandingan 1: 2 (b/b) yang terdisolusi setelah 90 menit berturut-turut adalah 83,23% dan 89,96%. Mekanisme yang terlibat adalah adanya efek solubilisasi dan peningkatan kemampuan pembasahan pembawa, bahwa peningkatan sifat hidrofilik karena meningkatnya panjang rantai dapat memberikan kemampuan pembasahan yang lebih baik (Geneidi et al., 2004). Hipotesis tersebut didukung oleh Jachowicz et al. (2000) yang membandingkan dispersi solida ketoprofen - PEG pada perbandingan 1 : 9 (b/b) dimana didapat jumlah obat dalam pembawa yang terdisolusi setelah 2 jam berturut-turut adalah 96,1% dan 96,99% untuk PEG 4000 dan PEG 6000 namun pada peningkatan BM lebih lanjut seperti pada PEG 9000 justru memberikan penurunan menjadi 90,1%. Dijelaskan bahwa PEG dengan BM tinggi mampu membentuk larutan yang lebih kental sehingga dapat mengurangi kecepatan kristalisasi kemudian meningkatkan laju pelarutan obat dan memberikan dispersi solida tipe larutan padat serta membentuk *flake* lebih cepat selama disolusi. Laju pelarutan bahan obat menurun seiring dengan meningkatnya BM PEG. Sebagaimana hukum Fick's I

tentang difusi bahwa BM PEG yang meningkat membuat larutan menjadi semakin kental atau viskositas semakin besar sehingga menurunkan laju pelarutan obat (Arias et al., 1996).

Pembuatan dispersi solida dapat dilakukan dengan metode pelarutan, pelelehan dan pelarutan-pelelehan. Metode pelelehan lebih sederhana dan ekonomis, namun dapat terjadi peruraian bahan obat dan pembawa selama proses pembuatan. Untuk metode pelarutan kemungkinan tersebut dapat dicegah, tetapi memerlukan biaya besar dan sulit untuk menguapkan pelarutnya secara sempurna pada suhu rendah, selain itu pemilihan pelarutnya sulit serta dapat terjadi efek samping dari pemakaian pelarut berlebih, namun dalam hal ini dapat dilakukan pencegahan dengan pengaturan suhu dan kelembaban dengan baik, sedangkan untuk mengatasi sediaan dispersi solida yang higroskopis dapat dilakukan dengan penambahan bahan pengisi sebagai adsorben. Metode pelarutan-pelelehan penggunaannya terbatas untuk obat-obat dengan dosis terapi kecil serta pelaksanaannya cukup sulit sehingga kurang disukai (Chiou & Riegelman, 1971).

Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa sistem dispersi solida nifedipin-PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan mampu meningkatkan laju pelarutan obat dalam air secara bermakna, dibandingkan laju pelarutan nifedipin dan campuran fisiknya (Pujilitawati, 1996). Cara pembuatan diketahui dapat mempengaruhi karakteristik dispersi solida yang dihasilkan termasuk laju pelarutannya, karena dispersi solida yang terbentuk mempunyai ukuran partikel yang lebih kecil. Metode pelarutan digunakan karena menghasilkan tipe dispersi solida yang berbeda dari

metode pelelehan. Pada metode pelelehan terbentuk tipe campuran eutektik sederhana sedangkan tipe larutan padat interstitial terbentuk pada metode pelarutan (Farmawati, 1997). Metode pelarutan dapat meningkatkan laju pelarutan etopropasin HCl dalam air menjadi empat kali lebih baik dibandingkan obat murninya pada perbandingan berat 1:1 antara etopropasin HCl dengan komponen dispersi solida PEG 8000 (Prabhu et al., 2001). Ketoprofen sebagai obat tidak larut air apabila diformulasikan dengan PEG 6000 melalui dispersi solida memberikan jumlah ketoprofen terlarut yang jauh lebih besar. Jumlah obat terdisolusi dalam pembawa setelah 30 menit berturut-turut adalah 17,41%, 65,48% dan 96,80% untuk ketoprofen, campuran fisik dan dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 (1: 9, b/b) yang dipreparasi dengan metode pelarutan, namun jika dipreparasi dengan metode pelelehan tidak menunjukkan perbedaan kelarutan yang bermakna. Jumlah obat terdisolusi dalam pembawa setelah 30 menit adalah 93,58 % untuk metode pelelehan (Jachowicz et al., 2000).

Sebagai alternatif usaha peningkatan laju pelarutan ketoprofen dapat melalui pembentukan sistem dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 yang ditambahkan pembawa yang tidak larut sebagai adsorben. Metode tersebut merupakan kombinasi metode dispersi solida dan metode adsorpsi permukaan pembawa. Dalam hal ini laktosa dapat berfungsi selain sebagai adsorben dalam membantu penguapan pelarut juga meningkatkan laju pelarutan bahan obat, karena bahan obat tersebut terdeposit dalam bentuk minuskuler pada permukaan adsorben dengan permukaan yang luas (Monkhouse & Lach, 1972). Metode gabungan tersebut dibuktikan oleh Gupta et al. (2001) mampu meningkatkan laju pelarutan bahan obat sukar larut BAY 12-9566

dengan pembawa gelucire 50/13 dan neusilin US2 (magnesium aluminosilikat) sebagai adsorben pada permukaan. Sebagai bahan adsorben digunakan laktosa karena memiliki sifat mudah larut dalam air, luas permukaan efektif yang besar dan higroskopisitasnya rendah sehingga dapat mendukung peningkatan laju pelarutan dispersi solida ketoprofen-PEG 6000.

Arias et al. (1996) membandingkan empat konsentrasi triamteren (5%, 10%, 20% dan 30% b/b) dalam pembawa PEG 6000 untuk membuat dispersi solida triamteren-PEG 6000. Didapatkan hasil bahwa PEG 6000 dengan rasio yang tinggi (95% PEG 6000) dapat mempercepat proses pelepasan sehingga laju pelarutan yang didapat menjadi lebih tinggi. Pada perbandingan 1: 9 (b/b) dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 memberikan kelarutan dalam air dua kali lebih besar dibandingkan pada perbandingan 1: 1 (b/b) dan lima kali lebih besar daripada ketoprofen murni (Jachowicz et al., 2000). Tetapi perbandingan tersebut akan menimbulkan masalah apabila diformulasi dalam sediaan per oral bentuk padat karena dosis lazim ketoprofen yang besar, sehingga dalam penelitian ini mencari perbandingan optimal yang masih dapat diaplikasikan dalam formulasi. Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh PEG 6000 terhadap dispersi solida ketoprofen dengan berbagai perbandingan dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 (1:1; 1:2; 1:4 dan 1:6) b/b dengan penambahan laktosa sebanyak 2 bagian terhadap ketoprofen yang dilakukan dengan metode pelarutan. Pada perbandingan lebih dari 50% obat dapat mengakibatkan distribusi obat dalam pembawa tidak homogen sehingga kelarutannya dalam air menjadi lebih kecil. Digunakan alat uji disolusi

*paddle* dengan media disolusi *aquadest* yang kemudian diambil cuplikan pada waktu tertentu untuk memperoleh beberapa parameter yang diukur yaitu  $k$  (konstanta laju disolusi) dan harga persentase efisiensi disolusi setelah 120 menit ( $\%ED_{120}$ ).

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah penambahan PEG 6000 pada berbagai konsentrasi dari dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 yang diadsorbsikan pada laktosa dan dipreparasi dengan metode pelarutan berpengaruh terhadap peningkatan laju pelarutan ketoprofen dalam air?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh penambahan PEG 6000 pada berbagai konsentrasi terhadap laju pelarutan ketoprofen dalam air pada dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 yang diadsorbsikan pada laktosa dan dipreparasi dengan metode pelarutan.

## **1.4. Hipotesa Penelitian**

Penambahan PEG 6000 dengan berbagai konsentrasi pada dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 yang diadsorbsikan pada laktosa dan dipreparasi dengan metode pelarutan berpengaruh pada laju pelarutan ketoprofen dalam air.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi bahwa sistem dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 dalam konsentrasi tertentu yang diadsorbsikan pada laktosa dan dipreparasi dengan metode pelarutan memberikan laju pelarutan ketoprofen dalam air yang lebih tinggi sehingga dapat diaplikasikan dalam berbagai formulasi sediaan padat per oral.

