

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Ketoprofen dengan nama kimia (2- (3-benzoyl phenyl) propionic acid) dan dengan rumus kimia ($C_{16}H_{14}O_3$) (Rencher, Karavana, and Ozyazici, 2009). Ketoprofen merupakan Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) turunan dari asam propionat (Rencher, Karavana, and Ozyazici, 2009). Ketoprofen juga digunakan meredakan nyeri pasca operasi, kondisi sakit dan inflamasi seperti *gout* akut atau gangguan jaringan lunak dan untuk mengurangi demam (Rencher, Karavana, and Ozyazici, 2009). Ketoprofen diabsorpsi secara baik jika diberikan melalui intramuscular atau rektal, dan sedikit diabsorpsi jika diberikan secara topikal (Reynold, 1993).

Ketoprofen di masyarakat banyak digunakan dalam bentuk sediaan tablet, kapsul, suppositoria, tablet salut enterik, tablet lepas lambat, dan gel topikal (Djuanda, 2009). Produk ketoprofen yang beredar dipasaran diantaranya adalah Kaltrofen, Profenid, dan Pronalges (MIMS, 2015). Terapi ketoprofen secara oral sangat efektif dilakukan karena waktu paruhnya yang relatif pendek yaitu sekitar 2 jam, efek samping ketoprofen pada saluran pencernaan berupa iritasi pada lambung (Goodman and Gilman, 2007). Di sisi lain, penggunaan ketoprofen dalam dosis tinggi dapat menyebabkan pendarahan pada lambung sehingga diperlukan sistem penghantaran obat yang khusus agar kekurangan tersebut dapat diminimumkan (AMA, 1991).

Mekanisme kerja OAINS adalah reversibel penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) dan penurunan sintesis prostaglandin (Lionberger and Brennan, 2010). OAINS digunakan untuk kondisi inflamasi kronis seperti *rheumatoid arthritis* dan, kondisi pasca trauma (misalnya distorsi,

memar), untuk menghilangkan asal nyeri ringan moderat bervariasi, mengurangi demam, serta untuk mencegah peradangan lokal seperti gout (Hinz and Brune, 2008). Ketoprofen berdasarkan daftar obat esensial nasional (DOEN) tahun 2008 dalam bentuk sediaan supositoria dengan dosis 100 mg digunakan pada pasien pasca operasi yang belum bisa menerima pemberian obat secara oral dan tidak mengiritasi lambung. Efek samping OAINS pada gastrointestinal terbanyak adalah perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus atau perforasi dan obstruksi serta dispepsia (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

OAINS menyebabkan efek yang tidak menguntungkan pada lambung sebagai akibat dari penghambatan prostaglandin, yang berperan dalam perlindungan mukosa lambung. Karakter asam pada OAINS turunan asam propionat menyebabkan iritasi lokal, dan lesi pada mukosa gastrointestinal dikenal sebagai OAINS gastropati (Heynemann, Lawless, and Wall, 2000). Dua isoform COX (COX-1 dan COX-2) dimana COX-1 untuk produksi mukosa lambung dan pemeliharaan aliran darah ginjal sedangkan COX-2 inhibitor bertanggung jawab untuk efek anti-inflamasi. OAINS tidak selektif termasuk ketoprofen menghambat baik-COX 1 dan COX-2, sehingga tidak hanya memberikan efek analgesik anti-inflamasi saja tetapi efek samping pada gastrointestinal juga meningkat. Ketoprofen dengan pemberian secara peroral mempunyai efek terhadap gastrointestinal baik secara langsung karena obat ini bersifat asam maupun secara sistemik yang menghambat sekresi mukus, bikarbonat, dan prostaglandin (Imami, 2015).

Bentuk sediaan penghantaran alternatif untuk mengatasi keterbatasan ketoprofen tersebut adalah mengubah sistem penghantaran obat melalui rektal. Rute penghantaran obat melalui rektal lebih

menguntungkan karena dapat menghindari efek samping iritasi pada gastrointestinal dan *first-pass effect* (Abu El-Enin and El-Feky, 2013). Bentuk sediaan yang biasanya diberikan melalui rektal adalah supositoria dan gel. Supositoria adalah sediaan padat dengan berbagai bentuk dan bobot yang dimasukkan ke lubang tubuh (umumnya rektal, vaginal, atau uretral), kemudian meleleh, melarut, dan melepaskan kandungan obatnya sehingga menghasilkan efek obat (Depkes R.I, 2014). Supositoria melalui penghantarannya melalui rektal dapat memberikan efek lokal maupun sistemik. Supositoria yang padat memberikan perasaan asing, ketidaknyamanan, dan penolakan pasien yang bisa menurunkan tingkat kepatuhan dari pasien (Abu El-Enin and El-Feky, 2013). Menurut Abu El-Enin and El-Feky (2013) apabila supositoria mencapai akhir rektal, penghantaran obatnya mengalami *first-pass effect*, sehingga upaya yang dilakukan untuk pengembangan bentuk sediaan rektal cair yang membentuk gel dalam tubuh.

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi dalam suatu cairan. Gel memiliki keuntungan diantaranya tidak lengket, konsentrasi bahan pembentuk gel yang dibutuhkan hanya sedikit untuk membentuk massa gel yang baik, viskositas gel tidak mengalami perubahan yang berarti pada suhu selama penyimpanan (Lieberman, Reiger and Banker, 1989). Gel yang bagus pada sediaan rektal yaitu tidak bocor setelah pemberian dan memiliki kekuatan *bioadhesive* agar tidak mencapai akhir dari usus besar, sediaan yang baik tidak memberikan rasa sakit pada saat pemberian dan tetap di tempat tujuan penghantaran untuk menghindari *first-pass effect* di hati dan saluran pencernaan (Abu El-Enin and El-Feky, 2013). HPMC merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang

tahan terhadap fenol dengan kestabilan pada pH 3 hingga 11. HPMC membentuk gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Ketoprofen merupakan obat yang termasuk dalam kelompok *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) *class* II dengan memiliki sifat kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan obat berkaitan dengan proses absorpsi dan avaiabilitas dalam tubuh yang menentukan efek farmakologi. Absorpsi sistemik suatu obat dari ekstrasvaskuler dipengaruhi oleh sifat-sifat fisiko-kimia dari obat. Obat dengan kelarutan yang kecil dalam air, laju pelarutan seringkali menjadi tahap yang paling lambat, sehingga menjadi faktor penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat (Shargel, Yu and Wu, 2005). Hal ini diketahui bahwa kelarutan yang rendah mempengaruhi laju disolusi dan kadar obat dalam tubuh (Rencher, Karavana, and Ozyazici, 2009). Hal ini diketahui bahwa kelarutan yang kecil umumnya menyebabkan penurunan bioavailabilitas, menghadirkan tantangan utama dalam formulasi obat (Sheng *et al.*, 2006). Kelarutan dapat diperbaiki dengan pembentukan garam, pemasukan grup hidrofil atau dengan bahan pembentukan misel, pengecilan ukuran partikel, dispersi solida, dan mikroenkapsulasi (Martin, Swarbick and Cammarata, 1993). Penambahan pelarut atau kosolven merupakan salah satu upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang mempunyai sifat kelarutan kecil atau praktis tidak larut dalam air (Ansel, 1989). Sebagai upaya dalam peningkatan kelarutan obat yaitu dengan penambahan kosolven, salah satunya yang biasanya digunakan yaitu propilen glikol.

Kosolven adalah pelarut yang ditambahkan untuk melarutkan atau meningkatkan stabilitas dari suatu zat, cara ini disebut kosolvensi. Cara ini

cukup potensial dan sederhana dibanding beberapa cara lain yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas suatu bahan. Penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas sistem, yang dapat ditunjukkan dengan perubahan tetapan elektriknya (Swarbrick and Boylan, 1995). Dengan meningkatnya kelarutan, maka bahan obat akan lebih mudah lepas dari basis yang selanjutnya akan berpengaruh pada efektifitasnya (Barry, 1983).

Propilen glikol berbentuk cair, jernih, tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau, rasa manis, sedikit tajam menyerupai gliserin. Propilen glikol larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, inkompatibel dengan reagen oksidasi seperti kalium permanganat. Propilen glikol bersifat higroskopis, stabil pada suhu dingin dan wadah tertutup rapat. Pada suhu tinggi dan di tempat terbuka cenderung mengoksidasi, menimbulkan produk seperti propionaldehida, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat, stabil ketika dicampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air. Propilen glikol atau propana-1,2-diol adalah salah satu jenis pelarut atau kosolven yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dalam formulasi sediaan cair maupun semi padat.

Propilen glikol dalam sediaan farmasi berfungsi sebagai humektan, pelarut, pelicin, dan sebagai penghambat fermentasi pertumbuhan jamur, desinfektan, serta dapat meningkatkan kelarutan (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Propilenglikol berfungsi sebagai kosolven dapat meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga meningkatkan penetrasinya melalui membran untuk mencapai tempat aksinya. Propilenglikol sebagai humektan dan kosolven pada kadar 10-24% (Boylan, Copper and Zak, 1994). Propilen glikol digunakan secara luas dalam formulasi sediaan

farmasi, industri makanan maupun kosmetik, dan dapat dikatakan relatif non toksik (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tirunagari *et al* (2012) propilen glikol dengan konsentrasi 10% merupakan kosolven yang baik pada flurbiprofen yang memiliki kelarutan yang rendah di dalam air serta memiliki sifat asam dengan perbandingan antara PEG-400 dan juga etanol. Pada penelitian yang di lakukan oleh Melani, Purwanti dan Soeratri (2005) mengenai pengaruh penambahan kosolven propilen glikol terhadap laju pelepasan gel dietilammonium diklofenak dengan menggunakan konsentrasi 10%, 15% dan 20% dapat meningkatkan kelarutan. Hasil uji menunjukkan konsentrasi yang terbaik adalah 15% dikarenakan pada konsentrasi 20% terjadi penurunan laju pelepasan obat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Setty, Babubhai dan Pathan (2010) tentang formulasi sediaan gel valdecoxib dengan menggunakan propilen glikol sebagai kosolven dan HMPC sebagai *gelling agent*. Konsentrasi propilen glikol yang digunakan adalah 2,5%, 5% dan 10%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa propilen glikol dengan konsentrasi 10% memiliki pengaruh terhadap pelepasan valdecoxib dimana peningkatan konsentrasi propilen glikol memberikan kelarutan terhadap obat sehingga permeasi obat lebih tinggi. Tetapi pada peningkatan propilen glikol dengan konsentrasi 20% terjadi penurunan terhadap fluks penurunan mungkin di sebabkan adanya kelarutan yang lebih tinggi serta afinitas obat terhadap pembawa. Berdasarkan penelitian terdahulu rentang konsentrasi propilen glikol sebagai kosolven sebesar 2,5-15%, pada penelitian ini menggunakan perbedaan konsentrasi kosolven propilen glikol sebesar 0%; 7,5%; 10% dan 12,5% terhadap laju pelepasan gel rektal ketoprofen dengan basis gel HPMC. Selanjutnya sediaan gel dilakukan uji mutu fisik, penetapan kadar,

dan uji pelepasan. Uji mutu fisik meliputi organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar dan viskositas. Uji pelepasan menggunakan metode *franz diffusion cell*. Kemudian di lanjutkan analisis data menggunakan *One Way ANOVA* untuk membandingkan hasil pengujian secara signifikan dari masing-masing formula. Apabila adanya perbedaan bermakna dimana nilai ($F_{hitung} > F_{tabel}$) maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* yaitu *Tukey* untuk melihat lebih jelas perbedaan dari masing-masing formula (Field, 2000).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, masalah yang akan diteliti dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi dari propilen glikol (7,5%, 10% dan 12,5%) terhadap mutu fisik dan laju pelepasan gel rektal ketoprofen ?
2. Berapakah konsentrasi propilen glikol yang dapat memberikan hasil terbaik terhadap laju pelepasan gel rektal ketoprofen ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol dengan berbagai konsentrasi (7,5%, 10% dan 12,5%) sebagai kosolven terhadap mutu fisik dan pelepasan gel rektal ketoprofen.
2. Mengetahui konsentrasi propilen glikol yang memberikan hasil laju pelepasan gel rektal ketoprofen yang terbaik dan memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Propilen glikol dengan berbagai konsentrasi pada sediaan gel rektal ketoprofen dapat memberikan pengaruh terhadap mutu fisik dan laju

pelepasan. Pada konsentrasi 12,5% propilenglikol memberikan efek terbaik terhadap laju pelepasan sediaan gel rektal ketoprofen dibandingkan dengan propilen glikol dengan konsentrasi yang lainnya.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang di harapkan dalam penelitian ini adalah diperoleh hasil konsentrasi propilen glikol yang terbaik untuk laju pelepasan ketoprofen dalam sediaan gel, sehingga ketoprofen dapat bermanfaat sebagai analgesik dalam bentuk gel dengan sistem penghantaran melalui rektal. Selain itu dengan adanya penelitian ini, diharapkan adanya perkembangan terhadap ilmu pengobatan di Indonesia.