

# I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang berperan penting dalam menentukan bioavailabilitas sediaan obat untuk pemberian secara oral. Obat-obat yang diberikan secara oral, harus memiliki kelarutan yang baik, sehingga laju disolusinya bagus dan bioavailabilitasnya terpenuhi untuk dapat mencapai sirkulasi sistemik dan memberikan efek terapi (Shargel and Yu, 2005). Namun, sekitar 95% zat aktif menunjukkan bioavailabilitas yang rendah dan beragam, dan hampir 40% senyawa obat baru merupakan obat yang sukar larut dalam air (Chowdary, *et al.*, 2013). Obat dengan kelarutan yang rendah tersebut tentunya juga memiliki laju disolusi yang juga rendah. Dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), obat-obat dengan kelarutan rendah ini, dikelompokkan ke dalam kelas II dan IV. Salah satu obat yang tergolong dalam BCS kelas II adalah Ketoprofen (Yadav, *et al.*, 2013).

Ketoprofen merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (NSAIDs), turunan dari asam propionat, yang digunakan secara luas sebagai analgetik dan antiinflamasi. Ketoprofen merupakan senyawa asam lemah, yang praktis tidak larut dalam air (Shohin, *et al.*, 2012; Zayed, 2014). Ada beberapa metoda yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang sukar larut dalam air, seperti ketoprofen ini, salah satunya adalah dengan pembuatan dispersi padat (Chan, *et al.*, 2015).

Dispersi padat merupakan suatu metode dimana obat yang sukar larut dalam air didispersikan secara molekular dalam matriks atau pembawa yang

hidrofilik. Matriks yang digunakan dapat berupa kristalin ataupun amorf (Sareen, *et al.*, 2014). Banyak penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa metode dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen. Khaleel menyatakan bahwa dispersi padat Ketoprofen dengan pembawa PVP K-30 dan Tween 80 (rasio 3:1) menunjukkan pelepasan terbaik, yaitu sebanyak 95% dibandingkan pelepasan senyawa murninya yang hanya 23,2% pada menit ke-5 (Khaleel, *et al.*, 2011). Penelitian oleh Jachowicz tentang dispersi padat Ketoprofen dengan Macrogol, menunjukkan pelepasan 43,69% dibandingkan senyawa murninya yang hanya 10,05% (Jachowicz, *et al.*, 2000). Zayed juga menyatakan bahwa dispersi padat Ketoprofen dengan Aerosil 200 menunjukkan pelepasan 100% pada 60 menit dibandingkan senyawa murni yang tidak lebih dari 40% (Zayed, 2014).

Pemilihan pembawa dalam sistem dispersi padat memberikan pengaruh pada obat yang terdispersi. Pembawa yang mudah larut dalam air (hidrofilik) akan mempercepat pelepasan obat dari matriks, dan pembawa yang sukar larut dalam air (hidrofobik) akan menyebabkan pelepasan obat menjadi diperlambat. Dalam beberapa tahun terakhir ini, teknik dispersi padat untuk mengontrol pelepasan obat atau menunda proses disolusi telah dikembangkan. Keuntungan dari sistem dispersi padat pelepasan terkontrol ini adalah struktur yang dihasilkan berupa monolitik, yang mencegah resiko terjadinya ledakan pelepasan (*burst release*) (Chiou and Riegelman, 1971; Giri, *et al.*, 2012).

Adapun contoh polimer yang dapat digunakan untuk sistem dispersi padat dengan pelepasan terkontrol adalah Eudragit L 100. Eudragit L 100 adalah copolimer anionik dari asam metakrilat dan metil metakrilat. Eudragit merupakan senyawa *glassy*, yang dalam bidang farmasi umumnya digunakan sebagai agent

penyalut untuk memodifikasi pelepasan obat dari bentuk sediaan. Eudragit L digunakan jika pelepasan yang diinginkan bukanlah di lambung. Eudragit L tidak larut pada pH rendah, tetapi membentuk garam dan larut pada pH diatas 6 (Joshi, 2013; Rowe, *et al.*, 2009). Eudragit L telah digunakan sebelumnya untuk meningkatkan disolusi griseofulvin dan spironolakton pada pH 6,8 (Giri, *et al.*, 2012; Leuner and Dressman, 2000). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yanty, juga membuktikan bahwa eudragit L 100 dapat meningkatkan laju disolusi klaritromisin dalam sistem dispersi padat sebesar 60,03%, dibandingkan senyawa murninya yang hanya 45,73% (Yanty, 2015).

Pemberian ketoprofen secara oral dapat menyebabkan efek samping pada saluran cerna (lambung), karena sifat asam dari obat itu sendiri. Karenanya, dengan pembuatan dispersi padat pelepasan terkontrol menggunakan Eudragit L 100, diharapkan resiko efek samping akan berkurang karena pelepasan obat akan terjadi di usus, bukan di lambung (Cerciello, 2015; Cetin, 2010).

Berdasarkan uraian tersebut, maka dilakukan penelitian tentang dispersi padat ketoprofen menggunakan Eudragit L 100 sebagai pembawa dengan metoda pelarutan, yang diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi ketoprofen pada saluran pencernaan (terutama pada usus).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian sebagai berikut:

1. Apakah pembuatan dispersi padat Ketoprofen – Eudragit L 100 dengan metoda pelarutan dapat memperbaiki sifat fisikokimia ketoprofen sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya?
2. Apakah pembuatan dispersi padat Ketoprofen – Eudragit L 100 dapat menunda pelepasan ketoprofen dalam cairan lambung dan meningkatkan pelepasannya pada cairan usus?
3. Formula manakah yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pembuatan sistem dispersi padat dengan metoda pelarutan, yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen.
2. Mengetahui seberapa besar pengaruh pembuatan dispersi padat Ketoprofen – Eudragit L 100 terhadap perubahan sifat fisikokimia dan laju disolusi ketoprofen.
3. Mengetahui formula terbaik yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen.

#### 1.4 Hipotesa

$H_1$  : Dispersi padat Ketoprofen – Eudragit L 100 yang dibuat dengan metode pelarutan dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen

$H_0$  : Dispersi padat Ketoprofen – Eudragit L 100 yang dibuat dengan metode pelarutan tidak dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen

#### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan, dapat menambah informasi tentang karakteristik ketoprofen yang dibuat dengan sistem dispersi padat sehingga dapat membantu dalam pengembangan bentuk sediaan obat.
2. Bagi peneliti, dapat menambah wawasan mengenai studi dispersi padat untuk bahan obat yang sukar larut dalam air sehingga dapat memperbaiki sifat fisikokimia bahan obat dan meningkatkan laju disolusinya.
3. Bagi institusi, dapat menambah referensi atau rujukan tentang pengembangan bentuk sediaan khususnya dispersi padat.

