

# I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Ketoprofen secara luas telah digunakan sebagai obat analgetika antiinflamasi nonsteroidal turunan asam propionat yang mempunyai aktivitas kerja menghambat enzim siklooksigenase dan lipoksigenase. Ketoprofen telah digunakan secara luas dalam pengobatan rematik artritis, osteoritis dan gout. (Katzung, 2001). Ketoprofen merupakan senyawa berbentuk kristalin putih atau hampir putih yang praktis tidak larut dalam air. Ketoprofen merupakan salah satu obat analgetik yang termasuk dalam kategori obat yang dikelompokkan dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dalam air dengan permeabilitas membran yang tinggi, sehingga sedikit diabsorpsi dalam saluran pencernaan (Chowdary *et al.*, 2013).

Sifat fisikokimia seperti kelarutan dan permeabilitas dari suatu zat aktif memainkan peranan penting dalam disolusi, absorpsi dan bioavailabilitas (Jagadeesan & Radhakrisnan, 2013). Obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air (*poorly soluble drugs*) akan menyebabkan laju disolusinya menjadi lambat sehingga akan mempengaruhi proses absorpsi dan aktivitas terapeutik dari obat tersebut. Dalam proses kinetika ini menjadi tahap penentu kecepatan (*rate limiting step*) absorpsi obat sehingga jumlah total obat yang akan tinggal di saluran cerna akan sedikit sekali.

Berbagai strategi dapat dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi obat seperti triturasi, *grinding*, *ball milling*, mikronisasi energi fluida, pembentukan garam dan presipitasi (Chivate *et al.*, 2013). Terdapat beberapa metode yang

digunakan dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, antara lain pembuatan dispersi padat, teknologi nanosuspensi, adanya pengaruh solubilisasi dengan surfaktan, modifikasi senyawa bentuk garam dan solvate (Sareen, *et al.*, 2014).

Sistem dispersi padat adalah suatu sistem dispersi yang terdiri dari satu atau lebih zat aktif didispersikan dalam pembawa inert pada keadaan padat. Zat aktif didispersikan kedalam suatu pembawa yang mudah larut dapat mempercepat proses pelarutan. Pada sistem dispersi padat diharapkan obat terlepas dalam bentuk partikel halus dan bahkan dalam bentuk molekul. Dispersi padat dapat dibuat dengan metoda peleburan, pelarutan, serta gabungan pelarutan dan peleburan (Chiou & Riegelman, 1971).

*Co-grinding* merupakan metode yang terdiri dari proses yang relatif sederhana dan mudah dilakukan serta waktu yang dibutuhkan relatif lebih singkat. Metode ini dapat digunakan untuk menghasilkan material amorf atau untuk menghasilkan ketercampuran antara zat aktif dengan zat pembawa (Riekes *et al.*, 2014). *Co-grinding* menyebabkan terjadinya perubahan sifat padatan senyawa obat. Mekanisme peningkatan kelarutan dan disolusi dari dispersi padat *co-grinding* dapat terjadi melalui pengurangan ukuran partikel, perubahan bentuk kristal menjadi amorf, peningkatan sifat pembasahan dari partikel obat, pengurangan agregasi partikel obat atau kombinasi beberapa mekanisme tersebut (Barzegar *et al.*, 2010; Zhong *et al.*, 2013)

Banyak pembawa telah digunakan untuk persiapan dispersi padat untuk senyawa yang buruk kelarutannya dalam air. Pembawa yang mudah larut dalam air (hidrofilik) akan mempercepat pelepasan obat dari matriks (Chiou &

Riegelman, 1971). Salah satu pembawa yang dapat digunakan pada sistem dispersi padat adalah *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) merupakan salah satu polimer hidrofilik. HPMC merupakan polimer nonionik yang larut air, merupakan campuran selulosa dan eter. HPMC digunakan sebagai bahan bioadhesif, pembentuk film, zat penyalut, zat pengontrol pelepasan obat, agen pendispersi, peningkat disolusi, emulgator, stabilizer emulsi, zat peningkat viskositas, pengikat dan mukoadhesif. HPMC adalah salah satu polimer yang bisa digunakan untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas dan laju disolusi obat yang buruk (Rowe, *et al.*, 2009).

Pada penelitian sebelumnya pembentukan dispersi padat antara ketoprofen dengan pembawa PVP K-30 : tween 80 (3:1) terjadi peningkatan laju disolusi sebesar 95 % dibanding senyawa murninya hanya 23,2% (Khalel et al., 2011), ketoprofen macrogol memberikan hasil pelepasan sebesar 43,69% dibandingkan senyawa murninya yang hanya 10,05% (Jachowicz, et al., 2000) sampai saat ini belum ada data mengenai pembuatan dan evaluasi dari ketoprofen - HPMC dalam pembentukan dispersi padat

Berdasarkan hal tersebut diatas maka akan dilakukan penelitian dispersi padat ketoprofen menggunakan HPMC sebagai pembawa dengan metoda pelarutan dan *co-grinding* yang diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi dari ketoprofen.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian sebagai berikut:

1. Apakah pembuatan dispersi padat dengan metoda pelarutan dan *co-grinding* dapat memperbaiki sifat fisikokimia ketoprofen sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya?
2. Metoda dan formula yang manakah yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pembuatan sistem dispersi padat yang dibuat dengan metoda pelarutan dan *co-grinding* dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen
2. Untuk mengetahui metoda dan formula yang baik yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia ketoprofen tersebut dan meningkatkan laju disolusinya.

### 1.4 Hipotesa

$H_1$  : Pembuatan sistem dispersi padat ketoprofen-HPMC yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dan *co-grinding* dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ketoprofen.

$H_0$  : Pembuatan sistem dispersi padat yang dibuat dengan metoda pelarutan dan *co-grinding* 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 tidak larut air sehingga dapat merubah sifat fisikokimia bahan obat dan meningkatkan laju disolusinya.
3. Bagi institusi sebagai tambahan referensi atau rujukan tentang pengembangan bentuk sediaan khususnya dispersi padat.

