BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Celecoxib merupakan obat golongan anti-inflamasi non-steroid (NSAIDs) yang spesifik dalam menghambat kerja enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Obat ini memiliki efek farmakologis sebagai anti-inflamasi, antipiretik, analgesik, dan penghambat platelet atau trombosit sehingga digunakan untuk mengobati penyakit osteoartritis, arthritis rheumatoid, spondilitis ankilosa, polip kolorektal, arthritis juvenile, dismenor, nyeri dan pengobatan kanker (1,2).

Celecoxib merupakan padatan kristal berbentuk jarum yang berwarna kuning pucat; serbuk atau serbuk kristal berwarna putih (3,4). Celecoxib sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam pelarut organik seperti methanol, etanol, dimetilsulfoksida (DMSO), dan dimetilformaldehid (DMF) (4–7). Kelarutan celecoxib yang sangat rendah dalam air menyebabkan rendahnya bioavaibilitas obat dalam tubuh. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), celecoxib masuk ke dalam kategori obat kelas II, yaitu obat yang sukar larut dalam air namun memiliki permeabilitas atau absorbsi gastro intestinal yang tingi (8). Obat yang termasuk BCS kelas II memiliki *rate-limiting step* pada kelarutan obat dalam saluran gastro intestinal (9), oleh karena itu perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kelarutannya. Ada beberapa cara yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat ini, seperti mikroemulsifikasi yang meningkatkan konsentrasi maksimal celecoxib 1,21 kali lebih besar (10), kompleks inklusi dengan β-siklodekstrin meningkatkan kecepatan pelepasan celecoxib 22-23 kali lebih besar (11), pembentukan nanosuspensi meningkatkan kadar celecoxib menjadi 78 mg/L setelah 120 menit (12), pembentukan nanopartikel dengan surfaktan meningkatkan konsentrasi maksimum celecoxib tiga kali lipat celecoxib murni (13).

Salah satu metode yang dilakukan untuk memperbaiki sifat fisikokimia celecoxib adalah pembentukan sistem dispersi padat. Metode dispersi padat

merupakan salah satu usaha yang telah banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat. Pembentukan dispersi padat dilakukan dengan cara mendispersikan atau mencampurkan satu atau lebih zat aktif obat dengan zat tambahan/ matriks/ pembawa inert dalam keadaan padat. Dispersi padat dilakukan dengan cara pelelehan, pelarutan lalu penguapan, atau dengan cara gabungan metode pelelehan dan penguapan pelarut (14). Pembentukan dispersi padat celecoxib yang pernah diteliti sebelumnya yaitu pembuatan dispersi padat fosfolipid nano partikel celecoxib menggunakan kombinasi pembawa Phospholipoid E80-trehalose dengan metode *spray drying* dan *freeze drying* yang menunjukkan hasil kelarutan 10,7-29 kali lebih besar untuk *spray drying* dan 12,0-31,7 kali lebih besar untuk *freeze drying* dari pada celecoxib murni (15). Dispersi padat celecoxib menggunakan polimer PVP-K30 dengan metode pelelehan menunjukkan pelepasan celecoxib 36,23-85,69% dengan rasio 1:2 dan 32,14-62,35% dengan rasio 1:4 bila dibandingkan dengan pelepasan celecoxib murni 20,08% setelah satu jam (16). Dispersi padat amorf celecoxib dengan metoda pelelehan dan menggunakan pembawa PVP-K menunjukkan konsentrasi disolusi 21-22µg/ml, sedangkan dengan pembawa HPMC menunjukkan pelepasan 100% (17).

Pada penelitian ini Poloxamer 188 dipilih sebagai polimer dalam pembentukan sistem dispersi padat. Poloxamer adalah surfaktan nonionik blok kopolimer polioksietil-polipropilen yang terdiri dari blok hidrofilik korona etilen oksida dan inti hidrofob (polipropilen oksida) yang disusun dalam struktur triblock yang menghasilkan kopolimer amphiphilic (18). Poloxamer 188 memiliki berat molekul rata-rata 7680-9510 dan titik leleh 52-57°C (19).

Pada penelitian sebelumnya, Poloxamer 188 sebagai co-polimer bersama dengan PVP-K30 dan metode spray drying dapat meningkatkan kelarutan dispersi padat ezetimibe 70-80 kali zat murninya (20). Dispersi padat atrovastatin calcium-Poloxamer 188 dengan metode penguapan pelarut mengalami peningkatan pada pH 4,5-6,8 sebanyak 100% daripada zat muninya (21). Kelarutan meloxicam dalam air meningkat dari 12,45 µg/ml menjadi 214,14 µg/ml saat dibuat menjadi dispersi padat meloxicam-Poloxamer 188 dengan metode *kneading* (22). Dispersi padat aripiprazole-PVP/Poloxamer 188 dengan metode ekstrusi lebur mengalami

peningkatan persen disolusi menjadi ≥70-100% pada pH 1,2 dibandingkan aripiprazole murni yang memiliki persen disolusi <50% (23).

Freeze drying atau liofilisasi adalah proses pengeringan bahan di mana pelarut dan/ atau media suspensi dibekukan pada suhu rendah, disublimasi dan dikeringkan sehingga tidak ada air yang terkandung di dalam bahan (24). Pengeringan pada suhu rendah mencegah degradasi produk yang tidak tahan panas. Produk yang dihasilkan memiliki bentuk fisik yang menarik dan dapat direhidrasi dengan cepat (25). Metode *freeze drying* telah banyak digunakan di industri makanan dan bidang kesehatan. Contoh penggunaan *freeze drying* di bidang kesehatan adalah pembuatan sistem dispersi padat asam usnat dengan polimer gelucire 44/14 (26) dan Poloxamer 188 (27) untuk meningkatkan kelarutan asam usnat dalam air. Somer *et al*. (28) membuat kompleks inklusi nistatin dengan β-siklodekstrin menggunakan *freeze drying* untuk melihat interaksi antara kedua zat tersebut di dalam bentuk kompleksnya. Khanfar *et al*. (29) mencoba meningkatkan disolusi dan bioavaibilitas ezetimibe dengan Soluplus menggunakan metoda *freeze drying* untuk meningkatkan keefektifan obat dalam menurunkan kolesterol.

Berdasarkan uraian diatas, belum ada penelitian tentang pembuatan dispersi padat celecoxib menggunakan polimer Poloxamer 188 dengan menggunakan metoda *freeze drying*. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dicoba membuat dispersi padat celecoxib menggunakan polimer Poloxamer 188 dengan metoda *freeze drying* dan dilakukan karakterisasi sifat padatan serta uji kelarutan dan disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah karakteristik dispersi padat celecoxib dengan Poloxamer 188?
2. Apa pengaruh dispersi padat terhadap kelarutan celecoxib dengan Poloxamer 188?

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuat dan mengkarakterisasi dispersi padat celecoxib dengan Poloxamer 188
2. Mengetahui pengaruh dispersi padat terhadap kelarutan celecoxib dengan Poloxamer 188

1.4 Hipotesis Penelitian

Kelarutan celecoxib lebih tinggi bila dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan polimer Poloxamer 188 dan metoda *freeze drying*.

1.5 Manfaat Penelitian

Meningkatkan ilmu pengetahuan tentang usaha peningkatan kelarutan dengan cara pembuatan sistem dispersi padat dan karakterisasi zat obat celecoxib yang sukar larut dalam air namun memiliki permeabilitas yang tinggi serta bermanfaat dalam mengobati inflamasi dengan efek pada saluran GI yang lebih kecil.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA