

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Ketoprofen (*2-(3-benzoyl phenyl) propionic acid*) adalah termasuk golongan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang digunakan secara luas untuk mengatasi nyeri dan radang pada penyakit reumatik yang ringan serta gangguan otot skelet lainnya, digunakan juga untuk terapi nyeri setelah pembedahan ortopedik; gout akut; dan *dismenorea* (SHOHIN, et al., 2012) (Kantor, 1986) (Fossgreen, 1976). Di Indonesia, jumlah obat beredar dan terdaftar di Badan POM RI yang mengandung ketoprofen ada sekitar 98 item dalam berbagai bentuk sediaan, seperti; kapsul, tablet, larutan injeksi, suppositoria, tablet lepas lambat, dan tablet salut enterik. (BPOM RI, 2020)

Sebanyak 23 item sediaan ketoprofen yang beredar di Indonesia adalah dalam bentuk tablet salut enterik (BPOM RI, 2020). Sediaan tablet salut enterik ketoprofen dikembangkan untuk tujuan mencegah obat lepas di lambung dan meningkatkan penyerapannya di saluran cerna. Seperti juga golongan OAINS lainnya, ketoprofen mempunyai efek langsung terhadap saluran pencernaan, yaitu menyebabkan iritasi pada permukaan dinding mukosa lambung dan gangguan pencernaan yang serius apabila dikonsumsi secara oral (Matsui H, et al., 2011).

Sampai saat ini, dalam Farmakope Indonesia belum tersedia monografi untuk tablet salut enterik ketoprofen (Menkes, 2014). Kompendial resmi lainnya seperti: *United State of Pharmacopeia* (USP) 39, *British Pharmacopeia* (BP) 2017, *Indian Pharmacopoeia* (IP) 2010, dan *Japanese Pharmacopoeia* (JP) 2016, juga tidak memuat secara spesifik monografi tablet salut enterik ketoprofen. Walaupun monografi untuk sediaan ketoprofen lainnya telah tersedia di berbagai kompendial, tetapi tetap dibutuhkan monografi khusus yang memuat metoda pengujian mutu dari tablet salut enterik ketoprofen untuk menjamin kualitas dari obat yang beredar dalam rangka memberikan perlindungan kepada masyarakat (USP, 2016).

Penetapan kadar, keseragaman kandungan dan uji disolusi merupakan parameter-parameter uji yang dicantumkan dalam monografi obat sediaan padat. Parameter tersebut dijadikan indikator untuk menjamin stabilitas suatu sediaan

obat selama masa simpannya saat berada di pasaran dalam rangka pengawasan obat yang beredar ataupun sebagai syarat dalam regulasi pendaftaran sediaan obat oleh lembaga otoritas (Bajaj, Singla, & Sakhuja, 2012). Untuk itu, diperlukan pengembangan metode analisis terhadap penetapan kadar, keseragaman kandungan dan uji disolusi sediaan obat yang dimaksud (USP, 2016).

Beberapa metode penetapan kadar ketoprofen dalam berbagai sediaan seperti tablet, kapsul, krim, gel topikal dan sampel biologis, seperti darah, plasma dan urin telah dilaporkan. Metode analisis yang digunakan untuk penetapan kadar ketoprofen antara lain adalah spektrofotometri (Kormosh, 2009), elektroforesis kapiler (Blanco *et al.*, 2003) dan kromatografi cair kinerja tinggi (Dvořák J. *et al.*, 2004) (Bempong, 2005) (Yadav *et al.*, 2016). Studi pengujian *in vitro* tablet salut enterik ketoprofen juga telah dilaporkan dalam bentuk studi komparasi terhadap merk dagang yang beredar menggunakan metoda spektrofotometri untuk penetapan kadarnya (Zafar, *et al.*, 2017) (Ali, *et al.*, 2009) (Qureshi, *et al.*, 1994). Metode analisis yang digunakan diadopsi dari metode penetapan kadar hasil uji disolusi ketoprofen dalam sediaan padat seperti kapsul dan kapsul *extended release* sebagaimana yang ada dalam *British Pharmacopeia* (BP) dan *United State of Pharmacopeia* (USP). Penggunaan spektrofotometri lebih disukai karena lebih efektif, cepat dan mudah dalam penanganannya (Busaranon, Suntornsuk dan Suntornsuk, 2006). Tetapi untuk obat dengan dosis besar seringkali diperlukan pengenceran. Selain itu, analisis dengan metoda spektrofotometri tidak bisa digunakan jika terdapat interfensi atau gangguan dari matriks pada rentang panjang gelombang yang digunakan (USP, 2016).

Dalam beberapa dekade terakhir, metoda KCKT banyak digunakan untuk pengujian kualitas mutu obat karena lebih spesifik, sensitif dan akurasi yang tinggi (Mendez, 2003)(Yadav *et al.*, 2016). Pengujian dengan metoda Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) banyak menjadi pilihan karena dapat memisahkan zat aktif dari gangguan matriks ataupun hasil degradasi (Dvořák J. *et al.*, 2004) (Bempong, 2005). Untuk alat KCKT yang dilengkapi dengan *autosampler*, pengujian menjadi lebih efisien dan menghemat waktu karena seringkali tidak memerlukan pengenceran jika dibandingkan dengan metoda spektrofotometer (USP, 2016).

Berdasarkan laporan penelitian yang dilakukan oleh Yadav dkk., telah dikembangkan metoda KCKT untuk pengujian ketoprofen dalam bentuk ruah dan proniosom, yang dioptimasi menggunakan mekanisme *quality by design (QbD)* (Yadav, *et al.*, 2016). Sampai saat ini belum ada laporan yang menggunakan metoda KCKT tersebut untuk pengujian ketoprofen dalam sediaan tablet salut enterik. Pengembangan metoda oleh Yadav dkk ini memberikan keunggulan, yaitu lebih efektif dari segi biaya, stabil, akurat, spesifik, handal, rentang yang sangat lebar dan waktu analisis yang cepat (Yadav *et. al.*, 2016) sehingga dapat dipertimbangkan untuk diaplikasikan terhadap pengujian analisis ketoprofen tablet salut enterik.

Dalam proses manufaktur produksi farmasi sediaan padat, uji disolusi merupakan faktor yang sangat penting dalam menilai kualitas sediaan (FDA, 1997). Tujuan dilakukannya uji disolusi adalah untuk memeriksa pelepasan zat aktif obat dari sediaan (tablet dan kapsul) dan memastikan konsistensi kualitas produk pada setiap bets produksi (Bajaj, Singla, & Sakhuja, 2012). Secara umum jumlah dan laju penyerapan obat tergantung pada pelepasannya dari bentuk sediaan (Dressman *et.al.*, 1998). Selain untuk mengontrol kualitas bentuk sediaan akhir, uji disolusi juga bertujuan untuk menilai setiap perubahan pada tahap-tahap formulasi. (Kumar, *et al.*, 2018) (Long & Chen, 2009). Dari sisi biofarmasetik, dengan adanya hubungan *in vitro in vivo* (IVIVC), uji disolusi juga dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas sediaan farmasi secara *in vivo* (Ansari M, 2004)

Ketoprofen adalah senyawa golongan asam 2-fenilpropionat tersubstitusi yang memiliki kelarutan rendah dalam air, yaitu sekitar 50 µg/mL atau lebih besar dari 1 : 100.000 bagian (praktis tidak larut), tetapi mudah larut dalam cairan alkali hidroksida dan karbonat serta larut bebas dalam alkohol, aseton dan diklormetana (BP, 2017). Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya ketoprofen dikategorikan ke dalam golongan BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II, yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. (SHOHIN, *et al.*, 2012). Oleh karena itu, sejumlah penelitian untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi ketoprofen telah banyak dilaporkan dalam rangka meningkatkan ketersediaan hayatinya (Cheng, *et al.*, 2018)(Cerciello, *et al.*, 2016) (Medeiros, *et al.*, 2017)

Untuk mencapai fungsinya dalam mengontrol kualitas sediaan dari tiap betas yang diproduksi, perlu dikembangkan metode uji disolusi yang bersifat diskriminatif secara sistematis sejak tahap awal pengembangan produk jadi (Karkossa dan Klein, 2017). Hal ini memungkinkan formulator untuk mengadopsi pendekatan yang tepat dalam menyelesaikan prototipe formula dan melanjutkan proses untuk skala yang lebih besar (Anand, et al., 2011). Lembaga otoritas yang memiliki wewenang dalam pengawasan mutu obat yang beredar, bertugas memastikan produk yang beredar memenuhi kualitas yang baik (FDA, 1997). Untuk itu, dibutuhkan rancangan pengujian yang memadai dan mempunyai kekuatan *diskriminating*, sehingga metode uji disolusi yang digunakan dapat membedakan mana produk yang baik ataupun yang buruk (Karkossa, dan Klein, 2017)

B. Rumusan Masalah

- 1) Apakah metoda penetapan kadar tablet salut enterik ketoprofen secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dikembangkan dan divalidasi memenuhi syarat untuk pengujian mutu tablet salut enterik ketoprofen ?
- 2) Apakah perbandingan metoda KCKT dengan metoda spektrofotometri UV yang digunakan untuk penetapan kadar ketoprofen akan memberikan perbedaan yang signifikan?
- 3) Apakah metoda disolusi yang akan dikembangkan akan menghasilkan metoda uji yang bersifat diskriminatif terhadap produk tablet salut enterik ketoprofen ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan metoda analisis untuk penetapan kadar dan mencari metoda uji disolusi tablet salut enterik ketoprofen yang diskriminatif sehingga dapat digunakan untuk pedoman uji dalam analisis rutin. Metode yang dikembangkan harus divalidasi sebagai jaminan agar analisis dapat memenuhi kriteria untuk digunakan secara berulang dan memberikan hasil yang konsisten jika diterapkan pada waktu dan tempat yang berbeda.

Untuk memenuhi tujuan tersebut, secara khusus penelitian ini diarahkan untuk :

1. Mengembangkan dan memvalidasi metoda KCKT untuk penetapan kadar dan keseragaman kandungan tablet salut enterik Ketoprofen
2. Membandingkan metoda KCKT dengan metoda spektrofotometri UV dalam menetapkan kadar tablet salut enterik ketoprofen
3. Melakukan pengembangan dan validasi metoda disolusi tablet salut enterik ketoprofen yang mempunyai kemampuan *hyperdiscriminating* antar produk.

D. Hipotesis

Dari sejumlah studi literatur yang telah dilakukan, belum ditemukan metoda uji untuk penetapan kadar, keseragaman kandungan dan uji disolusi yang spesifik untuk ketoprofen tablet salut enterik, baik di literatur jurnal maupun kompedial resmi. Sementara itu, sebagian besar produk ketoprofen yang beredar di wilayah Indonesia untuk pemakaian oral tersedia dalam bentuk sediaan tablet salut enterik. (BPOM RI, 2020)

Pengembangan metoda uji analisis untuk penetapan kadar yang akurat dan valid serta uji disolusi tablet salut enterik ketoprofen yang mempunyai kemampuan *hyperdiscriminating* dan tervalidasi perlu dikembangkan guna mendukung pengawasan rutin untuk mengontrol kualitas produk oleh industri dan lembaga otoritas pengawas produk farmasi sehingga dapat menjamin stabilitas dan keamanan produk (Breier, et al., 2005)

Validasi metoda analisis penetapan kadar dan uji disolusi tablet salut enterik ketoprofen dapat menghasilkan metoda uji yang sesuai dengan kriteria dan persyaratan yang ditetapkan dalam pedoman validasi metoda analisis, yaitu memenuhi parameter analisis yang akurat, cepat, handal, berulang dan efisien. (ICH, 2005)

Pengembangan metode uji disolusi tablet salut enterik ketoprofen dapat menghasilkan metoda uji disolusi yang akurat, reproduksibel dan mampu membedakan antar produk / bets berdasarkan uji statistik dan persamaan kinetika disolusi (Anand, et al., 2011).

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang bermanfaat dalam pengujian kualitas produk tablet salut enterik, ketoprofen antar bets secara rutin sehingga dapat digunakan sebagai pedoman uji kualitas produk, baik oleh industri farmasi maupun lembaga yang berwenang dalam melakukan pengawasan di bidang farmasi terhadap berbagai produk tablet salut enterik ketoprofen yang beredar. Dengan adanya dua metoda analisis penetapan kadar yang divalidasi, pemilihan metoda dapat disesuaikan dengan kondisi dilapangan saat pengujian ataupun kondisi sampel yang akan diuji.

