

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Ketoprofen adalah obat non steroid anti-inflamasi turunan asam propionat, yang menghambat enzim COX-1 dan COX-2 (secara nonselektif) dan enzim lipoksigenase (Katzung, 2007). Aktivitas dari obat ini dapat mengurangi inflamasi, nyeri dan demam, yang diakibatkan adanya mekanisme dari penghambatan aktivitas siklooksigenase dan sintesis prostaglandin. Ketoprofen diindikasikan untuk pengobatan rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rasa nyeri yang ringan sampai berat, dan dismenorea primer (Tatro, 2003).

Ketoprofen praktis tidak larut dalam air, tetapi larut bebas dalam alkohol, aseton, dan diklorometana (Sweetman, 2009). Puncak konsentrasi ketoprofen pada plasma terjadi pada 0,5 - 2,0 jam setelah pemberian peroral (Tayade and Vavia, 2006).

Ketoprofen adalah obat yang termasuk dalam golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II. Obat dengan BCS kelas II merupakan obat dengan kelarutan yang rendah sedangkan permeabilitas melewati membran biologis tinggi. Menurut sistem yang digunakan *Food and Drug Administration* (FDA) obat yang memiliki kelarutan yang tinggi adalah ketika obat dengan dosis tertinggi larut dalam  $\leq 250$  ml dalam media air pada rentang pH 1-7,5. Sedangkan obat yang memiliki permeabilitas tinggi, ketika obat tersebut diabsorpsi  $\geq 90\%$  dari dosis yang diberikan (FDA, 2000).

Kecepatan absorpsi dan bioavailabilitas pada obat di pengaruhi oleh kelarutannya pada cairan *gastro-intestinal* (Dixit *et al.*, 2012). Sifat

kelarutan dan disolusi dari suatu obat memiliki peranan penting pada proses pengembangan formulasi. Berbagai macam teknik formulasi diaplikasikan untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi obat, diantaranya adalah pembentukan kompleks. Pembentukan kompleks melibatkan satu senyawa dalam jaringan molekuler yang lain. Salah satu konstituen dari kompleks terperangkap dalam kisi-kisi terbuka atau struktur kristal seperti perangkap untuk menghasilkan susunan yang stabil (Martin *et al.*, 1993). Diharapkan dengan masuknya molekul lipofilik ketoprofen ke dalam rongga bahan pengompleks, maka kelarutan dan disolusi ketoprofen dapat ditingkatkan.

Siklodekstrin merupakan karbohidrat siklik yang berhasil dimanfaatkan sebagai agen pengompleks potensial yang membentuk kompleks inklusi dengan obat yang tidak larut (Patil *et al.*, 2010). Bagian luar dari senyawa ini bersifat hidrofilik, sedangkan bagian dalamnya bersifat hidrofobik. Terdapat tiga macam siklodekstrin generasi pertama atau siklodekstrin induk yaitu  $\alpha$ -siklodekstrin,  $\beta$ -siklodekstrin, dan  $\gamma$ -siklodekstrin. Ketiga siklodekstrin tersebut terbentuk dari 6, 7, dan 8 molekul glukosa yang terhubung pada  $\alpha$ -(1,4). Ketinggian rongga siklodekstrin sama untuk ketiga jenis siklodekstrin tersebut, namun jumlah unit glukosa menentukan diameter internal rongga dan volumenya. Berdasarkan dimensi ini,  $\alpha$ -siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan senyawa yang memiliki berat molekul rendah atau senyawa dengan rantai samping alifatik,  $\beta$ -siklodekstrin akan membentuk kompleks dengan senyawa aromatik dan heterosiklis, dan  $\gamma$ -siklodekstrin dapat menampung senyawa-senyawa yang lebih besar seperti senyawa makrosiklis dan steroid (Valle, 2003).

Dari ketiga macam siklodekstrin alami tersebut,  $\beta$ -siklodekstrin yang paling banyak digunakan karena harganya murah, dan sangat banyak kegunaannya (Valle, 2003). Rongga pada  $\beta$ -siklodekstrin diperkirakan dapat membentuk kompleks dengan ketoprofen, karena adanya gugus fenil pada ketoprofen yang masuk dalam rongga. Kelarutan  $\beta$ -siklodekstrin dalam air pada suhu 25°C hanya 1,85 % w/v sangat rendah bila dibandingkan bentuk  $\alpha$ - dan  $\gamma$ -siklodekstrin yang kelarutannya 14,5 dan 23,2 % w/v. Hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin merupakan modifikasi dari  $\beta$ -siklodekstrin yang memiliki kelarutan tinggi dalam air, yaitu 65% pada 25°C dan 80% pada 50°C. Selain itu pembentukan kompleks dengan hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin mudah dan sangat sederhana preparasinya (roquette-pharma.com).

Higuchi dan Connors telah mengklasifikasikan kompleks berdasarkan efeknya pada kelarutan substrat. Pada diagram fase kelarutan digambarkan 2 tipe diagram yaitu A ( $A_P$ ,  $A_L$ , dan  $A_N$ ) dan B. Kurva tipe A terjadi bila kelarutan substrat (obat) meningkat dengan meningkatnya konsentrasi ligan (siklodekstrin). Kurva tipe B menunjukkan pembentukan kompleks dengan kelarutan terbatas dalam media air. Secara umum, turunan siklodekstrin yang larut dalam air membentuk tipe A pada profil fase kelarutan sedangkan siklodekstrin alami kurang larut sehingga sering membentuk tipe B pada profil fase kelarutan. Diagram fase kelarutan yang dihasilkan oleh ketoprofen dalam berbagai kadar hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin adalah tipe  $A_L$  (Tayade and Vavia, 2006). Dengan mengetahui diagram fase kelarutan bahan obat dalam berbagai konsentrasi siklodekstrin maka dapat ditentukan perbandingan molar untuk membuat campuran fisik dan kompleks inklusi. Tipe kompleks obat : siklodekstrin yang paling umum adalah 1:1 (Loftsson *et al.*, 2005).

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk membentuk kompleks obat dengan siklodekstrin antara lain kopresipitasi, *slurry complexation*, kompleks pasta, *damp mixing*, ekstrusi, *solvent evaporation*, dan *freeze drying* (Patil *et al.*, 2010; Shimpi *et al.*, 2005). Pembentukan kompleks dengan metode kopresipitasi telah digunakan secara luas dalam skala laboratorium (Valle, 2003).

Kompleks inklusi yang terbentuk dianalisis menggunakan difraktometer sinar X, *Differential Thermal Analysis* (DTA), dan spektrofotometer inframerah. Karakterisasi dilakukan dengan membandingkan kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan cara kopresipitasi dengan senyawa tunggal ketoprofen, hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin, dan campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin.

Melalui difraksi sinar X dapat diketahui pola difraksi dari masing-masing bahan dan melihat perubahan derajat kristalinitasnya. Pola difraksi dari campuran fisik biasanya merupakan gabungan dari masing-masing bahan pembentuk kompleks yaitu bahan obat dan siklodekstrin. Terbentuk kompleks inklusi apabila dihasilkan pola difraksi yang baru dan berbeda dengan bahan pembentuk kompleksnya (Bekers *et al.*, 1991). Kompleks inklusi antara siklodekstrin dan bahan obat mengubah pola difraksi dan bentuk kristalin dari bahan obat. Bentuk dari kompleks yang amorp ditunjukkan dengan hilangnya puncak dari bahan penyusun atau puncak mengalami penurunan ketajaman atau intensitas bila dibandingkan dengan senyawa tunggalnya dan campuran fisik masing-masing bahan (Singh *et al.*, 2010).

Melalui analisis termal, dapat memberikan informasi pada kesempurnaan kristal (hablur), polimorfisma, suhu lebur, sublimasi, transisi

kaca, dehidrasi, penguapan, dan dekomposisi (DepKes RI,1995; Singh *et al.*, 2010). Pada DTA akan menampilkan termogram yang menunjukkan adanya puncak endotermik masing-masing bahan. Terbentuknya kompleks inklusi ditandai dengan terjadinya pelebaran puncak, perubahan posisi, munculnya puncak baru atau hilangnya puncak dari bahan obat (Singh *et al.*, 2010).

Karakterisasi dengan spektrofotometer inframerah menghasilkan puncak-puncak berdasarkan gugus fungsi tertentu yang terdapat pada struktur molekul senyawa yang dianalisis. Dengan hilangnya sebagian puncak bahan obat dan pergeseran puncak bahan obat menunjukkan adanya interaksi antara bahan obat dengan siklodekstrin yang berarti terjadi pembentukan kompleks inklusi (Syofyan *et al.*, 2013; Setyawan *et al.*, 2009).

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana karakteristik kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode kopresipitasi yang diamati dengan difraktometer sinar X, *Differential Thermal Analysis* (DTA), dan spektrofotometer inframerah?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Menentukan tipe diagram fase kelarutan ketoprofen dalam hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin dan menentukan karakteristik kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode kopresipitasi yang diamati dengan difraktometer sinar X, *Differential Thermal Analysis* (DTA), dan spektrofotometer inframerah.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang karakteristik kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode kopresipitasi sehingga bermanfaat dalam pengembangan formulasi sediaan ketoprofen.

