

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketoprofen merupakan salah satu NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) turunan asam propanoat yang bekerja menghambat siklooksigenase (COX) secara non-selektif dan menghambat lipooksigenase. Efektivitas dosisnya yang sebesar 100-300 mg/hari sebanding dengan efektivitas NSAID lain untuk terapi rheumatoid arthritis, osteoarthritis, gout, dysmenorrhea, dan kondisi nyeri lainnya (Katzung, 2006). Ketoprofen oral banyak digunakan dalam terapi rheumatoid arthritis kronis dan osteoarthritis dengan insiden reaksi toksik, renal, dan hepatic yang rendah. Dibandingkan dengan NSAID lain, ketoprofen menunjukkan potensi dalam menurunkan sintesis prostaglandin (*in vitro*) dan edema yang diinduksi oleh karagenin (*in vivo*). Ketoprofen juga memiliki efek anti-inflamasi unik lainnya seperti aktivitas anti-bradykini, stabilisasi dari membran lisosomal, penghambatan pelepasan leukotriene dari sel yang teraktivasi dan supresi migrasi leukosit, serta terapi untuk jaringan yang rusak (El-Assal, 2004).

Namun, pemberian ketoprofen secara oral menunjukkan absorpsi yang lama karena ketoprofen merupakan obat yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air (Vikesh *et al.*, 2009). Selain itu, ketoprofen merupakan NSAID non selektif yang dapat mengiritasi saluran pencernaan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa dosis tunggal 5 mg/kg ketoprofen dapat

menyebabkan kerusakan akut pada mukosa usus halus tikus (Shientag *et al.*, 2012).

Banyak pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan dan meningkatkan laju disolusi yang berdampak pada bioavailabilitas oral obat, misalnya pembentukan garam, dispersi padat, kompleks inklusi, mikroemulsi, mikronisasi, dan lain-lain (Arunkumar *et al.*, 2009). Salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan obat adalah pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin, yang lebih menguntungkan dibandingkan metode-metode lain yang telah disebutkan karena rendahnya higroskopisitas, toksisitas yang lebih rendah, kemudahannya dalam mengalir (dibandingkan dengan dispersi solida), dan kompatibilitas serta kompresibilitas dari kompleks siklodekstrin yang sangat baik sehingga dapat meningkatkan stabilitas obat dalam formulasi, dan berdampak pada waktu paruh yang lebih lama (Chandrakant *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini digunakan metode pembentukan kompleks inklusi, yaitu penjebakan suatu senyawa dalam kerangka molekul lain, untuk meningkatkan kelarutan dari ketoprofen (Martin, 2009). Pembentukan kompleks diharapkan dapat memperbaiki kelarutan obat, sehingga dapat mempercepat absorpsinya, yang akan berdampak pada *onset of action* (mula kerja obat) yang lebih cepat dan juga dapat menjadi alternatif untuk pengembangan formulasi ketoprofen dengan tolerabilitas saluran pencernaan (gastrointestinal) yang lebih baik (Vikesh *et al.*, 2009).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari α unit D-glukopiranososa yang terhubung oleh ikatan glukosida pada (α -1,4) yang memiliki rongga sentral yang lipofilik dan permukaan luar yang hidrofilik. Karena konformasi dari unit glukopiranososa, siklodekstrin berbentuk lebih

seperti kerucut terpotong daripada silinder sempurna. Gugus hidroksil ditunjukkan pada bagian luar kerucut oleh gugus hidroksil primer dari residu gula di tepi sempit kerucut dan gugus hidroksil sekunder di tepi yang lebih luas. Sedangkan, rongga sentral dari siklodekstrin dilapisi oleh rangka karbon dan oksigen dari residu glukosa, yang memberikan karakter lipofilik (Del Valle, 2003).

Siklodekstrin induk, khususnya β -siklodekstrin, memiliki kelarutan dalam air yang terbatas, yang berarti bahwa kompleks yang dihasilkan dengan siklodekstrin ini akan dapat mengendap dalam air (Loftsson *et al.*, 2002). Pergantian dari salah satu ikatan hidrogen membentuk gugus hidroksil ataupun oleh fungsi lipofilik metoksi akan menghasilkan perubahan dramatis dalam kelarutan siklodekstrin dalam air (Loftsson *et al.*, 2002). Hidroksipropil- β -siklodekstrin memiliki kelarutan dalam air yang sangat baik akibat pergantian salah satu ikatan hidrogen dengan gugus propilen oksida (Pitha, 1985). Oleh sebab itu, digunakan hidroksipropil- β -siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi.

Ketoprofen memiliki cincin aromatis (gugus fenil) pada strukturnya sehingga diperkirakan dapat membentuk kompleks dengan β -Siklodekstrin yang dapat membentuk kompleks dengan senyawa aromatik dan heterosiklis karena ukuran rongga yang sesuai (Del Valle, 2003). Dalam penelitian ini diharapkan terjadi pembentukan kompleks antara ketoprofen dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin sehingga dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen.

Higuchi dan Connors mengklasifikasikan kompleks berdasarkan efek terhadap kelarutan substrat (bahan obat) yang digambarkan dalam profil *Phase-Solubility* atau diagram fasa kelarutan. Profil *Phase-Solubility* tipe A

akan didapatkan apabila kelarutan dari substrat (bahan obat) meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi ligan (Siklodekstrin). Profil *Phase-Solubility* tipe B mengindikasikan proses pembentukan dari kompleks dengan kelarutan siklodekstrin yang terbatas pada media. Secara umum, derivat siklodekstrin yang larut dalam air akan membentuk profil *Phase-Solubility* tipe A, sedangkan siklodekstrin induk akan membentuk profil tipe B. Apabila kompleks yang terbentuk memiliki orde pertama terhadap ligan dan orde pertama atau lebih besar terhadap substrat maka akan didapatkan tipe A_L (Loftsson *et al.*, 2005). Diagram fasa kelarutan yang dihasilkan dari uji kelarutan ketoprofen dalam berbagai kadar hidroksipropil- β -siklodekstrin adalah tipe A_L (Tayade dan Vavia, 2006).

Pembentukan kompleks inklusi bentuk padat dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti metode pencampuran fisik, metode *kneading*, teknik ko-presipitasi, metode *solvent evaporation* (evaporasi solven), metode presipitasi netralisasi, teknik *milling/co-grinding*, metode *spray drying*, teknik liofilisasi/*freeze drying*, metode radiasi microwave, teknik *supercritical antisolvent*. Pada pembentukan kompleks inklusi ketoprofen-HP β CD. Dalam penelitian ini akan digunakan metode evaporasi pelarut (*solvent evaporation method*) karena metode ini cukup sederhana dan relatif ekonomis baik untuk skala laboratorium maupun untuk produksi skala besar, serta dapat menjadi alternatif pengganti teknik *spray drying* (Patil, 2010).

Rasio molar yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi ketoprofen – hidroksipropil- β -siklodekstrin pada penelitian ini adalah 1:1. Hal ini dikarenakan secara teoretis satu molekul hidroksipropil- β -siklodekstrin akan menjebak satu molekul ketoprofen pada gugus fenilnya. Selain itu, dari sebuah penelitian yang berjudul “Inclusion Complexes of

Ketoprofen with β -Cyclodextrins: Oral Pharmacokinetics of Ketoprofen in Human”, didapatkan rasio molar ketoprofen : hidroksipropil- β -siklodekstrin adalah 1:1 (Tayade dan Vavia, 2006).

Keberhasilan pembentukan kompleks inklusi dapat terlihat dari adanya perubahan karakteristik dari ketoprofen. Sehingga untuk melihat adanya perubahan tersebut dilakukan karakterisasi dengan berbagai metode seperti difraksi sinar X, analisis *Differential Thermal Analysis* (DTA), dan spektrofotometri infra merah.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana karakteristik X-Ray, DTA, dan IR dari kompleks inklusi ketoprofen – hidroksipropil- β -siklodekstrin yang diproses dengan metode *solvent evaporation*?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui tipe kelarutan dan karakteristik kompleks inklusi ketoprofen – hidroksipropil- β -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *solvent evaporation* berdasarkan metode analisis difraksi sinar-X, DTA, dan spektrofotometri IR.

1.4 Hipotesis

Kompleks inklusi ketoprofen – hidroksipropil- β -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *solvent evaporation* akan memberikan karakteristik X-Ray, DTA, dan IR yang berbeda dengan campuran fisik dan senyawa penyusunnya.

1.5 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang karakteristik kompleks inklusi ketoprofen – hidroksipropil- β -siklodekstrin sehingga bermanfaat dalam pengembangan formulasi sediaan ketoprofen dalam sistem kompleks inklusi sebagai NSAID.