

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Ketoprofen merupakan senyawa obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) turunan asam fenilalkanoat yang bekerja sebagai antiinflamasi, antipiretik, analgetik, dan secara luas digunakan sebagai antireumatik (Hosny *et al.*, 2013). Ketoprofen banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia yang tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, suppositoria, tablet salut enterik, tablet lepas lambat, dan gel topikal (Djuanda, 2009). Ketoprofen digunakan untuk mengobati gangguan muskulo skeletal dan sendi seperti *ankylosingspondylitis*, *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dan gangguan periarticular seperti *bursitis* dan *tendonitis*, serta digunakan untuk meredakan nyeri pasca operasi, kondisi yang menyakitkan dan inflamasi seperti *gout* akut atau gangguan jaringan lunak (Rencher, Karavana and Ozyazici, 2009). Ketoprofen menguntungkan karena tidak memiliki potensi adiktif dan tidak mengakibatkan sedasi atau depresi pernapasan (Modi *et al.*, 2012).

Berdasarkan daftar obat esensial nasional (DOEN) tahun 2008 ketoprofen suppositoria dengan dosis 100 mg digunakan pada pasien pasca operasi yang belum bisa menerima pemberian obat secara oral dan tidak mengiritasi lambung. Ketoprofen suppositoria merupakan obat usulan untuk menggantikan metampiron injeksi i.m 250 mg/ml dengan alasan keamanan. Metampiron dalam bentuk injeksi memiliki efek samping dapat menyebabkan syok anafilaksis. Dalam daftar obat esensial nasional metampiron injeksi telah dikeluarkan dari daftar dengan alasan tersebut dan

digantikan dengan ketoprofen supositoria sebagai analgesik non narkotik (Depkes RI, 2008).

Mekanisme kerja OAINS termasuk ketoprofen yaitu menghambat sintesis prostaglandin sehingga dapat memiliki efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Diketahui prostaglandin mempunyai dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2, dimana COX-2 ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi sedangkan COX-1 bertindak mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan utuh. Ketoprofen merupakan OAINS yang tidak selektif sehingga dapat menghambat kedua isoform sehingga tidak hanya memberikan efek analgesik antiinflamasi tetapi efek samping terhadap gastrointestinal juga meningkat. Ketoprofen dengan pemberian secara peroral mempunyai efek terhadap gastrointestinal baik secara langsung karena obat ini bersifat asam maupun secara sistemik yang menghambat sekresi mukus, bikarbonat, dan prostaglandin. Efek samping penggunaan OAINS pada gastrointestinal terbanyak berturut-turut adalah perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus atau perforasi dan obstruksi serta dispepsia (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Salah satu cara untuk mengatasi kelemahan ketoprofen dengan pemberian secara oral ialah dengan memberikan obat melalui rektal. Pemberian secara rektal juga ditujukan sesuai dengan indikasinya. Tujuan mencapai terapi yang optimal tidak hanya dengan pemilihan obat yang tepat, tetapi juga dipengaruhi cara pemberian obat yang efektif. Rektal manusia merupakan salah satu tempat yang dapat digunakan untuk penghantaran obat. Rute rektal merupakan salah satu rute pemberian alternatif untuk obat yang memiliki kelemahan apabila diberikan secara per oral dapat mengiritasi saluran cerna atau untuk menghindari obat mengalami *first pass effect*. Rektal administrasi memiliki keuntungan dapat

mencegah penghancuran obat oleh enzim usus atau pH rendah di dalam lambung, dan juga berguna jika obat dapat menginduksi muntah ketika diberikan secara oral (Allen, 2009).

Bentuk sediaan yang dapat diberikan melalui rektal salah satunya yaitu sediaan gel. Gel merupakan sistem semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. gel kadang – kadang disebut jeli. Gel mempunyai kemampuan mengembang dalam air (*swelling*), serta memiliki daya difusi air yang tinggi. Gel memiliki keuntungan dibandingkan bentuk suppositoria yaitu karena tidak membutuhkan waktu untuk meleleh pada suhu tubuh (37°C) seperti suppositoria serta memungkinkan polimer gel dapat menempel dan menyebar dalam mucosa rektum bercampur dengan cairan rektum, memiliki pelepasan obat yang baik sehingga proses absorpsi lebih cepat terjadi, dan mula kerja obat lebih cepat (El-enin and El-feky, 2013). Dalam formula dapat digunakan *Hydroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai *gelling agent*. HPMC merupakan gelling agent semi sintetik turunan selulosa yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3 hingga 11. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). HPMC merupakan polimer netral dan dapat mengembang sehingga dapat digunakan untuk memodulasi kekuatan gel dan untuk memberikan kekuatan mukhoadhesif dalam basis suppositoria (El-enin and El-feky, 2013). Konsentrasi HPMC yang dapat digunakan dalam sediaan gel rektal berkisar antara 3-7%, berdasarkan hasil penelitian gel rektal diaepam yang mengandung HPMC 6% mengalami peningkatan viskositas hingga 72 jam kemudian dengan perlahan menunjukkan penurunan viskositas hingga waktu pengamatan hari ke 60 dan secara

statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan. HPMC dengan konsentrasi lebih dari 6% memiliki viskositas yang tinggi sehingga tidak dapat melewati aplikator ketika digunakan. Faktor lain yang mempengaruhi viskositas sediaan yaitu adanya pengaruh kandungan buffer atau tidak dalam formula, sediaan yang menggunakan air tanpa buffer memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan formula yang menggunakan buffer (Dabbagh, Ameri and Honarmand, 2007). Pemilihan konsentrasi HPMC sebesar 3% dalam penelitian ini diharapkan mampu mempertahankan viskositas sediaan selama penyimpanan sehingga viskositas sediaan tidak terlalu rendah dan tinggi dimana viskositas dapat mempengaruhi laju pelepasan obat dari matriks.

Ketoprofen merupakan obat yang termasuk dalam kelompok *Biopharmaceutical Classification Systems (BCS) class II* yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan obat berkaitan dengan proses absorpsi dan bioavailabilitas dalam tubuh yang dapat menentukan efek farmakologi. Absorpsi sistemik suatu obat dari tempat ekstrasvaskular dipengaruhi oleh sifat-sifat fisikokimia produk obat. Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat (Shargel dan Yu, 2005). Kelarutan obat yang rendah dalam air juga mempengaruhi laju disolusi dan kadar obat dalam tubuh (Rencher, Karavana and Ozyazici, 2009). Banyak bahan obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah atau dinyatakan praktis tidak larut, umumnya mudah larut dalam cairan organik. Perbaikan kelarutan dapat dilakukan melalui pembentukan garam, pemasukan grup hidrofil atau dengan bahan pembentukan misel, pengecilan ukuran partikel, dispersi solida, dan mikroenkapsulasi (Martin, Swarbrick and Cammarata,

1993). Salah satu upaya dalam meningkatkan kelarutan obat yaitu dengan menambahkan surfaktan dalam proses formulasi. Dengan menambahkan surfaktan diharapkan mampu meningkatkan kelarutan obat sehingga proses absorpsi obat di dalam tubuh akan lebih baik dan memiliki bioavailabilitas yang tinggi dalam tubuh (Yadav, Kondawar and Varne 2013). Salah satu surfaktan yang digunakan yaitu Tween 80.

Tween 80 merupakan surfaktan non ionik yang dapat menurunkan tegangan antar muka antara obat dan medium sekaligus membentuk misel sehingga molekul obat akan terbawa oleh misel larut ke dalam medium sehingga dapat meningkatkan laju pelarutan obat. Penggunaan surfaktan pada kadar yang lebih tinggi akan berkumpul membentuk agregat yang disebut misel. Surfaktan diasumsikan mampu berinteraksi kompleks dengan obat tertentu selanjutnya dapat pula mempengaruhi permeabilitas membran tempat absorpsi obat karena surfaktan dan membran mengandung komponen penyusun yang sama. Salah satu sifat penting dari surfaktan adalah kemampuan untuk meningkatkan kelarutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi (Martin, Swarbrick and Cammarata, 1993).

Berdasarkan penelitian sebelumnya Tween 80 dengan konsentrasi 2,5% dan 5% dapat meningkatkan jumlah obat terlepas ketoprofen lebih besar dalam gel transdermal dengan polimer *methyl cellulose* 5% dibandingkan dengan menggunakan surfaktan asam oleat. Formula yang mengandung konsentrasi Tween 80 sebesar 5% pada menit ke 120 dapat memberikan laju pelepasan ketoprofen yang terbaik yaitu sebesar 60% (Samy *et al.*, 2013). Sedangkan Tween 80 dengan konsentrasi 1%, 5%, dan 10% dapat meningkatkan jumlah obat terlepas natrium diklofenak lebih besar dalam basis gel natrium metilselulosa dibandingkan menggunakan

surfaktan dimetilsulfoksida namun tidak berbeda secara signifikan (Novita, Delfiana, dan Febrina 2011). Pengaruh perbedaan konsentrasi surfaktan Tween 80 sebanyak 5%, 10%, 15% dapat meningkatkan jumlah obat terlepas lidocain HCl dalam tablet namun memberikan hasil secara statistik yang tidak signifikan (Zuber *et al.*, 2012). Dari beberapa penelitian terdahulu dapat disimpulkan bahwa rentang konsentrasi Tween 80 sebesar 1%, 2,5%, 5%, 10%, dan 15% dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi atau meningkatkan jumlah obat terlepas.

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh perbedaan konsentrasi surfaktan Tween 80 sebesar 1%, 2,5%, 5% dan 7,5% terhadap laju pelepasan gel rektal ketoprofen dengan basis gel HPMC sebesar 3%. Dalam penelitian ini diharapkan sediaan gel yang terbentuk secara fisik dapat memenuhi persyaratan dan jumlah obat terlepas lebih besar dengan penambahan surfaktan Tween 80.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, masalah yang akan diteliti dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi surfaktan Tween 80 terhadap sifat mutu fisik gel rektal ketoprofen ?
2. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi surfaktan Tween 80 terhadap laju pelepasan gel rektal ketoprofen ?

## **1.4 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi surfaktan Tween 80 terhadap sifat mutu fisik gel rektal ketoprofen.

2. Mengetahui pengaruh konsentrasi surfaktan Tween 80 terhadap laju pelepasan gel rektal ketoprofen.

### **1.5 Hipotesis Penelitian**

Penambahan surfaktan Tween 80 dapat mempengaruhi sifat mutu fisik dan laju pelepasan gel rektal ketoprofen

### **1.6 Manfaat Penelitian**

Melalui penelitian ini diharapkan dapat diperoleh formula gel rektal ketoprofen dengan sifat mutu fisik dan laju pelepasan yang memenuhi persyaratan sehingga dapat bermanfaat sebagai obat analgesik.