

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam merupakan suatu keadaan peningkatan suhu tubuh akibat adanya infeksi atau peradangan. Respon tubuh terhadap infeksi yaitu dengan mengeluarkan pirogen endogen untuk melawan infeksi. Secara umum, tubuh dikatakan mengalami demam apabila suhu rektal berada di atas 38°C, suhu oral di atas 37,8°C atau suhu aksila di atas 37,2°C (Wong *et al.*, 2013).

Peningkatan suhu tubuh yang sangat tinggi akan menyebabkan gangguan pada susunan saraf pusat. Demam tinggi dapat menyebabkan kerusakan otak pada suhu di atas 41,5°C. Pada anak-anak yang belum memiliki kontrol suhu tubuh stabil, demam yang tinggi dapat meningkatkan risiko kejang (Wong *et al.*, 2013). Sekitar 2-4% anak usia 6 bulan sampai 5 tahun memiliki risiko terjadinya kejang demam. Penanganan demam pada anak dapat diatasi dengan pemberian antipiretik ibuprofen 5-10 mg/kg 3-4 kali sehari per oral. Tidak disarankan penggunaan asam salisilat pada anak usia <15 tahun karena peningkatan risiko *Sindrom Reye* (kondisi dimana terjadi pembengkakan organ hati dan otak pada anak-anak) (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2006). Pada pemberian antipiretik parasetamol dan ibuprofen ditemukan perbedaan efikasi dimana penurunan suhu tubuh anak lebih besar pada penggunaan ibuprofen dibandingkan penggunaan parasetamol setelah 4 jam. Dosis tunggal ibuprofen terbukti lebih efektif dalam penanganan demam dibandingkan parasetamol dosis tunggal, selain itu efek antipiretik

ibuprofen lebih cepat dan lebih tahan lama dibanding parasetamol (Lubis, 2011). Menurut studi yang dilakukan National Council on Patient Information and Education (2002) di Amerika Serikat, disebutkan bahwa penggunaan ibuprofen menempati urutan atas dengan total penggunaan sejumlah 57.876 pada rentang usia <6 tahun hingga >19 tahun dan risiko kematian 0,02%. Data ini lebih baik dibandingkan dengan aspirin yang digunakan sebanyak 16.649 pada rentang usia sama dan risiko kematian 0,4%.

Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ibuprofen termasuk obat yang masuk kategori II yaitu obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Adanya perbedaan komposisi dan/atau proses manufaktur akan mempengaruhi laju disolusi ibuprofen yang akan mempengaruhi proses absorpsi (Potthast *et al.*, 2005). Sehingga proses disolusi akan dapat mempengaruhi onset, intensitas, lama respon, dan sebagai kontrol bioavailabilitas suatu obat (Ansel, 1985). Hubungan antara proses disolusi dengan absorpsi obat tergantung pada metode disolusi, dimana perbedaan kecepatan dapat disebabkan karena eksipien dalam suatu obat (Sutriyo *et al.*, 2008). Oleh karena ibuprofen termasuk dalam golongan kelarutan rendah, maka diperlukan suatu cara untuk meningkatkan disolusi obat dengan tujuan mempercepat proses absorpsi.

Terdapat 6 metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, salah satunya yaitu dengan sistem dispersi padat. Sistem dispersi padat merupakan proses dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks padat, biasanya terdiri atas matriks hidrofilik yang dapat berupa kristal atau amorf dan obat hidrofobik (Sridhar *et al.*, 2013). Metode yang dapat digunakan dalam sistem dispersi padat antara lain

peleburan, pelarutan, dan kombinasi peleburan-pelarutan. Keuntungan dari sistem dispersi padat dibandingkan tablet konvensional yaitu obat yang sukar larut apabila didispersikan dalam suatu matriks yang mudah larut, akan membentuk ukuran partikel yang lebih kecil sehingga meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat tersebut (Sridhar *et al.*, 2013). Metode pelarutan dilakukan dengan cara pelarutan dua komponen padat dalam suatu pelarut kemudian dilakukan penghilangan pelarut dengan cara diuapkan dimana suhu yang digunakan biasanya antara 40-60°C. Sehingga syarat penting dalam metode pelarutan adalah zat aktif dan pembawa harus cukup larut dalam pelarut yang digunakan (Nikghalb *et al.*, 2012). Keuntungan dari metode pelarutan yaitu dapat mencegah terjadinya kerusakan stabilitas terhadap zat aktif maupun matriks sediaan karena penguapan dilakukan pada suhu rendah (Nikghalb *et al.*, 2012).

Penggunaan suatu pembawa hidrofilik dalam sistem dispersi padat akan meningkatkan laju disolusi obat dari matriks (Sridhar *et al.*, 2013). Terdapat 7 faktor yang dapat mempengaruhi kelarutan dari suatu obat, salah satunya sifat fisikokimia obat. Sifat fisikokimia yang berperan dalam kelarutan yaitu ukuran partikel, bentuk partikel, dan pembentukan kompleks obat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sridhar *et al.* (2013), dikatakan bahwa bentuk amorf memiliki struktur yang tidak teratur dibandingkan dengan bentuk kristal. Selain itu, bentuk amorf memiliki kelarutan yang lebih besar dibandingkan kristal karena strukturnya tidak beraturan dan energi yang dibutuhkan untuk membentuk amorf lebih kecil dibanding kristal.

Sediaan dengan sistem dispersi padat dibuat dengan mendispersikan satu atau lebih bahan aktif ke dalam suatu pembawa dalam keadaan padat

yang dibuat dengan cara pelarutan, peleburan, atau gabungan keduanya. Contoh pembawa yang dapat digunakan antara lain PEG 400, PEG 200, dan Polysorbate 80. Penambahan polimer hidrofilik bertujuan untuk meningkatkan disolusi sediaan obat. Selain itu, polimer hidrofilik memiliki beberapa keuntungan antara lain relatif lebih murah, sederhana, dan dapat digunakan pada dosis dalam jumlah besar (Gad, 2008). Contoh polimer hidrofilik yang dapat digunakan antara lain hidroksi propil metil selulosa (HPMC), polivinil pirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG), gum, golongan gula, dan urea (Inamdar dan Mourya, 2008). Pada penelitian ini digunakan polimer hidrofilik golongan gula, yaitu maltosa. Maltosa diketahui dapat menurunkan intensitas kristal lebih baik dibandingkan dengan manitol dengan mengubah bentuk kristal zat aktif menjadi bentuk amorf yang lebih mudah larut. Selain itu penggunaan maltosa sebagai polimer terbukti dapat meningkatkan laju disolusi karena kelarutannya dalam air yang tinggi (Kazumi, 1997).

Pemberian sediaan melalui rute rektal diketahui bermanfaat pada pasien pediatri dan pasien dengan kesulitan menelan karena memiliki keuntungan antara lain menghindari *first pass effect* dan mencegah terjadinya iritasi lambung. Kedua masalah ini dapat diatasi dengan memastikan bahwa obat dapat keluar dari matriks suppositoria dan tidak menyebabkan iritasi (Rainsford, 2015). Sediaan suppositoria lebih menguntungkan dalam mengatasi demam karena memberikan efek penurunan suhu yang lebih cepat dibandingkan dengan sediaan oral (Handayani *et al.*, 2005). Menurut Langley dan Dawn (2012), suppositoria adalah suatu bentuk sediaan padat dengan dosis tunggal. Bentuk, volume, dan konsistensinya cocok diberikan melalui rute rektal sehingga dapat memberikan efek lokal maupun sistemik. Efek lokal

terjadi saat basis meleleh dalam tubuh, maka zat aktif akan didistribusikan ke jaringan yang terdapat pada rektal. Zat aktif kemudian tertahan di dalam rongga yang terdapat pada rektal hingga akhirnya memberikan efek lokal. Sedangkan efek sistemik terjadi karena adanya absorpsi pada membran mukosa rektal, sehingga zat aktif akan memberikan efek (Kamath, 2016).

Pada pembuatan sediaan suppositoria, basis yang digunakan harus dapat meleleh atau terlarut dan terdispersi ketika kontak dengan suhu tubuh pada mukosa rektal. Dalam penelitian ini digunakan basis larut lemak yaitu lemak coklat, dimana lemak coklat melebur pada suhu 30°C-36°C. Dengan suhu tersebut, lemak coklat ideal digunakan sebagai basis pembuatan suppositoria karena dapat melebur pada suhu tubuh dan tetap solid pada suhu ruang (Ansel *et al.*, 2014). Lemak coklat memiliki beberapa keuntungan antara lain, tidak mengiritasi, aman, serta tidak toksik (Katdare dan Mahesh, 2006). Pembuatan dengan sistem dispersi padat akan membantu penjeratan zat aktif dalam matriks hidrofilik sehingga afinitas zat aktif dengan basis rendah (Sridhar *et al.*, 2013). Dengan demikian, dalam penelitian ini akan dibuat dispersi padat ibuprofen menggunakan polimer maltosa dengan metode pelarutan yang diformulasikan dalam sediaan suppositoria berbasis lemak coklat.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh sistem dispersi padat menggunakan matriks polimer hidrofilik maltosa terhadap efisiensi disolusi ibuprofen pada sediaan suppositoria berbasis lemak coklat?

2. Bagaimana perbandingan komposisi matriks polimer hidrofilik maltosa terhadap ibuprofen dalam sistem dispersi padat dalam meningkatkan efisiensi disolusi ibuprofen dari bentuk sediaan suppositoria?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk menganalisis pengaruh penggunaan maltosa pada sistem dispersi padat dalam meningkatkan efisiensi disolusi ibuprofen dari bentuk sediaan suppositoria berbasis lemak coklat menggunakan sistem dispersi padat.
2. Untuk menentukan perbandingan komposisi maltosa dan ibuprofen menggunakan sistem dispersi padat untuk meningkatkan efisiensi disolusi ibuprofen dari bentuk sediaan suppositoria.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini adalah:

1. Manfaat Akademis

Sebagai sarana pengaplikasian ilmu dalam bidang farmasetika dengan memperluas pengetahuan mengenai formulasi khususnya pembuatan suppositoria ibuprofen menggunakan sistem dispersi padat yang menggunakan maltosa sebagai polimer hidrofilik dengan metode pelarutan untuk meningkatkan efisiensi disolusi ibuprofen.

2. Manfaat Praktis

Mahasiswa ikut memberikan kontribusi dalam mengembangkan rancangan formula optimum dispersi padat ibuprofen dengan menggunakan maltosa sebagai polimer hidrofilik dalam sediaan suppositoria terhadap efisiensi disolusi ibuprofen.