

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan bioavailabilitas dari *active pharmaceutical ingredients* (API) menjadi salah satu tantangan terbesar bagi para peneliti. Sekitar 40% obat yang telah dipasarkan memiliki masalah bioavailabilitas, dan sekitar 90% kandidat obat baru juga menghadapi masalah yang sama. Masalah ini terutama disebabkan oleh rendahnya kelarutan obat. Agar dapat diserap dan didistribusikan dalam tubuh, obat harus terlebih dahulu larut (Loftsson and Brewster, 2010; Ting et al., 2018).

Terdapat klasifikasi yang mengatur kelarutan dan permeasi obat, yaitu *Biopharmaceutical Classification System* (BCS). Obat dengan kelarutan rendah digolongkan dalam BCS kelas II dan IV, sedangkan obat dengan kelarutan tinggi dikategorikan dalam BCS kelas I dan III. Untuk meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi jumlah obat yang harus dikonsumsi guna mencapai efek terapeutik, masalah kelarutan obat perlu diatasi (Ting et al., 2018).

Beberapa metode telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, salah satu yang paling umum adalah pembuatan dispersi padatan, seperti *spray drying* atau *hot melt extrusion* (HME). Seiring dengan perkembangan teknologi, pembuatan dispersi padatan kini dapat dilakukan menggunakan 3D printer dengan menggabungkan metode dispersi padatan dengan pencetakan 3D. Hal ini memungkinkan pembuatan sediaan obat dengan dosis yang lebih tepat dan seragam, serta peningkatan bioavailabilitas (Tambe et al., 2022).

Ketokonazol (KTZ) merupakan obat antijamur yang sangat efisien dalam mengobati infeksi jamur baik secara superfisial maupun sistemik. Obat ini tergolong dalam BCS kelas II, yang berarti memiliki kelarutan yang buruk. Buruknya kelarutan ini juga dipengaruhi oleh sifat kebasaannya yang lemah. Ketokonazol dapat digunakan melalui rute oral dan topikal; namun, obat ini memiliki kelarutan yang sangat buruk pada pH di atas 3, sehingga mengurangi efeknya saat diadministrasikan secara oral (Kara et al., 2023).

Peningkatan kelarutan obat ini akan berdampak signifikan terhadap bioavailabilitasnya dan dapat mengurangi jumlah dosis yang perlu dikonsumsi untuk mencapai efek terapeutik, sehingga mengurangi risiko hepatotoksitas. Hal ini menjadikan ketokonazol sebagai pilihan yang tepat untuk dijadikan model obat dalam penelitian ini (Kara et al., 2023).

Terdapat beberapa jenis polimer yang dapat digunakan dalam pembuatan *inting*. Salah satu yang banyak dieksplorasi adalah poli(vinil *ora*-Castaño et al., 2024). PVA merupakan polimer larut air yang ng larut dalam air, biokompatibel, dan tidak beracun (Himawan n teknologi *3D printing*, PVA memiliki kemampuan untuk /ang kuat dan stabil namun dapat terdegradasi secara mudah gis, membuatnya ideal sebagai matriks untuk penghantaran nya yang dapat larut dalam air memungkinkan pelepasan obat



yang terkontrol, sehingga dapat dimanfaatkan untuk aplikasi pengobatan berkelanjutan. PVA juga kompatibel dengan berbagai jenis zat aktif farmasetik, yang memungkinkannya digunakan dalam berbagai formulasi obat (Basa et al., 2021; Ilieva et al., 2023; Lenhart et al., 2024).

Perkembangan penelitian *3D printing* untuk peningkatan bioavailabilitas berfokus pada karakterisasi fisikokimia dan stabilitas tablet yang dihasilkan, dimana sebagian besar menggunakan metode HME yang digabungkan dengan metode *3D printing* yaitu *fused deposition modelling* (FDM) dan *drop on powder* (DOP) yang menggunakan berbagai model obat dengan kelarutan yang buruk, salah satunya adalah ketokonazol. Dalam penelitian Gottschalk et al. (2023). membuat tablet menggunakan metode FDM dan DOP dimana masing-masing metode memiliki kelemahan dimana tablet yang dihasilkan cenderung mengalami rekristalisasi dan filamen yang dibuat harus berada dalam penyimpanan yang tepat agar tidak mengalami rekristalisasi dan sulitnya mencapai keseragaman dalam filamen yang dibuat. Begitupun dengan metode DOP yang tidak dapat digunakan dalam pembuatan tablet dengan dosis besar sebab dapat mengalami rekristalisasi dan akhirnya menjadi sulit tercetak. Hal ini didukung oleh review literatur Jennotte et al., (2020). metode seperti FDM jarang digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah sebab lelehan padatan yang sangat *compact* sehingga memperlambat profil pelepasan.

Kini, metode *semi solid extrusion* (SSE) telah banyak dieksplorasi dalam aplikasi pembuatan sediaan untuk bahan aktif dengan kelarutan rendah sebagai alternatif dari metode FDM. Dalam metode SSE, massa yang akan dicetak dibuat dengan cara melarutkan polimer dan zat aktif ke pelarut tertentu tanpa menggunakan pemanasan (Dores et al., 2020). Namun, ada beberapa parameter yang perlu diperhatikan saat metode ini digunakan seperti viskositas yang tepat untuk proses ekstruksinya, ukuran *nozzle* yang digunakan serta parameter pencetakan yang digunakan (Mohammed et al., 2021).

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara spesifik ditujukan untuk menganalisis ekstrudat KTZ-PVA dengan metode SSE *3D printing*. Penelitian ini akan difokuskan pada rasio polimer terhadap obat dan efeknya pada *printability* dari formulasi. Sediaan akhir yang dihasilkan juga akan dianalisis pelepasan obat secara *in vitro*. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan gambaran tentang profil pelepasan ekstrudat KTZ-PVA yang dicetak menggunakan *3D printer* menggunakan metode SSE dan menjadi landasan dalam pengembangan formula ini kedepannya.

## 1.2 Rumusan Masalah



akang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah ✓ dan profil pelepasan ekstrudat KTZ-PVA yang dibuat dengan polimer yang diperoleh dari hasil *3D printing* menggunakan

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis *printability* dan profil pelepasan ekstrudat KTZ-PVA yang dibuat dengan variasi berat molekul polimer yang diperoleh dari hasil *3D printing* menggunakan metode SSE.



## BAB II METODE PENELITIAN

### 2.1 Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan secara eksperimental pada bulan September hingga Desember di Laboratorium Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

### 2.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex<sup>®</sup>), disintegration tester (Lorderan<sup>®</sup>), dissolution tester (Electrolab<sup>®</sup>), hardness tester (Sotax<sup>®</sup>), jangka sorong (Tricle Brand<sup>®</sup>), magnetic stirrer (Cimarec<sup>®</sup>), mikropipet (Scilogex<sup>®</sup>), orbital shaker (Optima<sup>®</sup>), pH meter (Horiba<sup>®</sup>), sentrifugator (Dlab<sup>®</sup>), scanning electron microscope (Hitachi<sup>®</sup>), spektrofotometer Fourier-Transform Infrared (FTIR) (AccuTrac<sup>®</sup>), spektrofotometer UV-Visibel (Dynamica<sup>®</sup>), timbangan analitik (Sartorius<sup>®</sup>), Tissue Scribe Bioprinter (3D Cultures<sup>®</sup>), dan peralatan penunjang lainnya.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu air murni (Waterone<sup>®</sup>), asam klorida (Sigma aldrich<sup>®</sup>), baku ketokonazol (BPFI), ketokonazol (PT. Dian Cipta Perkasa<sup>®</sup>), dinatrium hidrogen fosfat (Merck<sup>®</sup>), kalium klorida (Merck<sup>®</sup>), kalium dihidrogen fosfat (Merck<sup>®</sup>), natrium klorida (Merck<sup>®</sup>), polivinil alkohol (9000-10000 kDa; 80% *hydrolyzed*) (Sigma aldrich<sup>®</sup>), polivinil alkohol (13000-23000 kDa; 87-89% *hydrolyzed*) (Sigma aldrich<sup>®</sup>), dan sorbitol (CV. Intraco<sup>®</sup>), natrium lauril sulfat (Merck<sup>®</sup>), dan bahan penunjang lainnya.

### 2.3 Prosedur Kerja

#### 2.2.1 Desain ekstrudat

Ekstrudat didesain menggunakan aplikasi web *Tinkercad 3D Design* (<https://www.tinkercad.com/>) dengan detail desain sebagai berikut:

Bentuk : Kaplet  
Panjang : 10 mm  
Lebar : 5 mm  
Ketebalan : 3 mm

File hasil desain kemudian diunduh dalam bentuk \*.obj dan nantinya digunakan sebagai model tablet di dalam *bioprinter* yang akan digunakan.



#### larutan PVA

dalam konsentrasi 35% b/v dengan cara melarutkan PVA ke dalam air dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 80°C selama 1 malam sambil diaduk.

### 2.2.3 Formulasi pasta obat

Formula pasta obat diawali dengan mencampurkan pengisi (sorbitol) dengan larutan polimer berupa PVA dengan variasi berat molekul (9000-10000 kDa dan 13000-23000 kDa). Pencampuran dilakukan menggunakan lumpang hingga homogen. Pada penelitian ini, terdapat 8 formula dengan rincian seperti yang terlihat dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Komposisi formula pasta obat

Formula	Komposisi			
	Larutan PVA 9000-10000 kDa (35%)	Larutan PVA 13000-23000 kDa (35%)	Ketokonazol	Sorbitol
P9 <sub>5</sub> S <sub>5</sub>	50	-	-	50
P9 <sub>4</sub> S <sub>6</sub>	40	-	-	60
P9 <sub>3</sub> S <sub>7</sub>	30	-	-	70
P13 <sub>5</sub> S <sub>5</sub>	-	50	-	50
P13 <sub>4</sub> S <sub>6</sub>	-	40	-	60
P13 <sub>3</sub> S <sub>7</sub>	-	30	-	70

Pasta kemudian dicetak untuk melihat formula yang paling optimal untuk menghasilkan ekstrudat yang baik. Formula yang paling optimal dari masing-masing larutan polimer kemudian dipilih untuk diinkorporasikan dengan ketokonazol dengan perbandingan 1:4 terhadap bobot pengisi (sorbitol) yang digunakan.

### 2.2.4 Uji daya sebar

Prosedur pengujian daya sebar dilakukan dengan cara menimbang sebanyak 0,5 g pasta yang telah diformulasikan kemudian diletakkan di atas lempeng kaca. Setelah itu, diletakkan lempeng kaca lain yang berukuran sama dan dicukupkan beratnya hingga 100 g serta dihitung waktunya selama 1 menit. Diameter pasta yang menyebar kemudian dihitung secara vertikal, horizontal, dan diagonal. Kemudian prosedur yang sama dilakukan namun dengan penambahan beban sebesar 100 g tiap pengujianya hingga 500 g (Elena O. et al., 2022).

### 2.2.5 Pencetakan ekstrudat

Desain 3D yang diperoleh kemudian di'*slice*' menggunakan aplikasi UltiMaker Cura diilkan file G-Code (\*.gcode). Beberapa parameter pencetakan tersebut dengan detail sebagai berikut:



Layer Height : 1 mm  
 Layer Thickness : 1 mm  
 Filament Diameter : 1 mm  
 Print Speed : 1  
 Print Temperature : 100%

Infill Layer Thickness	: 1 mm
Printing Temperature	: 0°C
Build Plate Temperature	: 0°C
Print Speed	: 10 mm/s
Travel Speed	: 120 mm/s
Print Cooling	: OFF
Support	: OFF
Build Plate Adhesion Type	: None

File yang diperoleh selanjutnya dipindahkan ke *memory card* untuk dipasangkan ke alat Bioprinter 3Dculture: Tissue Scribe. Kemudian, pasta obat dimasukkan ke dalam *syringe* ekstruder yang telah dipasangkan dengan blunt needle tip 16 gauge dan objek 3D yang akan dicetak di'*load*' ke dalam printer untuk dicetak. Proses pencetakan dibiarkan berlangsung sampai selesai dan ekstrudat yang diperoleh disimpan pada suhu ruang selama 24 jam.

### 2.2.6 Analisis morfologis

Dimensi dan bobot ekstrudat diukur dan dianalisis. Karakteristik permukaan dari ekstrudat yang diperoleh kemudian dianalisis morfologi permukaan serta bagian internalnya dengan menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) (Ashour et al., 2016).

### 2.2.7 Uji waktu hancur

Waktu hancur dari ekstrudat diuji menggunakan alat disintegration tester dengan menggunakan media air pada suhu  $37 \pm 2$  °C. Observasi ekstrudat hingga hancur dan catat waktu pada saat ekstrudat sudah hancur sepenuhnya (Almeida et al., 2012).

### 2.2.8 Uji kekerasan

Kekerasan ekstrudat diuji menggunakan alat *hardness tester*. Panjang ekstrudat diukur menggunakan jangka sorong kemudian diinput ke dalam alat lalu hasil data pada alat dicatat (Brnčić et al., 2006).

### 2.2.9 Analisis moisture content

Pengukuran kandungan lembab dilakukan pada ekstrudat yang telah dicetak dan disimpan selama 4 jam di dalam wadah yang berisi silika gel sebanyak 3 replikasi per polimer. Ekstrudat kemudian ditimbang dan dimasukkan ke dalam wadah. Ekstrudat kemudian ditimbang kembali setelah penyimpanan (Hoshino et al., 2019).



### 2.2.10 Analisis FTIR

Sampel ekstrudat, campuran fisik KTZ-PVA, PVA (9000-10000 kDa), PVA (13000-23000 kDa), sorbitol, dan KTZ murni dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer inframerah pada rentang bilangan gelombang 4.000-400  $\text{cm}^{-1}$  (Zhang et al., 2024).

### 2.2.11 Pembuatan larutan stok KTZ

Larutan stok KTZ dibuat dengan cara melarutkan sebanyak 10 mg KTZ BPF1 dalam 10 ml etanol 70% hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000  $\mu\text{g/mL}$ .

### 2.2.12 Pembuatan kurva baku KTZ

Kurva baku KTZ dibuat dengan cara mengencerkan larutan stok yang telah dibuat sebelumnya hingga konsentrasi 2,5; 5; 10; 20; 40 ppm menggunakan media asam hidroklorida 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4.

### 2.2.13 Uji interferensi

Pengujian interferensi menggunakan spektrofotometri UV-Visible yang dilakukan dengan cara membandingkan grafik absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang ultraviolet (Wang et al., 2020). KTZ dan campuran larutan KTZ-PVA dilarutkan menggunakan media HCl 0,1 N dan PBS pH 7,4 kemudian direkam spektrumnya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada rentang panjang gelombang 200-400 nm (Taleuzzaman, 2017).

### 2.2.14 Uji penetapan kadar

Ekstrudat yang telah dibuat kemudian digerus, lalu ditimbang bobotnya masing-masing kemudian dimasukkan ke dalam larutan HCl 0,1 N. Kadar ketokonazol kemudian diukur menggunakan metode spektroskopi (Workman, 2024)

### 2.2.15 Uji *saturation solubility*

Pengujian dilakukan dengan menggunakan dua media, yaitu HCl dan PBS pH 7.4 + SLS 2%. Prosedur pengujian dilakukan dengan memasukkan KTZ dalam jumlah berlebih dan dimasukkan ke dalam vial berbeda yang berisi HCl dan PBS pH 7.4 + SLS 2%. Vial kemudian diletakkan di atas *orbital shaker* dan diatur pada kecepatan



1500 rpm. Setelah 24 jam, larutan disentrifugasi pada kecepatan 1500 rpm untuk memperoleh supernatan. Supernatan yang diperoleh kemudian disaring menggunakan *syringe filter* 0,22  $\mu\text{m}$  serta diukur absorbansi yang diperoleh kemudian dihitung konsentrasinya menggunakan persamaan regresi yang telah diperoleh (Rao et al., 2010).

### 2.2.16 Uji pelepasan obat

Pengujian pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan apparatus tipe 2 dengan kecepatan putaran 50 rpm dan dipertahankan pada suhu 37 °C. Media disolusi yang digunakan berupa asam hidroklorida 0,1 N dan PBS pH 7,4 + SLS 2% sebanyak 500 mL. Prosedur pengujian dilakukan dengan memasukkan ekstrudat KTZ-PVA ke dalam apparatus. Larutan kemudian dicuplik sebanyak 5 mL dalam rentang waktu 0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit serta diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum dari KTZ. Prosedur serupa dilakukan untuk campuran fisik yang mengandung jumlah KTZ dan bahan tambahan yang sama sebagai serbuk yang diisi dalam kapsul (Price et al., n.d.).

### 2.2.17 Pemodelan kinetika pelepasan obat

Dalam analisis kinetika pelepasan obat digunakan empat model berupa model orde 0, orde 1, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas yang diaplikasikan untuk melihat proses pelepasan obat dengan model yang berbeda beda (Ilieva et al., 2023).

**Orde 0.** Model orde 0 digunakan untuk melihat proses pelepasan obat yang tidak bergantung pada konsentrasi obat dengan persamaan 1.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_0 t \quad (1)$$

Keterangan

- M(t) : Jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t
- M(∞) : Jumlah obat yang terkandung dalam tablet
- k<sub>0</sub> : Konstanta orde 0
- t : Waktu pelepasan obat

**Orde 1.** Model orde 1 digunakan untuk melihat proses pelepasan obat yang bergantung pada konsentrasi obat, misalnya melihat fraksi obat yang dilepaskan per satuan waktu dengan persamaan 2.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = e^{-k_1 t} \quad (2)$$

Keterangan

- M(t) : Jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t
- M(∞) : Jumlah obat yang terkandung dalam tablet
- k<sub>1</sub> : Konstanta orde 1



pelepasan obat

Model ini digunakan untuk melihat 2 mekanisme yang dapat melepaskan obat, yaitu *swelling* dan *erosion/degradation* dengan

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_h t^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

Keterangan

- M(t) : Jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t  
M( $\infty$ ) : Jumlah obat yang terkandung dalam tablet  
 $k_H$  : Konstanta Higuchi  
t : Waktu pelepasan obat

**Korsmeyer-Peppas.** Model ini digunakan untuk melihat proses pelepasan obat dengan kasus tertentu ketika pelepasannya mengikuti beberapa mekanisme pelepasan kinetik dengan persamaan 4.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_p t^n \quad (4)$$

Keterangan

- M(t) : Jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t  
M( $\infty$ ) : Jumlah obat yang terkandung dalam tablet  
 $k_p$  : Konstanta Korsmeyer-Peppas  
t : Waktu pelepasan obat

### 2.2.18 Analisis data

Penelitian ini akan menerapkan pendekatan analitis yang terstruktur untuk mengevaluasi hasil eksperimen. Data yang dikumpulkan akan dianalisis menggunakan perangkat lunak Origin Pro untuk menghasilkan grafik yang jelas dan informatif, sehingga memudahkan visualisasi hubungan antara variabel yang diteliti. Selanjutnya, analisis statistik akan dilakukan menggunakan perangkat GraphPad untuk menentukan signifikansi hasil, dengan memilih uji statistik yang sesuai berdasarkan jenis data dan desain percobaan. Pembahasan hasil akan mencakup interpretasi data, menghubungkannya dengan literatur yang relevan, serta membahas implikasi dari temuan penelitian. Kesimpulan akan ditarik berdasarkan hasil analisis dan pembahasan, merangkum temuan utama, menjawab pertanyaan penelitian serta tujuan yang telah dirumuskan, dan memberikan saran untuk penelitian di masa mendatang.

