

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan bahan obat dalam air yang diformulasikan dalam bentuk sediaan oral sangat berperan penting terutama berkaitan dengan absorpsi dari saluran pencernaan. Laju kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal menjadi faktor yang menentukan bioavailabilitas dari obat tersebut. Hingga saat ini, sebanyak 80% dari keseluruhan obat yang telah diidentifikasi memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan diproyeksikan akan terus menerus bertambah (Budiman, Rusdin and Aulifa, 2023). Salah satu obat dengan kelarutan dalam air yang rendah yaitu ketokonazol yang berasal dari golongan antifungal imidazol (Sodeifian et al., 2021).

Ketokonazol (KTZ) memiliki kemampuan untuk mengatasi infeksi jamur sistemik dan sering juga dijadikan sebagai terapi alternatif untuk penyakit seperti mycoses (Gupta, Daigle and Foley, 2015). KTZ memiliki sifat fisikokimia berupa sukar larut dalam pH netral dan agak sukar larut dalam larutan asam. Permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah dari KTZ dalam cairan gastrointestinal pada kondisi normal menjadikan KTZ tergolong dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Hal ini dapat membatasi bioavailabilitas dan efektivitas terapi karena obat tereliminasi dari saluran gastrointestinal sebelum obat terdisolusi sepenuhnya sehingga mengurangi absorpsi KTZ dalam sirkulasi sistemik (Yu et al., 2023).

Berbagai cara dan modifikasi telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari KTZ. Salah satunya adalah dengan menginkorporasikan ketokonazol ke dalam polimer larut air. Polietilen glikol (PEG) merupakan polimer dari etilen glikol yang memiliki biokompatibilitas yang baik serta aktivitas imunogenik yang rendah. PEG berfungsi sebagai eksipien dalam berbagai formulasi sediaan farmasi baik cair maupun padat (Wang et al., 2024). PEG digunakan sebagai pembawa karena memiliki kelarutan yang baik di dalam pelarut organik dan juga pelarut air (Gaballa et al., 2023).

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan teknologi *3D printing* di bidang farmasetika meningkat dengan pesat. Metode *3D printing* memiliki keuntungan yang signifikan dibandingkan dengan pembuatan sediaan farmasi metode tradisional dalam pengobatan per individu (*personalized drug manufacturing*) (S. Wang et al., 2023). Hal ini penting mengingat banyak kasus efek samping obat yang terjadi dikarenakan adanya kesalahan dosis. Dengan adanya metode *3D printing*, sediaan dapat dicetak secara langsung dengan dosis yang dapat disesuaikan sesuai dengan



personalized dose). Metode ini juga memiliki manfaat yang besar yaitu obat skala kecil untuk penyakit langka (Bianchi et al., 2023). Metode *3D printing* berbasis ekstrusi yang umum digunakan yaitu yang diantaranya adalah *fused deposition method* (FDM) dan *selective laser sintering* (SLS) (Mora-Castaño et al., 2024).

Dalam metode SBE, atau yang juga dikenal dengan nama *semi solid extrusion* (SSE), sediaan diekstrusi secara kontinu dari matriks yang berisikan campuran bahan aktif dengan biomaterial atau polimer yang telah dilarutkan sebelumnya dalam pelarut hingga diperoleh massa seperti pasta. Proses pencetakan dilakukan melalui *nozzle* yang dapat diatur diameter untuk menghasilkan sediaan dengan ukuran sesuai yang diinginkan (Zhang et al., 2020). Terdapat beberapa keuntungan SSE diantaranya dapat diekstrusi dengan suhu yang lebih rendah, sehingga mengurangi potensi terjadinya stres termal pada bahan dibandingkan ekstrusi tanpa penggunaan pelarut (seperti metode FDM), dan efektif bila digunakan untuk produksi skala kecil (Dores et al., 2020).

Penggunaan PEG dalam *3D printing* sering dikombinasikan dengan *polylactic acid* (PLA) untuk meningkatkan kekuatan dan stabilitas dari biopolimer dalam hal ini tablet hasil ekstrusi (Ranakoti et al., 2022). Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya diperoleh hasil bahwa campuran PEG/PLA dengan konsentrasi yang tepat dapat menghasilkan ekstrudat dengan sifat fisikokimia yang baik serta peningkatan hasil pengujian *in vitro* (Kumar et al., 2023). Selain itu, dari hasil penelitian lain yang telah dilakukan diperoleh hasil bahwa PEG/PLA digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang rendah dan mengontrol pelepasan obat (Azad et al., 2020). Hal tersebut mendasari formulasi sediaan tablet ekstrudat untuk meningkatkan pelepasan obat dari ketokonazol. Adapun penggunaan etanol berfungsi sebagai pelarut dari PEG dan juga memiliki sifat volatil yang penting dalam proses pencetakan agar bahan yang diekstrusi dapat memadat lebih cepat sehingga lebih efisien dan efektif dari segi waktu pencetakan yang diperlukan (Nikhat and Fazil, 2022).

Sejauh ini, belum ada penelitian yang secara spesifik ditujukan untuk mengetahui *printability* dan mekanisme pelepasan obat dari ekstrudat KTZ dengan PEG sebagai polimer tunggal yang dipreparasi menggunakan metode SSE. Oleh karena itu, penelitian ini akan berfokus pada hasil *3D printing* ekstrudat KTZ-PEG yang dibuat tanpa PLA, dengan perhatian khusus pada rasio polimer terhadap obat. Selain menyoroti *printability* dari formulasi, sediaan akhir yang dihasilkan juga akan dianalisis profil pelepasan obatnya secara *in vitro* dalam penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana *printability* dan profil pelepasan ekstrudat KTZ-PEG yang dibuat dengan variasi berat molekul polimer yang diperoleh dari hasil cetak 3D menggunakan metode SSE.



tian

in masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu untuk *printability* dan profil pelepasan ekstrudat KTZ-PEG yang dibuat at molekul polimer yang diperoleh dari hasil cetak 3D e SSE.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin pada bulan Oktober-Januari.

2.2 Alat dan Bahan

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

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu air murni (OneMed[®]), asam klorida (SigmaAldrich[®]), etanol 70% (Onemed[®]), baku ketokonazol (BPFI), ketokonazol (KTZ) (PT. Dian Cipta Perkasa[®]), *phosphate buffer saline (PBS) pH 7.4*, polietilen glikol 6000 (SigmaAldrich[®]), polietilen glikol 8000 (CDH[®]), sodium lauril sulfat (Merck[®]), sorbitol (CV.Intraco[®]), dan bahan penunjang lainnya.

2.3 Metode Kerja

2.3.1 Desain *printlet*

Printlet 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.

2.3.2 Pembuatan larutan PEG

Larutan PEG dibuat dalam konsentrasi 40% b/v dengan cara melelehkan PEG pada *hotplate* diturunkan hingga 60°C setelah keseluruhan PEG cukupkan dengan etanol 70% sambil diaduk sesekali.



2.3.3 Formulasi pasta obat

Formula pasta obat dibuat dengan mencampurkan pengisi berupa sorbitol dengan larutan polimer berupa PEG dengan variasi berat molekul 6000 dan 8000. Pencampuran dilakukan menggunakan lumpang hingga homogen. Pada penelitian ini, terdapat 10 formula dengan rincian seperti yang terlihat dalam **Tabel 1**.

Tabel 1. Komposisi formula pasta obat

Formula (dalam rasio bobot)	Komposisi			
	Larutan PEG 6000 (40%)	Larutan PEG 8000 (40%)	Ketokonazol	Sorbitol
P6K _{0,9}	1,00		0,18	0,72
P6K ₁	1,00		0,2	0,8
P6K _{1,1}	1,00		0,22	0,88
P6K _{1,2}	1,00		0,24	0,96
P6K _{1,3}	1,00		0,26	1,04
P8K _{0,9}		1,00	0,18	0,72
P8K ₁		1,00	0,2	0,8
P8K _{1,1}		1,00	0,22	0,88
P8K _{1,2}		1,00	0,24	0,96
P8K _{1,3}		1,00	0,26	1,04

Pasta kemudian diformulasikan dan dilakukan pengujian pada poin **2.3.4**. Tiga formula yang paling optimal dari masing-masing larutan polimer kemudian dipilih untuk dicetak.

2.3.4 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 pengujiannya hingga 500 g (Elena O. et al., 2022). Setelah itu, data daya sebar diplot dan dibandingkan kemampuan menyebar antar tiap formula. Salah satu di antara kelima formula masing-masing polimer yang paling viskos dan tidak mudah menyebar akan digunakan untuk pencetakan ekstrudat (Seoane-Viaño et al., 2021a). Formula yang paling optimal dari polimer PEG 6000 dan PEG 8000 dipilih untuk pengujian dengan perbandingan 1:4 dengan pengisi yang



2.3.5 Pencetakan ekstrudat

Desain 3D yang diperoleh kemudian di'*slice*' menggunakan aplikasi UltiMaker Cura 5.6.0 untuk menghasilkan file G-Code (*.*gcode*) dengan detail parameter sebagai berikut:

<i>Layer Height</i>	: 1 mm
<i>Line Width</i>	: 1 mm
<i>Wall Thickness</i>	: 1 mm
<i>Wall Line Count</i>	: 1
<i>Infill Density</i>	: 100%
<i>Infill Layer Thickness</i>	: 1 mm
<i>Printing Temperature</i>	: 0°C
<i>Build Plate Temperature</i>	: 0°C
<i>Print Speed</i>	: 10 mm/s
<i>Travel Speed</i>	: 120 mm/s
<i>Print Cooling</i>	: OFF
<i>Support</i>	: OFF
<i>Build Plate Adhesion Type</i>	: None
Ukuran <i>Nozzle</i>	: 1,63 mm

File yang diperoleh selanjutnya dipindahkan ke *memory card* untuk dipasangkan ke alat Bioprinter 3Dculture: Tissue Scribe. Kemudian, pasta obat dimasukkan ke dalam *syringe* ekstruder 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 untuk menguapkan sisa pelarutnya.

2.3.6 Analisis *moisture content*

Pengukuran kandungan lembab dilakukan pada ekstrudat blanko dan ekstrudat mengandung KTZ yang telah dicetak dan dikeringkan selama 24 jam di dalam wadah yang berisi silika gel sebanyak 3 replikasi untuk masing-masing polimer. Umumnya, kandungan lembab ekstrudat yang baru tercetak berkisar antara 0,5-2% (Lima et al., 2020). Namun, kandungan lembab yang rendah lebih diinginkan untuk memperpanjang masa simpan dari suatu sediaan (Samodra et al., 2024).

2.3.7 Analisis morfologis

Analisis diawali dengan pengukuran dimensi dan bobot dari ekstrudat masing-masing yang tercetak. Selanjutnya dilakukan karakteristik permukaan peroleh kemudian dianalisis morfologi permukaan serta bagian menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) (Ashour et



2.3.8 Uji kekerasan ekstrudat

Prosedur pengujian dilakukan dengan cara ekstrudat yang telah tercetak dimasukkan ke alat *hardness tester* dan kekuatan penghancurannya kemudian diukur dan dirata-ratakan (Islam et al., 2019).

2.3.9 Uji waktu melarut

Ekstrudat yang telah dicetak dimasukkan ke dalam apparatus dan ditutup dengan disk pada alat *disintegration tester* serta menggunakan medium berupa air murni. Kemudian alat mulai dijalankan dengan kontinu hingga ekstrudat hancur sepenuhnya (Al-Gousous dan Langguth, 2015).

2.3.10 Analisis spektroskopi *fourier transform infrared* (FTIR)

Sampel ekstrudat, campuran fisik KTZ-PEG, PEG 6000, PEG 8000, sorbitol, dan KTZ murni dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer inframerah pada rentang bilangan gelombang $4.000-400\text{ cm}^{-1}$ (Gorniak et al., 2016).

2.3.11 Pembuatan larutan stok KTZ

Larutan stok KTZ dibuat dengan cara melarutkan sebanyak 10 mg KTZ BPF1 dalam 10 ml HCl 0,1 N (untuk media disolusi HCl 0,1 N) dan etanol 70% (untuk media disolusi PBS pH 7,4 + SLS 2%) hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$.

2.3.12 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). Terdapat beberapa sampel yang dilakukan pemindaian panjang gelombang yaitu KTZ murni, campuran larutan KTZ-PEG yang dilarutkan menggunakan media HCl 0,1 N dan PBS pH 7,4, polimer, pengisi, dan kedua media disolusi yang digunakan kemudian direkam spektrumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm.

2.3.13 Penetapan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva baku



maksimum dari KTZ ditentukan menggunakan spektrofotometri dengan mengencerkan larutan stok hingga konsentrasi 40 $\mu\text{g/mL}$ dalam asam hidroklorida 0,1 N dan PBS pH 7,4 + SLS 2% pada rentang panjang gelombang 200-800 nm. Selanjutnya kurva baku KTZ dibuat dengan menggunakan larutan stok yang telah dibuat sebelumnya hingga konsentrasi

2,5; 5; 10; 20; 40 µg/mL menggunakan media asam hidroklorida 0,1 N dan PBS pH 7,4 + SLS 2% (Annisa et al., 2022).

2.3.14 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 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 100 rpm selama 24 jam. Setelah 24 jam, larutan disentrifugasi pada kecepatan 1500 rpm selama 10 menit untuk memperoleh supernatan. Supernatan yang diperoleh kemudian diencerkan dan disaring menggunakan *syringe filter* 0,22 µm serta diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Absorbansi yang diperoleh kemudian dihitung konsentrasinya menggunakan persamaan regresi yang telah diperoleh (Rao et al., 2010).

2.3.15 Uji penetapan kadar

Pengujian dilakukan dengan menggerus sejumlah ekstrudat yang telah dicetak, kemudian serbuk ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu tentukur yang berisi HCl 0,1 N sebanyak 50 mL. Kemudian konsentrasi KTZ ditentukan dengan menghitung absorbansi pada panjang gelombang maksimum KTZ menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Saranya et al., 2017).

2.3.16 Uji pelepasan obat

Pengujian pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan apparatus tipe 2 dengan kecepatan putaran 50 rpm dan dipertahankan pada suhu 37°C. Terdapat dua media disolusi yang digunakan yaitu asam hidroklorida 0,1 N dan PBS pH 7,4 + SLS 2% sebanyak 500 mL. Prosedur pengujian dilakukan dengan memasukkan ekstrudat KTZ-PEG ke dalam apparatus. Larutan kemudian dicuplik sebanyak 1 mL dalam rentang waktu 1, 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit serta diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum dari ketokonazol yaitu 230 nm. Prosedur serupa dilakukan untuk campuran fisik yang mengandung jumlah KTZ dan bahan tambahan yang sama sebagai serbuk yang diisi dalam kapsul (Depkes RI, 2021).

2.3.17 Permodelan kinetika pelepasan obat



ca pelepasan obat digunakan empat model berupa model orde in Korsmeyer-Peppas yang diaplikasikan untuk melihat proses an model yang berbeda beda (Ilieva et al., 2023).

I orde 0 digunakan untuk melihat proses pelepasan obat yang a 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

$M(\infty)$: Jumlah obat yang terkandung dalam tablet

k_0 : 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

$M(\infty)$: Jumlah obat yang terkandung dalam tablet

k_1 : Konstanta orde 1

t : Waktu pelepasan obat

Higuchi. Model ini digunakan untuk melihat 2 mekanisme yang dapat mempengaruhi laju pelepasan obat, yaitu *swelling* dan *erosion/degradation* dengan persamaan 3.

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

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.

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



$M(t)$ yang dilepaskan pada waktu t

$M(\infty)$ yang terkandung dalam tablet

Korsmeyer-Peppas

pelepasan obat

2.3.18 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.

