BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obat Generik dan Paten

Obat adalah bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosa, pencegahan penyakit, penyembuhan penyakit, pemulihan, dan peningkatan kesehatan termasuk kontrasepsi dan sediaan biologis.

Obat generik adalah obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN WHO (*International Non-proprietary Names World of Health Organization)* untuk zat berkhasiat yang dikandungnya di mana obat generik hanya menggunakan nama yang sesuai dengan zat berkhasiat yang dikandungnya walaupun diproduksi oleh pabrik yang berlainan.

Obat paten adalah obat baru yang ditemukan oleh peneliti yang mempunyai hak penuh/hak paten yang dikeluarkan WHO untuk obat yang dihasilkannya. Obat dengan nama dagang yaitu nama pemberian pabrik yang membuatnya di mana obat paten menggunakan nama dagang yang bermacam-macam, tergantung pabrik yang memproduksi walaupun

jenis obatnya sama. Kemasannya dibuat mewah untuk menarik pembeli dan tiap pabrik mempromosikannya dengan nama dagang masing-masing secara gencar melalui berbagai cara sehingga harganya lebih mahal daripada obat generik karena perbedaan di promosi dan kemasannya.

Obat essensial adalah obat yang terpilih yang paling dibutuhkan untuk pelayanan kesehatan, mencakup upaya diagnosis, profilaksis, terapi, dan rehabilitasi, yang diupayakan tersedia pada unit pelayanan kesehatan sesuai dengan fungsi dan tingkatnya(Kemenkes RI,Nomor 2500/MENKES/SK/XII/2011)

2.2 TABLET

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Pada pembuatan tablet terdapat zat tambahan yang digunakan sebagai pengisi, zat pengembang, zat pelicin atau zat lain yang cocok.

1. Zat pengisi, dimaksudkan untuk memperbesar volume tablet. Biasanya digunakan saccharum lactis, amylum manihot, calcii phospat, calcii carbonas, dan zat lain yang cocok.
2. Zat pengikat, dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak dan dapat merekat. Biasanya digunakan mucilago gummi arabici 10 – 20 %(pana), solution methylcellulosum 5%.
3. Zat pelicin, dimaksudkan agar tablet tidak lekat pada cetakan. Biasanya digunakan talkum 5%, magnesii stearat, acidum stearinicum.

Umumnya tablet berbentuk cakram pipih/ gepeng, bundar, segitiga, lonjong dan sebagainya. Bentuk khusus ini dibuat dengan tujuan untuk menyukarkan pemalsuan dan agar mudah dikenal masyarakat.

Syarat – syarat tablet :

Memenuhi keseragaman ukuran

Memenuhi keseragaman bobot

Memenuhi waktu hancur

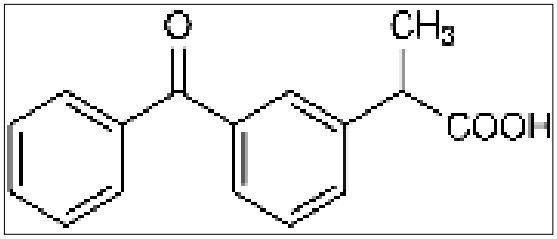
Memenuhi waktu larut

Memenuhi keseragaman isi zat berkhasiat.

2.3 Ketoprofen

2.3.1. Sifat Fisiokimia

Rumus Struktur :



Rumus Molekul : $C_{16}H_{14}O_3$

Sinonim : 3-Benzoyl-α-methyl benzenacetic acid
Asam 2-(3-benzoilfenil) propionat

Berat Molekul : 254,3

Pemerian : Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau

Kelarutan : Mudah larut dalam etanol, kloroform, aseton, eter, dan larut dalam benzen dan kuat alkali , tetapi praktis tidak larut dalam air.

Kegunaan : Analgetik, antipiretik, dan antiradang

Persyaratan Kadar : Ketoprofen tablet mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{14}O_3$, dihitung dari zat yang telah dikeringkan.

2.3.2. Farmakologi

Ketoprofen atau nama kimianya Asam 2-(3-benzoilfenil) propionat merupakan salah satu asam propionat dari kelompok anti inflamasi non steroid dengan efek analgesik dan antipiretik. Aksinya diperoleh melalui penghambatan produksi prostaglandin. Pada

pemberian oral kadar puncak dicapai selama 0,5–2 jam. Waktu paruh eliminasi pada orang dewasa 3 jam, dan 5 jam pada orang tua.Bentuk sediaan oral dari ketoprofen diindikasikan untuk terapi nyeri akibat inflamasi terkait dengan artritis atau nyeri akibat sakit gigi yang parah yang menyebabkan inflamasi pada bagian gusi.

2.3.3. Farmakokinetik dan Metabolisme

Ketoprofen cepat diserap setelah pemberian oral dan konsentrasi maksimal dalam plasma dicapai dalam waktu 1 sampai 2 jam. Obat ini secara luas terikat pada protein plasma (99 %) atau hampir sempurna, dan memiliki waktu paruh dalam plasma sekitar 2-3 jam; sisanya akan sedikit lebih panjang yang bila diamati dalam subjek lansia (lanjut usia). Pasien dengan gangguan fungsi ginjal mengekskresikan obat lebih lambat.

2.3.4. Dosis

Sediaan oral :

Dosis awal yang dianjurkan : 75 mg 3 kali sehari atau 50 mg 4 kali sehari. Dosis maksimum 300 mg sehari. Sebaiknya digunakan bersama dengan makanan atau susu.

Injeksi IM :

50–100 mg tiap 4 jam. Dosis maksimum 200 mg/hari, tidak lebih dari 3 hari.

2.3.5. Efek Samping

Efek samping yang paling umum adalah terhadap saluran cerna mulai dari mual, muntah, diare, dyspepsia, pusing, dan gangguan fungsi ginjal. Dyspepsia dan efek samping lainnya pada gastrointestinal telah diamati pada sekitar 30% pasien, tetapi efek samping ini umumnya lebih ringan dan kurang sering dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan aspirin, efek samping yang tidak diinginkan ini akan berkurang ketika obat ini diambil dengan makanan, susu, atau antasida.

Ketoprofen dapat menyebabkan retensi cairan dan peningkatan konsentrasi plasma kreatinin. Efek ini umumnya bersifat sementara dan terjadi tanpa gejala, tetapi terjadi lebih umum pada pasien yang memakai diuretik atau pada mereka yang berusia di atas 60 tahun. Fungsi ginjal harus dipantau pada pasien tersebut.

2.4 Analgetika Non Narkotik

Nyeri adalah perasaan sensoris dan lemah emosional yang tidak enak dan berkaitan dengan ancaman (kerusakan) jaringan. Batas nyeri pada suhu adalah konstan antara 44^0C-45^0C. Mediator nyeri antara lain mengakibatkan reaksi radang dan kejang-kejang yang mengaktivasi reseptor nyeri di ujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa, dan jarigan lainnya. Nociceptor ini terdapat diseluruh jaringan dan organ tubuh, kecuali di sistem saraf pusat. Dari sini rangsangan disalurkan ke otak melalui jaringan yang lebat dari tajuk-tajuk neuron dengan sinaps yang banyak melalui sum-sum tulang belakang, sum-sum tulang lanjutan dan otak tengah. Dari thalamus impuls diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dirasakan seperti nyeri.

Jenis nyeri:

1. Nyeri ringan yaitu sakit gigi, kepala, otot pada infeksi virus, nyeri waktu haid, keseleo
2. Nyeri ringan yang menahun seperti rematik, dan artrosis dan terdapat reaksi radang pada sendi
3. Nyeri hebat, yaitu nyeri rongga dalam (lambung, usus), kolik pada penyakit batu ginjal dan empedu, -infrak jantung
4. Nyeri hebat yang menahun misalnya kanker,kadang-kadang rematik dan neuralgia.

Adapun mediator nyeri yang disebut juga sebagai autakoid antara lain serotonin, histamine, bradikinin, leukotrien dan prostglandin2.

Atas efek Farmakologisnya, Analgetika dibagi dalam dua kelompok besar yakni :

1. Analgetik narkotika

   Khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat,seperti pada fraktura dan kanker.
2. Analgetik Perifer (Non Narkotika)

Analgetik non narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai berat, sehingga sering disebut analgetik ringan, juga untuk menurunkan suhu badan pada keadaan panas badan yang tinggi dan sebagai antiradang untuk pengobatan rematik. Analgetika non narkotik bekerja pada perifer dan sentral sistem saraf pusat. Obat ini mengadakan potensiasi dengan obat-obat penekan saraf pusat. Secara kimiawi, obat analgetik non narkotik terbagi atas :

1. Parasetamol
2. Salisilat : asetosal,salisilamida, dan benzorilat
3. Penghambat prostaglandin (NSAIDs) : ibuprofen,ketoprofen dll
4. Derivat-antranilat : mefenamiat
5. Derivat- pirozolinon : propifenazon
6. Lainnya : benzidamin

NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory) drugs adalah obat yang bersifat analgetik, antipiretik, serta anti radang (antiflogistis) yang sangat berguna dan berkhasiat dalam menghilangkan gejala penyakit rema seperti A.R, artrosis, dan spondylosis. Zat-zat ini lebih efektif daripada analgetika perifer (parasetamol, asetosal, atau kombinasi dengan obat lainnya). Obat ini juga efektif terhadap peradangan lain akibat trauma (pukulan, benturan, kecelakaan), juga misalnya setelah pembedahan atau pada memar akibat olahraga.
Mekanisme Kerja NSAIDs :

2.4.1. Analgetik

Analgetika non narkotika menimbulkan efek analgesik dengan menghambat secara langsung dan selektif enzim-enzim pada sistem saraf pusat yang mengkatalis biosintesis prostaglandin, seperti siklooksigenase sehingga mencegah sensitasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator rasa sakit, seperti bradikinin, histamin serotonin, protasiklin, prostaglandin, ion-ion hidrogen dan kalium, yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi.

2.4.2. Antipiretik

Analgetika non narkotika menimbulkan efek antipiretik dengan meningkat eliminasi panas, pada penderita dengan suhu badan tinggi, dengan cara menimbulkan dilatasi pembuluh darah perifer dan mobilisasi air sehingga terjadi pengenceran darah dan pengeluaran keringat. Pengaruh obat pada suhu badan normal relatif kecil. Penurunan suhu tersebut adalah hasil kerja obat pada system saraf pusat yang melibatkan pusat kontrol suhu di hipotalamus.

2.4.3. Antiradang (Antiflogistik)

Keradangan timbul karena pengaktifan fosfolipase A2, enzim yang menyebabkan pelepasan asam arakidonat, yang kemudian diubah menjadi prostaglandin oleh prostaglandin sintetase. Analgetika non narkotik efektif untuk mengurangi keradangan tetapi tidak dapat mencegah kerusakan jaringan pada penderita artritis.

Antiflogistik adalah obat yang dapat mencegah dan melawan terjadinya peradangan disebut juga anti inflamasi.

Efek anti radang didasarkan atas:

1. Vasokonstriksi dan penurunan permeabilitas kapiler-kapiler akibatnya udem hilang dan peradanganpun hilang
2. Merintangi terbentuknya mediator nyeri
3. Efek stabilitas terhadap membrane lisosom.

Obat-obat antiflogistik (antiradang) pada umumnya:

- Hydrocortison
- Prednisolon
- Prednisone
- Triamcinolon
- Dexametason
- Betametason
- Fluorcotolon
- Prolase
- Seratio Peptidase
- Ketoprophenum

2.5 Penetapan Kadar Ketoprofen

Penetapan kadar Ketoprofen dapat dilakukan dengan cara Spektrofotometri UV, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT/HLPC), dan Titrasi Alkalimetri.

2.5.1. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Teknologi ini didasarkan atas penggunaan kolom berlubang kecil (diameter dalam antara 2 – 5 mm) dan isi kolom berupa partikel kecil (3 -50 µm) yang memungkin tercapainya keseimbangan secara cepat antara fase gerak dan fase diam. Teknologi ini memerlukan sistem pompa tekanan tinggi yang mampu mengalirkan fase gerak pada tekanan tinggi.

Pada metode ini fase gerak campuran larutan amonium asetat, 1% metanol, dan asetonitril (55 : 30 : 15) dengan laju aliran 1 ml/ menit

Metode ini dalam banyak hal dapat menghasilkan pemisahan yang sangat cepat dengan keunggulan zat – zat yang tidak menguap atau tidak tahan panas dapat di kromatografi tanpa peruraian atau tanpa perlunya membuat derivat yang dapat menguap.

2.5.2. Spektrofotometri UV

Spektofotometri merupakan suatu cabang analisa instrumen yang membahas tentang interaksi atom atau molekul dengan radiasi elektromagnetik.

Spektofometri adalah metode yang digunakan untuk mengukur absorbsi suatu bahan terhadap spektrum sinar sebagai fungsi pada panjang gelombang tertentu.

Ketoprofen kromofor Benzen yang diperpanjang. Dalam kasus ini, kromofor inti benzen telah diperpanjang dengan ikatan 4 rangkap, akibatnya simetri cincin benzen diubah. Demikian juga, absorbsi yang kuat pada benzen di 209 nm mengalami pergeseran batokromik dan memberikan λ_{maks} di 262 nm dan nilai $E_{1\mu}^{1\%} = 647$.

2.5.3. Alkalimetri

Titrasi Asam Basa adalah penetapan kadar suatu zat (asam atau basa). Berdasarkan atau reaksi asam basa, disebut alkalimetri karena menggunakan larutan baku basa sebagai titran. Prinsip alkalimetri adalah netralisasi sampel (asam) dengan larutan titer basa.

Titrasi Alkalimetri adalah titrasi larutan yang bersifat asam (asam bebas, larutan garam-garam terhidrolisis yang berasal dari basa lemah) dengan larutan standar basa. pH titik akhir titerasi pada alkalimetri lebih besar 7, oleh sebab itu indikator yang cocok digunakan adalah fenolftalein ditandai dengan terjadinya warna merah lemah.

Natrium hidroksida adalah basa yang sering digunakan pada alkalimetri. Kalium hidroksi kadang-kadang juga dipakai, khususnya dikehendaki pelarut etanol, yaitu dalam pelarut air, pengotoran dari pada kalium karbonat sukar dipisahkan. Disamping itu harganya lebih mahal dari NaOH.

Baku primer yang paling sering digunakan untuk pembakuan basa adalah kalium biftalat karena stabil, tahan pemanasan, dan higroskopik. Kalium biftalat adalah garam dari asam bivalen. Pada reaksi pembakuan basa, kalium biftalat berfungsi sebagai asam monovalen (BE = 1 mol).

Senyawa yang dapat dititrasi sebagai antara lain asam halida, asam karboksilat, asam amino, dan senyawa fenol seperti xantin, fenol, dan sulfonamida.

Menurut F.I ed IV penetapan kadar ketoprofen timbang seksama lebih kurang 500 mg, larutkan dalam 25 ml etanol P yang telah dinetralkan terhadap fenolftalein LP. Tambahkan 25 ml air, titrasi dengan natrium hidroksida 0,1N LV menggunakan indikator fenolftalein.