

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Ketoprofen termasuk dalam kelompok obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) digunakan secara luas sebagai antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik (Miles, 2018). Ketoprofen tersedia di pasaran dalam bentuk sediaan oral yaitu tablet *coating* dan tablet lepas terkendali, sediaan gel untuk pemakaian topikal, dan sediaan injeksi untuk pemberian *intramuscular* (Reyes, 2009).

Ketoprofen berada di BCS kelas II dikarenakan permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah. Kelarutan ketoprofen yang kecil dalam air yaitu 1:100000 (USP, 2005), menyebabkan absorpsinya berlangsung lambat dan akibatnya efek yang ditimbulkan akan lambat. Pembasahan menjadi buruk karena adanya kantung-kantung udara yang sangat kecil yang berada pada zat padat sehingga sulit terbasahi oleh media air, maka obat akan sulit terdisolusi (Lachman *et al*, 1994). Oleh karena itu perlu dilakukan peningkatan kelarutannya.

Rekayasa kristal memainkan peran penting dalam meningkatkan banyak sifat fisikokimia padatan farmasi. Berbagai padatan tunggal atau multikomponen baru dapat dibuat dengan menggunakan pendekatan rekayasa kristal yang mencakup pembuatan polimorf, solvat/hidrat, garam, kokristal, serta eutektika untuk mengubah berbagai sifat fisikokimia (Thakur dan Thakuria, 2020). Dasar kemungkinan terbentuknya kokristal dan garam berdasarkan interaksi intermolekular pada kristalin dan kemampuan potensial untuk merubah kelarutan secara *in vivo* dan disolusi (Korotkova & Kratochvil, 2014).

Teknik lain untuk meningkatkan laju disolusi adalah dengan pembentukan ko-amorf. Ko-amorf merupakan kombinasi dua atau lebih komponen bahan aktif obat dengan berat molekul rendah yang membentuk sistem fase amorf tunggal yang homogen. Ko-amorf memiliki bentuk yang tidak teratur secara tiga dimensional yang berpotensi meningkatkan laju disolusi, dan dikombinasikan dengan energi internal dan reaktifitas yang tinggi, obat dalam sistem ko-amorf berpotensi memiliki kelarutan yang lebih tinggi dan mengakibatkan absorpsi obat juga lebih tinggi (Beyer *et al*, 2016). Sistem penghantaran obat ko-amorf telah diteliti secara luas

sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi kelarutan bahan aktif obat yang rendah pada air (Jingwen Liu *et al*, 2021) .

L-arginin merupakan salah satu asam amino serbaguna (Arana *et al*, 2004), penelitian sebelumnya telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, melalui interaksi elektrostatis dengan obat dan pembentukan garam (Arakawa *et al*, 2008; Lee and Wang, 2009; Luangtana-anan *et al*, 2019; Mura *et al*, 2005; Mura *et al*, 2003; Ojarinta *et al*, 2017; Qi *et al*, 2013; Serajuddin, 2007). L-arginin juga bisa digunakan sebagai pengubah pH, memanipulasi pH untuk meningkatkan kelarutan dari obat dalam lingkungan mikro pada sediaan obat terlarut (Badawy and Hussain, 2007; Blagden *et al*, 2007; Serajuddin, 2007). Selain itu, kemampuan L-arginin untuk membentuk campuran eutektik dan dispersi koamorf telah menarik banyak perhatian peneliti untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif obat. Menariknya penggunaan L-arginin untuk mengatur morfologi dan mencegah pengendapan, pertumbuhan kristal dan agregasi dari obat telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya (Palazzo *et al*, 2009).

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan ko-amorf ketoprofen dengan L-arginin sebagai koformer. L-arginin bersifat *inert* yang artinya tidak reaktif secara kimia dan stabil dalam suhu kondisi suhu normal, serta memiliki toksisitas yang rendah. Penggunaan L-arginin dalam sistem ko-amorf diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dari ketoprofen. Ko-amorf yang terbentuk akan dikarakterisasi dengan menggunakan analisis *Differential Scanning Calorimetric* (DSC), analisis difraksi sinar-X, spektroskopi FT-IR, analisis Mikroskop Cahaya Polarisasi, uji ukuran partikel, uji perolehan kembali, uji kelarutan, uji disolusi dan pengaruh efektifitasnya.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ko-amorf ketoprofen-L-arginin dapat terbentuk?
2. Apakah ko-amorf ketoprofen-L-arginin dapat meningkatkan laju disolusi dari ketoprofen?
3. Bagaimana pengaruh ko-amorf ketoprofen-L-arginin terhadap inflamasi pada hewan percobaan dibandingkan dengan ketoprofen?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui terbentuknya ko-amorf ketoprofen-L-arginin
2. Mengetahui ko-amorf ketoprofen-L-arginin yang terbentuk dapat meningkatkan laju disolusi dari ketoprofen
3. Mengetahui pengaruh ko-amorf ketoprofen-L-arginin terhadap inflamasi pada hewan percobaan dibandingkan dengan ketoprofen

D. Hipotesis

1. H₁ : Terbentuknya ko-amorf dari ketoprofen-L-arginin
H₀ : Tidak terbentuknya ko-amorf dari ketoprofen-L-arginin
2. H₁ : Ko-amorf dari ketoprofen-L-arginin yang terbentuk dapat meningkatkan laju disolusi ketoprofen
H₀ : Ko-amorf dari ketoprofen-L-arginin yang terbentuk tidak meningkatkan laju disolusi ketoprofen
3. H₁ : Ko-amorf dari ketoprofen-L-arginin memberikan peningkatan terhadap efektivitas antiinflamasi terhadap hewan percobaan dibandingkan dengan ketoprofen
H₀ : Ko-amorf dari ketoprofen-L-arginin tidak memberikan peningkatan terhadap efektivitas antiinflamasi terhadap hewan percobaan dibandingkan dengan ketoprofen

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi secara ilmiah mengenai kelarutan dan laju disolusi ketoprofen dalam air dan efektifitas antiinflamasinya terhadap tikus wistar jantan, sehingga dapat dilakukan pengembangan formulasi sediaan ketoprofen menjadi bentuk yang lebih baik, khususnya untuk pengobatan antiinflamasi.

