

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan obat *non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) yang digunakan secara luas sebagai antiinflamasi, analgetik dan antipiretik. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen termasuk BCS kelas II dengan sifat permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah. Kelarutan ibuprofen praktis tidak larut dalam air, tetapi sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton, dan kloroform (Xu *et al.*, 2009).

Kelarutan yang rendah, laju disolusi yang lama, ketidakstabilan obat dan sifat higroskopis adalah beberapa alasan yang membuat ketersediaan obat dalam tubuh menjadi rendah. Masalah disolusi dan kelarutan membuat obat sukar untuk diabsorpsi oleh tubuh akibatnya efek obat tidak akan dirasakan oleh pasien. Sedangkan obat yang tidak stabil dan higroskopis akan sulit didistribusikan dan disimpan dalam waktu yang lama (Zaini *et al.*, 2010). Kelarutan ibuprofen yang sangat kecil 46,9 µg/mL pada 37°C dan 29,1 µg/mL pada 25°C di dalam air sehingga peningkatan laju disolusi ibuprofen sangat diperlukan untuk dapat meningkatkan *bioavailabilitas* (Xu *et al.*, 2009).

Upaya untuk meningkatkan laju disolusi suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua senyawa (sistem biner) atau lebih yang dapat menghasilkan interaksi fisika dan kimia. Contohnya dengan pembentukan dispersi padat ibuprofen dengan bahan tambahan *hydrofil* yang dapat meningkatkan laju disolusinya. (Kadir *et al.*, 2011; Aoki *et al.*, 1997).

Interaksi fisika sistem biner umumnya terjadi pada dua materi yang bermiripan. Kemiripan tersebut umumnya berbasis pada rumus molekul dan struktur internal atau tingkat kesimetrian kisi kristalinnya. Interaksi yang sering ditemukan dalam teknologi farmasi berdasarkan bentuk diagram fase campuran sistem biner digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum (konglomerat), peritektikum (larutan padat) dan senyawa molekuler (kokristal) (Davis *et al.*, 2004; Zaini *et al.*, 2010).

Secara umum penelitian dalam bidang teknologi farmasi yang berkaitan dengan ibuprofen telah dilakukan khususnya di Fakultas Farmasi Universitas Andalas diantaranya, peningkatan laju disolusi dispersi padat ibuprofen (Kurniawati, 2005), sistem dispersi padat ibuprofen-urea (Raiesta, 2007), pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamida dengan metoda *Solid State Grinding* (Firmandes, 2012), pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamid dengan metoda pemanasan tertutup (*Sealed Heated Method*) (Denirus, 2013), identifikasi interaksi fisika ibuprofen dan kafein menggunakan metode analisis termal dan difraksi sinar-X (Monalisa, 2013), pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamid dengan metoda *Solvent Drop Grinding* (Iqbal, 2013), preparasi tablet kokristal ibuprofen-nikotinamida dan evaluasi laju disolusi (Wenny Pratiwi, 2013), interaksi fisika padatan sistem biner ibuprofen-famotidin (Wita, 2014), pembuatan kokristal ibuprofen-famotidine dengan evaluasi uji disolusi (Fillah, 2014) dan pengaruh penggunaan *kosolvent* propilenglikol terhadap kelarutan ibuprofen (Novelia, 2014). Namun perkembangan terkait ibuprofen terus dilakukan guna

menemukan teknik yang optimal untuk dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi ibuprofen secara signifikan.

Salah satu metode baru yang dikembangkan dalam bidang ilmu rekayasa kristal untuk mendapatkan senyawa dengan sifat fisikokimia yang lebih baik terutama dari segi kelarutannya adalah kokristalisasi. Kokristal merupakan campuran yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat membentuk satu kisi kristal yang berbeda yang dihubungkan oleh ikatan nonkovalen seperti *hydrogen* (Trask & Jones, 2005).

Dari penelitian terdahulu diketahui bahwa terjadi pembentukan sistem biner antara ibuprofen dengan senyawa lain seperti asam benzoat, asam 3-aminobenzoat dan asam sinamat dengan menggunakan teknik *Solvent Drop Grinding*. Dari penelitian tersebut dapat diperoleh hasil bahwa sistem biner ibuprofen dengan asam benzoat menunjukkan terbentuknya senyawa molekuler (kokristal) yang mengakibatkan peningkatan kelarutan tertinggi yaitu tujuh kali lebih tinggi dengan persentase 660% dibandingkan bentuk murninya (Gangadhar, *et al.*, 2014). Oleh karena itu pada penelitian kali ini dilakukan pembentukan sistem biner ibuprofen dengan senyawa lain yang digunakan sebagai koformer yaitu asam glutarat melalui metode *Solvent Drop Grinding*.

Asam glutarat dengan nama kimia *1,5-pentanediolic acid* merupakan suatu kelompok asam karboksilat dengan rumus molekul  $C_5H_8O_4$  dan memiliki bobot molekul 132,11462 g/mol. Asam glutarat berbentuk kristal tidak berwarna atau padatan putih dengan titik leleh berkisar antara  $97,5^{\circ}C-98^{\circ}C$  yang telah digunakan sebagai bahan pembentukan sistem biner kokristalisasi (PubChem, 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya asam glutarat telah digunakan sebagai koformer dalam pembentukan sistem biner kokristal teofilin dan piracetam yang masing-masingnya meningkatkan kelarutan dari bentuk murninya (Bian *et al.*, 2013; Mcnamara *et al.*, 2006).

*Solvent Drop Grinding* merupakan salah satu teknik dengan cara penggilingan yang diikuti dengan penambahan sedikit pelarut. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang dapat melarutkan kedua zat yang berguna sebagai katalis untuk mempercepat reaksi pembentukan kokristal. Teknik *Solvent Drop Grinding* memiliki keuntungan dibandingkan metode lain, seperti kemampuan untuk mengendalikan terbentuknya polimorf, kristalisasi lebih baik, serta meningkatkan selektivitas kokristalisasi (Vitthalrao *et al.*, 2013).

Oleh karena itu pada penelitian kali ini dilakukan pembentukan sistem biner dengan teknik *Solvent Drop Grinding* ibuprofen menggunakan koformer asam glutarat dengan tujuan meningkatkan kelarutan dari ibuprofen sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya. Selain itu, untuk mengevaluasi kristal yang terbentuk dilakukan juga karakterisasi dengan *X-Ray Diffraction*, *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Scanning Electrone Microscope* (SEM), Distribusi ukuran partikel dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).