

I. PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat golongan *Non-steroid anti inflammatory drug* (NSAID) yang bekerja non-selektif terhadap siklooksigenase dengan sifat analgesik, antipiretik dan anti inflamasi. Ibuprofen digunakan dalam manajemen nyeri ringan hingga sedang dan peradangan (Anderson, James & William, 2002).

Ibuprofen termasuk senyawa obat yang memiliki permeabilitas membran yang tinggi dan kelarutan yang rendah sehingga ibuprofen digolongkan kedalam kelas II berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), dimana bioavaibilitasnya sangat ditentukan dengan kelarutan dan laju disolusi (Chow, *et al.*, 2012). Ibuprofen praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam aseton, kloroform dan dalam metil alkohol; sukar larut dalam etil asetat. Ibuprofen memiliki titik lebur 75-78°C (Sweetman, 2009). Kelarutan ibuprofen dalam air adalah 46,9 µm/mL pada 37°C dan 29,1 µg/mL pada 25°C (Xu, *et al.*, 2009).

Pada umumnya sediaan farmasi mengandung dua atau lebih bahan obat dan eksipien, kombinasi dua bahan aktif atau lebih yang dapat menyebabkan terjadinya transformasi dan interaksi padat-padat secara fisika maupun kimiawi. Interaksi antar bahan dalam sediaan obat dapat menyebabkan terbentuknya hasil urai baru (*new impurities*), masalah dalam sediaan dan proses manufaktur, perubahan sifat-sifat fisikokimia bahan obat (seperti stabilitas, kelarutan, profil laju disolusi, derajat kristalinitas, dan higroskopisitas) (Zaini, Yeyet, Sundani & Auzal, 2010).

Upaya untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua senyawa (sistem biner) atau lebih. 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 kristalannya (Zaini, *et al.*, 2010). Interaksi yang sering ditemukan dalam teknologi farmasi berdasarkan bentuk diagram fase campuran sistem biner digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum (konglomerat), larutan padat (kristal campuran), dan senyawa molekuler (fase kokristal) (Davis, Lorimer, Wilkowski & Rivers, 2004).

Salah satu metode yang dikembangkan dalam bidang ilmu rekayasa kristal untuk mendapatkan senyawa dengan sifat fisikokimia yang lebih baik terutama untuk meningkatkan laju kelarutan adalah kokristalisasi. Kokristal merupakan material padat yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda dan dihubungkan oleh ikatan antar molekul seperti ikatan *hydrogen* (Trask & William, 2005).

Oleh sebab itu pada penelitian ini dilakukan pembentukan sistem biner ibuprofen dengan glisin sebagai *cocrystal former* dengan metode *solid state grinding*. Glisin merupakan asam amino non-essensial yang memiliki sifat *inert* yang mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam eter (Kementerian Kesehatan R.I, 2014). Glisin memiliki titik lebur 232-236°C (Rowe, Paul & Marian, 2009). Kelarutan glisin dalam air adalah 24,991 g/100mL (Murtaza, *et al.*, 2014). Sistem biner dari ibuprofen-glisin diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari ibuprofen.

Pada penelitian ini, metode yang digunakan untuk pembentukan sistem biner adalah metode *solid state grinding*. Metode ini sangat sederhana dan tidak memerlukan pelarut sehingga ramah lingkungan dan aman (Garg & Singh, 2009). Metode *solid state grinding* atau *dry grinding* pada pembentukan sistem biner yaitu mencampurkan komponen sistem biner secara stoikiometri kemudian aduk secara manual menggunakan lumpang dan alu atau secara mekanik menggunakan alat seperti *ball mill* atau *vibratory mill* (Qiao, *et al.*, 2011).

Dari penelitian terdahulu yang berkaitan dengan pembentukan kokristal ibuprofen adalah pembentukan kokristal ibuprofen-nikotinamida metode *solid state grinding* dimana terjadi peningkatan laju disolusi enam kali dari ibuprofen murni (Firnandes, 2012), pembentukan kokristal ibuprofen-nikotinamida metode *solvent drop grinding* dengan pelarut etanol dimana terjadi peningkatan laju disolusi 1,5 dari ibuprofen murni (Iqbal, 2013), pembentukan kokristal ibuprofen-nikotinamida metode pemanasan tertutup (*sealed heating*) pada suhu 70°C selama tiga jam dimana terjadi peningkatan laju disolusi enam kali dari ibuprofen murni (Fernandes, 2012), pembentukan kokristal ibuprofen-famotidin metode *solvent drop grinding* dengan pelarut metanol dimana terjadi peningkatan kelarutan 9 kali dan laju disolusi lima kali dari ibuprofen murni (Fillah, 2014), pembentukan kokristal ibuprofen-nikotinamida dengan metoda *solvent evaporation* dengan pelarut etanol dimana terjadi peningkatan laju disolusi sebanyak delapan kali (Chow, Miles, Limin, Albert & Chanquan, 2012), pembentukan kokristal ibuprofen dengan *coformer* asam benzoat, asam 3-aminobenzoat, asam sinamat dengan metoda *solvent drop grinding* dimana terjadi peningkatan kelarutan tujuh

kali pada asam benzoat dan tiga kali pada asam 3-aminobenzoat dan asam sinamat (Gangadhar, Darekar, Gondkar & Saudagar, 2014). Pembentukan kokristal ibuprofen-sakarín metode *wet milling* dengan pelarut etanol dan etil asetat, dimana kokristal terbentuk pada penambahan kedua pelarut (Hashib, Anuar, Jamburi, Ahmad & Rahim, 2015).

Penelitian terdahulu dimana menggunakan glisin sebagai zat tambahan adalah pembentukan kokristal itrakonazol dengan *coformer* glisin dengan metode *cogrinding* dimana terjadi peningkatan kelarutan sebanyak tiga kali (Shete, *et al.*, 2015), pembentukan campuran fisik carbamazepin-glisin dimana terjadi peningkatan laju disolusi 1,5 kali (Isdiartuti, Tutuk & Suwaldi, 2013), pembentukan interaksi aspirin dengan glisin dimana terjadi peningkatan kelarutan sebanyak tiga kali (Murtaza, *et al.*, 2014) .

Karakterisasi dari sistem biner yang terbentuk dilakukan dengan analisis difraksi sinar-X, analisis *Fourier Transform Infrared*, analisis *Scanning Electron Microcopy* (SEM), analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), uji kelarutan dan uji disolusi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat apakah terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen dengan pembentukan sistem biner ibuprofen-glisin. Dan manfaat pada penelitian ini adalah dapat memberikan informasi mengenai teknik yang tepat untuk pengembangan sediaan ibuprofen yang lebih baik.