

## I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Etoricoxib merupakan analgesik oral dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang bekerja secara spesifik menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Senyawa ini dapat digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis, osteoarthritis, nyeri gigi pasca bedah, nyeri punggung kronis, dan asam urat akut (1). Mekanisme kerja etoricoxib yaitu dengan menghambat sintesis enzim COX-2 yang memproduksi prostaglandin sehingga ketika dihambat produksinya maka akan memberikan efek anti inflamasi. Namun, berbeda dengan COX-1 yang bekerja pada saluran cerna, karena prostaglandin yang diproduksi oleh COX-1 di epitel lambung bertindak sebagai agen sitoprotektif. Di sisi lain, penghambatan COX-2 langsung berkerja pada lokasi terjadinya inflamasi (2). Etoricoxib dengan rumus kimia 5-Chloro-6-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3-bispyridine merupakan serbuk kristal berwarna putih, dengan berat molekul 358.84g/mol dan titik leleh 134-135°C, memiliki pKa 4,5 serta praktis tidak larut dalam air (3).

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), etoricoxib termasuk dalam klasifikasi obat BCS kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi dimana disolusi merupakan *rate limiting step* dari penyerapan obat ini (4). Etoricoxib memiliki kelarutan yang rendah di dalam air yaitu 76,7 µg/mL. Maka dari itu perlu upaya untuk meningkatkan kelarutan etoricoxib agar dapat memaksimalkan kinerja dari etoricoxib sehingga dapat memberikan efek terapi yang lebih efektif (5).

Kelarutan merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi proses pembuatan produk obat. Dengan upaya untuk meningkatkan kelarutan maka hasil yang diharapkan nantinya dapat memungkinkan pemberian dosis obat yang diberikan lebih besar tanpa risiko mengendapnya atau kehilangan efek terapeutiknya (6).

Sejumlah metode telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari etoricoxib seperti pembentukan amorf dengan dispersi padat menggunakan koformer polimer, kompleks inklusi, pembentukan multikomponen kristal. Pembentukan dispersi padat etoricoxib menunjukkan adanya peningkatan kelarutan

etoricoxib sebesar dua kali lipat (7). Namun, dispersi padat memiliki kekurangan yaitu sensitif terhadap suhu dan kelembaban selama penyimpanan, selain itu dispersi padat akan menyebabkan perubahan kristalinitas yang akan menurunkan laju disolusi obat (8). Pembentukan kompleks inklusi etoricoxib dengan beta-siklodekstrin juga menunjukkan perubahan laju disolusi yang meningkat yaitu dapat larut dalam 30 menit (9). Kompleks inklusi memiliki kerugian seperti metode persiapan yang lama dan sulitnya dalam membuat formulasi sediaan (10). Pembentukan multikomponen kristal etoricoxib dengan asam nikotinat dapat meningkatkan kelarutan etoricoxib sebesar 1,49 kali (11). Pembentukan multikomponen kristal dapat meningkatkan kelarutan tetapi peningkatannya tidak terlalu tinggi dibanding dengan pembentukan ko-amorf namun kristal lebih stabil (12).

Salah satu alternatif dalam meningkatkan kelarutan dari etoricoxib yaitu pembentukan ko-amorf. Ko-amorf terdiri dari zat aktif farmasi dengan satu atau lebih koformer baik berupa obat maupun eksipien yang memiliki bobot molekul yang lebih rendah. Penggunaan koformer dalam pembuatan ko-amorf dapat meningkatkan stabilitas fisik, kelarutan dan laju disolusi dari bentuk ko-amorf dibandingkan dengan bentuk amorf saja (13). Ko-amorf terbentuk karena adanya ikatan hidrogen yang kuat dalam perbandingan stoikiometri antara zat aktif dan eksipien. Bentuk ko-amorf menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat secara nyata dibandingkan dengan bentuk kristal (14).

Pada penelitian kali ini dilakukan peningkatan kelarutan dari etoricoxib dengan metode pembentukan ko-amorf dengan asam sitrat. Dalam pembuatan ko-amorf, koformer yang digunakan harus mengikuti aturan dari FDA dengan kualifikasi *Generally Recognized as Safe* (GRAS) material dimana dinyatakan aman untuk dikonsumsi manusia (15). Asam sitrat dipilih sebagai koformer karena asam sitrat adalah asam organik lemah dengan rumus kimia  $C_6H_8O_7$ . Asam sitrat merupakan kristal berwarna putih, memiliki berat molekul 192,123 g/mol dengan titik leleh  $153^{\circ}C$ , kelarutan asam sitrat yaitu 592000mg/L atau 0,592 g/mL dimana sangat mudah larut. Senyawa ini memiliki nilai pKa 4,76 (16). Pada penelitian sebelumnya, asam sitrat sudah pernah dibuat dengan menggunakan zat aktif seperti piroxicam, ketokonazol dan loratadin (17,18).

Pembentukan ko-amorf etoricoxib dengan asam sitrat dapat dilakukan dengan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG) karena proses pembuatan yang sederhana, menggunakan sedikit pelarut, pelarut berfungsi sebagai katalis dalam mempercepat laju reaksi antara reaktan sehingga meningkatkan kinetika pembentukan ko-amorf. Metode ini memerlukan energi mekanik yang lebih sedikit dibandingkan dengan metode penggilingan kering (*neat grinding*) karena pelarut bertindak sebagai pelumas dimana mengurangi gesekan dan panas yang dihasilkan selama proses penggilingan (19). Ko-amorf yang terbentuk kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan *Powder X-ray Diffraction* (PXRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektrofotometri FTIR, *Scanning Electron Microscope* (SEM), dan dilakukan pula uji kelarutan serta uji disolusi (20).

### 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah etoricoxib dengan asam sitrat dapat membentuk ko-amorf?
2. Apakah pembentukan ko-amorf etoricoxib – asam sitrat dengan metode *Liquid-assisted grinding* dapat meningkatkan kelarutan etoricoxib?
3. Apakah pembentukan ko-amorf etoricoxib – asam sitrat dengan metode *Liquid-assisted grinding* dapat meningkatkan efisiensi disolusi etoricoxib?

### 1.3. Tujuan Penelitian

1. Pembentukan ko-amorf etoricoxib dengan menggunakan asam sitrat sebagai koformer.
2. Peningkatan kelarutan etoricoxib dengan pembentukan ko-amorf etoricoxib-asam sitrat dengan metode *Liquid-assisted grinding*.
3. Peningkatan efisiensi disolusi etoricoxib dengan pembentukan ko-amorf etoricoxib – asam sitrat dengan metode *Liquid-assisted grinding*.

### 1.4. Hipotesis Penelitian

1. Terbentuk ko-amorf etoricoxib – asam sitrat.
2. Pembentukan ko-amorf etoricoxib – asam sitrat dapat meningkatkan kelarutan etoricoxib.
3. Pembentukan ko-amorf etoricoxib – asam sitrat dapat meningkatkan efisiensi disolusi etoricoxib.