

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Aseklofenak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang banyak digunakan untuk menangani berbagai kondisi peradangan kronik dan akut, seperti osteoarthritis, artritis reumatoid, spondilitis ankilosa, serta nyeri muskuloskeletal akut (Lolason *et al.*, 2021). Obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) secara selektif, sehingga menurunkan produksi mediator-mediator proinflamasi seperti prostaglandin (Taskiran *et al.*, 2023). Keunggulan aseklfenak dibandingkan OAINS lain terutama terletak pada tolerabilitas saluran cernanya yang lebih baik. Penelitian menunjukkan bahwa frekuensi efek samping saluran cerna, berupa dispepsia dan rasa tidak nyaman perut, jauh lebih rendah pada pasien yang menggunakan aseklfenak dibandingkan diklofenak, yaitu 57,3 % berbanding 73,6 %. (Pareek dan Chandurkar, 2013). Temuan ini diperkuat oleh tinjauan sistematis dan meta-analisis yang menunjukkan bahwa aseklfenak menimbulkan komplikasi GI lebih sedikit dibandingkan OAINS konvensional seperti naproksen, indometasin, dan ketoprofen (Castellsague *et al.*, 2012).

Efektivitas klinis aseklfenak masih dibatasi oleh sifat kelarutannya yang rendah dalam air. Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), aseklfenak termasuk dalam kelas II, yaitu obat dengan kelarutan rendah namun permeabilitas melewati membran lipid tinggi. Dalam kasus ini, laju disolusi di

saluran cerna menjadi faktor pembatas utama terhadap ketersediaan hayati oralnya (Kumar *et al.*, 2021). Maka dari itu, upaya untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi aseklofenak menjadi sangat penting guna mengoptimalkan efektivitas terapetikanya.

Beberapa strategi dan teknik telah dilaporkan untuk meningkatkan kelarutan serta laju disolusi aseklofenak antara lain; zat obat dapat dimodifikasi dengan ikatan rantai polietilen glikol (PEG) dengan proses PEGlasi (pengikatan rantai polimer polietilen glikol dengan zat aktif) (Ugwu *et al.*, 2022), pembuatan mikrosfer mukoadhesif aseklofenak (Gopaiah, Reddy dan Namballa, 2022), kristal multikomponen dengan polimer Avicel 200 dan Sylysia 350 (Maulvi *et al.*, 2011), kristal multikomponen dengan polimer kitosan (Mutalik *et al.*, 2008), kokristal dengan koformer l-sistin, (Kumar *et al.*, 2021), kokristal dengan koformer urea (Kumar *et al.*, 2020), koformer dimethyl urea (Afzal, 2021), Koformer asam nikotinat, (Sohrab, Mahapatra dan Tiwari, 2015), koformer nikotinamida (Sevukarajan *et al.*, 2011) dan l- lisin (Goud, Suresh dan Nangia, 2013).

Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah pembentukan kristal multikomponen (*multicomponent crystals*), yaitu sistem kristal yang terbentuk dari kombinasi zat aktif farmasi dengan satu atau lebih kofomer yang bersifat netral dan aman digunakan. Metode ini dapat memodifikasi struktur kisi kristal melalui interaksi nonkovalen seperti ikatan hidrogen, tanpa mengubah aktivitas farmakologis zat aktif tersebut (Wathoni *et al.*, 2022), dalam penelitian ini, tiga jenis kofomer dipilih karena potensinya yang telah didokumentasikan dalam literatur: meglumin, trometamin dan sakarin.

Meglumin (N-methylglucamine) merupakan senyawa basa organik yang umum digunakan dalam formulasi dan juga telah menunjukkan potensi sebagai kofomer dalam sistem multikomponen. Penelitian pada neohesperidin, penggunaan meglumin dalam kombinasi dengan HP- β -siklodekstrin mampu meningkatkan kelarutan secara signifikan, dari 0,16 mg/mL menjadi 5,81 mg/mL (Xia *et al.*, 2024). Sifat hidrofilik dan kemampuan interaksinya dengan gugus asam karboksilat menjadikan meglumin sebagai eksipien yang menarik dalam desain sistem kristal multikomponen senyawa bahan aktif farmasi yang bersifat asam lemah seperti aseklofenak.

Trometamin (tris), senyawa basa larut air dengan kemampuan membentuk ikatan hidrogen yang kuat, juga telah digunakan secara luas sebagai kofomer dalam sistem multikomponen. Pada kombinasi dengan ketoprofen, trometamin mampu meningkatkan disolusi dan efek farmakologisnya secara signifikan (Fitriani *et al.*, 2022). Potensinya dalam meningkatkan profil disolusi obat menjadikannya pilihan strategis untuk meningkatkan bioavailabilitas aseklofenak.

Sakarin merupakan kofomer yang telah terbukti secara luas mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi obat dalam berbagai sistem kokristal. Studi terbaru menyelidiki pembentukan kristal sakarin-karbamazepin, mencerminkan bahwa interaksi ikatan hidrogen dan kondisi pra-sintesis berperan penting dalam stabilitas dan kinetika nukleasi kristal (Crutzen *et al.*, 2023). Selain itu, Review terbaru oleh Singh *et al.* (2023) menyoroti peran sakarin sebagai kofomer yang mampu membentuk interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen untuk meningkatkan sifat-sifat fisikokimia bahan aktif farmasi (BAF) tanpa modifikasi

struktural. Wathoni *et al.* (2022) juga menegaskan penggunaan sakarin sebagai kofomer yang efektif karena kompatibilitas strukturnya serta status GRAS (*Generally Recognized As Safe*) -nya dalam industri farmasi.

Pemilihan meglumin, trometamin dan sakarin sebagai ko-former pada penelitian ini didasari kelengkapan profil kimia mereka yang secara kolektif menutupi seluruh rentang pKa obat, sehingga ionisasi senyawa aktif dapat dikendalikan secara berlapis. Zat aktif yang digunakan memiliki pKa 3–5 (asam lemah) dan 8–9 (basa lemah); meglumin (pKa \approx 9,7) berfungsi sebagai basa kuat, trometamin (pKa \approx 8,1) berfungsi sebagai basa tersier, dan sakarin (pKa \approx 2) sebagai asam kuat (Rowe *et al.*, 2021). Tiga nilai pKa tersebar 2, 8 dan 9,7, sistem garam kokristal atau kristal multikomponen yang terbentuk memungkinkan perubahan tingkat protonasi yang gradual, bukan tiba-tiba, sehingga konsentrasi obat-ion tetap terjaga di sepanjang saluran cerna (Kumar *et al.*, 2021).

Ketiga bahan tersebut juga menyediakan “toolkit” donor–akseptor ikatan hidrogen paling lengkap. Meglumin memiliki gugus –OH primer dan sekunder (donor) serta nitrogen tersier (akseptor); trometamin menyumbang tiga –OH primer (donor kuat) dan amin tersier (akseptor); sakarin menyediakan –SO₂–, karbonil imida (akseptor) serta –NH– (donor) (Aulton dan Taylor, 2018). Kombinasi ini memudahkan pembentukan motif kristal yang menghasilkan kokristal yang stabil namun cukup energetik rendah untuk larut cepat di air (Rowe *et al.*, 2021).

Sisi keamanan, ketiga zat tersebut menawarkan sinergi peningkatan kelarutan tanpa “*overload*” toksisitas. Meglumin dapat meningkatkan kelarutan obat asam 10 – 50 kali lipat dan toksisitas intravenanya diketahui aman hingga 1,5 g/kg (FDA, 2022).



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS
DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS FARMASI**

Alamat : Gedung Fakultas Farmasi Lt.3, Limau Manis Padang Kode Pos 25163
Telepon : 0751-71682, Faksimile : 0751-777057
Laman: <http://farmasi.unand.ac.id> e-mail : dekan@phar.unand.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor: T/65/UN16.10.WD1/PK.03.06/2026


Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas menerangkan bahwa mahasiswa yang tersebut dibawah ini :

Nama : Hendrizal Usman
NIM : 2131012008
No HP : 085355905530
Judul Penelitian : Kristal Multikomponen Aseklufenak: Karakteristik Sifat Padatan Dan Uji Efektivitas Anti Inflamasi

Menyatakan bahwa hasil Tugas Akhir pada bagian Disertasi Fulltext tidak dapat dilampirkan pada Scholar Unand ac.id untuk keperluan publikasi ilmiah. Adapun perihal tersebut telah diketahui dan disetujui oleh Promotor, Kopromotor 1 dan Kopromotor 2 (Surat terlampir).

Jika dikemudian hari ditemukan ketidak sesuaian maka mahasiswa tersebut bersedia di proses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Demikian Surat Keterangan ini di buat atas perhatiannya diucapkan terimakasih.

Padang, 08 April 2026
An: Dekan
Wakil Dekan I

Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M. Si
NIP. 19651123 1991031 001

Berdasarkan tinjauan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan mengkarakterisasi kristal multikomponen aseklofenak dengan tiga kofomer berbeda sakarin, meglumin, dan trometamin guna meningkatkan kelarutan dan laju disolusi aseklofenak. Karakterisasi padatan dilakukan dengan teknik *Powder X-ray diffraction* (PXRD), *differential scanning calorimetry* (DSC), *Fourier-transform infrared* (FTIR) *spectroscopy*, serta uji kelarutan dan disolusi.

Penelitian ini dilakukan penapisan dan desain fase kristal multikomponen aseklofenak dengan beberapa kofomer (eksipien yang aman berdasarkan FDA). Fase kristal multikomponen aseklofenak yang terbentuk di karakterisasi sifat-sifat fisikokimia dengan Analisa *powder X-ray diffraction* (XRD), Analisis Termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektrofotometri IR, Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) identifikasi dengan KCKT dan Spektrofotometri UV-Vis, uji kelarutan, profil laju disolusi

Selain peningkatan profil fisikokimia, penelitian ini juga mengevaluasi efek antiinflamasi *in vivo* dari kristal multikomponen yang terbentuk. Sebagai biomarker utama, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dipilih karena perannya yang sentral dalam regulasi inflamasi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aseklofenak mampu menurunkan kadar TNF- α secara signifikan dalam model peradangan sistem saraf pusat (Taskiran *et al.*, 2023). Untuk itu, model *granuloma pouch* yang diinduksi dengan karagenan pada mencit digunakan untuk mengevaluasi efek antiinflamasi, dengan pengukuran volume eksudat dan kadar TNF- α sebagai indikator fisiologis dan molekuler dari proses inflamasi yang terjadi dengan demikian, penelitian ini tidak



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS
DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS FARMASI

Alamat : Gedung Fakultas Farmasi Lt.3, Limau Manis Padang Kode Pos 25163
Telepon :0751-71682, Faksimile : 0751-777057
Laman: <http://farmasi.unand.ac.id> e-mail : dekan@phar.unand.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor: T/65/UN16.10.WD1/PK.03.06/2026

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas menerangkan bahwa mahasiswa yang tersebut dibawah ini :

Nama : Hendrizal Usman
NIM : 2131012008
No HP : 085355905530
Judul Penelitian : Kristal Multikomponen Aseklufenak: Karakteristik Sifat Padatan Dan Uji Efektivitas Anti Inflamasi

Menyatakan bahwa hasil Tugas Akhir pada bagian Disertasi Fulltext tidak dapat dilampirkan pada Scholar Unand.ac.id untuk keperluan publikasi ilmiah. Adapun perihal tersebut telah diketahui dan disetujui oleh Promotor, Kopromotor 1 dan Kopromotor 2 (Surat terlampir).

Jika dikemudian hari ditemukan ketidak sesuaian maka mahasiswa tersebut bersedia di proses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Demikian Surat Keterangan ini di buat atas perhatiannya diucapkan terimakasih.

Padang, 08 April 2026
Ani, Dekan
Wakil Dekan

Prof. Dr. Apt. Yufri Aldi, M. Si
NIP. 19651123 1991031 001



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS
DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS FARMASI**

Alamat : Gedung Fakultas Farmasi Lt.3, Limau Manis Padang Kode Pos 25163
Telepon : 0751-71682, Faksimile : 0751-777057
Laman: <http://ffarmasi.unand.ac.id> e-mail : dekan@phar.unand.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor: T/65/UN16.10.WD1/PK.03.06/2026


Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas menerangkan bahwa mahasiswa yang tersebut dibawah ini :

Nama : Hendrizal Usman
NIM : 2131012008
No HP : 085355905530
Judul Penelitian : Kristal Multikomponen Aseklofenak: Karakteristik Sifat Padatan Dan Uji Efektivitas Anti Inflamasi

Menyatakan bahwa hasil Tugas Akhir pada bagian Disertasi Fulltext tidak dapat dilampirkan pada Scholar Unand ac.id untuk keperluan publikasi ilmiah. Adapun perihal tersebut telah diketahui dan disetujui oleh Promotor, Kopromotor 1 dan Kopromotor 2 (Surat terlampir).

Jika dikemudian hari ditemukan ketidak sesuaian maka mahasiswa tersebut bersedia di proses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Demikian Surat Keterangan ini di buat atas perhatiannya diucapkan terimakasih.

Padang, 08 April 2026
An. Dekan
Wakil Dekan I

Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M. Si
NIP. 19651123 1991031 001