

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lebih dari 40% industri memproduksi dan mendistribusikan obat-obatan yang termasuk dalam kategori obat dengan kelarutan buruk. Selain itu, sekitar 80-90% obat yang sedang dikembangkan saat ini mengandung bahan obat dengan kelarutan yang buruk dalam air (1). Kelarutan bahan aktif farmasi merupakan salah satu faktor penting dalam pengembangan obat, terutama dalam menentukan bioavailabilitas dan efikasi terapeutik (2). Namun, banyak bahan aktif farmasi yang memiliki sifat kelarutan rendah dalam air yang mengakibatkan penyerapan obat yang buruk dalam saluran pencernaan sehingga membatasi penggunaannya dalam formulasi farmasi (3). Hal ini menjadi tantangan dalam mencari metode untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat, khususnya untuk obat-obatan dalam *biopharmaceutics classification system* (BCS) II dan IV (2).

Salah satu contoh obat yang termasuk dalam BCS kelas II adalah naproxen, sebuah obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) yang memiliki permeabilitas tinggi ( $\log P$  3,18) namun kelarutannya sangat rendah dalam air (15,9 mg/L pada suhu 25 °C) (4). Secara struktural, naproxen memiliki daerah aromatik lipofilik yang tinggi yang mencegah pembasahan dan interaksinya dengan air. Untuk mengatasi kendala kelarutan ini, naproxen saat ini dipasarkan dalam bentuk garam natrium (5). Bentuk garam natrium ini memiliki sifat higroskopis yang mana sifat ini tidak stabil pada suhu tertentu. Beberapa strategi telah diterapkan untuk mengatasi tantangan ini, termasuk menambahkan eksipien yang tepat dalam formulasi, menerapkan pengemasan yang tepat untuk mengurangi penyerapan air, atau melapisi produk obat dengan polimer enterik. Namun sering kali menambah biaya produksi. Sebagai alternatif yang menjanjikan, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa teknik modifikasi kristal melalui pembentukan multikomponen kristal diketahui dapat meningkatkan stabilitas higroskopis sekaligus kelarutan obat (6).

Multikomponen kristal merupakan padatan termodifikasi di mana lebih dari satu molekul zat berbeda mengkristal bersama di dalam satu kisi kristal dengan

perbandingan stoikiometrik tertentu melalui ikatan nonkovalen. Berdasarkan jenis interaksi dan komponennya, multikomponen kristal dapat berupa garam, kokristal, dan eutektik. Pembentukan garam terjadi akibat adanya transfer proton dari suatu bahan aktif farmasi ke bahan pembentuk garam. Kokristal terjadi akibat adanya ikatan hidrogen antara bahan aktif farmasi dengan bahan pembentuk ko-kristal. Sedangkan eutektik terbentuk dari dua atau lebih molekul, tetapi komponen individual mempertahankan struktur kristalnya sendiri namun menghasilkan titik leleh yang lebih rendah (7).

Naproxen secara struktural sangat potensial untuk membentuk multikomponen kristal karena memiliki gugus fungsi karboksil yang dapat bertindak sebagai akseptor ikatan hidrogen maupun donor ikatan hidrogen (8). Keberhasilan modifikasi kelarutan naproxen dengan pembentukan multikomponen kristal ini telah dibuktikan oleh beberapa penelitian terdahulu di antaranya pembentukan multikomponen kristal naproxen dengan parasetamol dapat meningkatkan kelarutannya sebesar 2,38 kali dengan metode penguapan pelarut (9), dengan nikotinamid dapat meningkatkan kelarutannya 2,8 kali dengan metode *liquid assisted grinding* (10).

Dalam penelitian ini, kafein dipilih sebagai komponen pendamping (*co-crystal former*/koformer). Kafein memiliki kelarutan dalam air yaitu 2,17 g/100 ml pada suhu 25 °C (11). Selain itu kafein telah terdaftar pada *generally recognized as safe* (GRAS) sebagai senyawa yang aman dan dapat digunakan dalam produksi obat menurut *united states food and drug administration* (USFDA) (12). Kafein diketahui juga sudah banyak digunakan sebagai koformer dalam pembentukan multikomponen kristal diantaranya dengan asam parametoksikinamat (APMS) dapat meningkatkan kelarutannya sebesar 3,30 kali dengan metode *microwave* dan 3,12 kali dengan metode *solvent evaporation* (1), dengan *chlorthalidone* dapat meningkatkan kelarutannya 3 kali dengan metode *liquid assisted grinding* (LAG) (13), dengan piperin dapat meningkatkan kelarutannya 2,56 kali dengan metode *solvent evaporation* dan 1,61 kali dengan metode *liquid assisted grinding* (14).

Berdasarkan pertimbangan diatas, maka dilakukan penelitian pembentukan multikomponen kristal naproxen dengan koformer kafein yang bertujuan untuk

meningkatkan kelarutan dari naproxen. Multikomponen ini di karakterisasi menggunakan *differential scanning calorymetry* (DSC), *fourier transform infrared* (FTIR), *X-ray diffraction* (XRD) dan *scanning electrone microscope* (SEM), serta uji kelarutan sebagai bahan evaluasi penelitian ini.

## 1.2 Rumusan masalah

1. Apakah karakteristik padatan multikomponen kristal naproxen-kafein dengan metode *liquid assisted grinding* menunjukkan fasa kristal baru?
2. Apakah multikomponen kristal naproxen dengan kafein dapat meningkatkan kelarutan naproxen?

## 1.3 Tujuan penelitian

1. Membentuk fasa kristal baru dari pembuatan multikomponen kristal naproxen- kafein yang dilihat dari karakteristik padatan.
2. Meningkatkan kelarutan naproxen melalui pembentukan multikomponen kristal naproxen- kafein yang dilihat pada data uji kelarutan.

## 1.4 Hipotesis penelitian

1.  $H_0$  : Karakteristik padatan multikomponen kristal naproxen- kafein dengan metode *liquid assisted grinding* tidak menunjukkan fasa kristal baru.  
 $H_1$  : Karakteristik padatan multikomponen kristal naproxen- kafein dengan metode *liquid assisted grinding* menunjukkan fasa kristal baru.
2.  $H_0$  : Terdapat perbedaan kelarutan antara naproxen dengan multikomponen kristal naproxen-kafein  
 $H_1$  : Tidak terdapat perbedaan kelarutan antara naproxen dengan multikomponen kristal naproxen-kafein