

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan ilmu farmasi saat ini banyak berfokus pada aspek kualitas obat, khususnya dalam hal kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas (1). Hal ini muncul karena banyak senyawa aktif farmasi yang memiliki potensi terapeutik tinggi, tetapi efektivitas klinisnya sering terhambat oleh keterbatasan sifat fisikokimianya (2). Kelarutan yang rendah merupakan salah satu contoh hambatan yang dapat membatasi penyerapan obat di saluran pencernaan sehingga bioavailabilitasnya menurun dan efek farmakologis yang diharapkan tidak tercapai secara optimal (3). Hambatan ini menjadi salah satu tantangan dalam pengembangan sediaan farmasi, khususnya untuk obat-obatan yang tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System Class II* (BCS) II. Salah satu strategi untuk mengatasi masalah ini adalah dengan pembentukan multikomponen kristal (4).

Multikomponen kristal merupakan sistem padatan yang terbentuk dari dua atau lebih komponen berbeda yang tersusun secara teratur dalam satu kisi kristal (5). Sebenarnya pembentukan multikomponen kristal tidak hanya dilakukan antara API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dengan koformer yang bersifat netral atau memiliki kemampuan membentuk ikatan hidrogen saja (6). Tetapi, beberapa penelitian menunjukkan bahwa dua molekul obat (*drug-drug*) juga dapat berperan sebagai pasangan dalam pembentukan multikomponen kristal (6). Pada penelitian ini digunakan ketoprofen dan asam p-metoksi sinamat sebagai API dan *coformer* yang akan membentuk multikomponen kristal.

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenil) asam propionat) merupakan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang digunakan sebagai analgesik pada berbagai kondisi seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan nyeri sedang (7). Namun, ketoprofen termasuk dalam kategori BCS Class II, yaitu obat dengan permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah dalam air, sehingga bioavailabilitas oralnya terbatas (8). Berbagai metode telah dilakukan untuk meningkatkan

kelarutan ketoprofen, seperti pembentukan garam, *solid dispersion*, maupun mikronisasi, tetapi sering kali menghasilkan bentuk amorf yang kurang stabil secara termodinamik (8). Sebagai NSAID yang memberikan efek antiinflamasi, ketoprofen juga memiliki efek samping. Kelarutan yang buruk menyebabkan pelepasan obat tidak optimal dan memperpanjang kontak dengan mukosa gastrointestinal, sehingga meningkatkan risiko iritasi (9). Selain ketoprofen, terdapat metabolit sekunder dari alam yang juga memiliki efek farmakologis sebagai antiinflamasi, yaitu asam p-metoksi sinamat, yang akan digunakan sebagai pasangan multikomponen kristal (10).

Asam p-metoksisinamat (PMCA) merupakan turunan dari asam sinamat yang mengandung gugus asam karboksilat dan diketahui memiliki aktivitas farmakologis menyerupai Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), yaitu dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX1 dan COX2) (11). Asam p-metoksisinamat dapat diperoleh secara lebih efisien melalui reaksi hidrolisis terhadap gugus ester dari etil p-metoksisinamat, yang dikenal sebagai senyawa penanda dalam tanaman *Kaempferia galanga* (12). Asam p-metoksi sinamat memiliki gugus fungsional karboksilat dan metoksi pada cincin aromatik yang mampu membentuk interaksi intermolekuler yaitu ikatan hidrogen dengan ketoprofen, sehingga berpotensi menghasilkan kokristal yang lebih stabil (13). Selain itu, asam p-metoksi sinamat merupakan turunan asam sinamat yang dikenal memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan dan antiinflamasi, sehingga diharapkan dapat memberikan efek sinergis sekaligus meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ketoprofen (10).

Berdasarkan prinsip desain kristal *supramolecular synthon* dan *salt-cocrystal continuum* pemilihan koformer yang sesuai sangat penting. Berdasarkan nilai pKa ketoprofen 5,94 dan asam p-metoksisinamat 4,45 memungkinkan terbentuknya *co-crystal*. Kokristal diharapkan mampu meningkatkan plastisitas, kelarutan, serta profil disolusi ketoprofen, yang telah dibuktikan pada sistem multikomponen lain (14). Ketoprofen dan p methoxy cinnamic acid (PMCA) memiliki aktivitas antiinflamasi, sehingga kombinasi keduanya dalam bentuk multikomponen kristal berpotensi menghasilkan efek sinergis yang tidak mengganggu sifat farmakologisnya. Sinergi farmakologis ini sekaligus

meningkatkan sifat fisikokimia ketoprofen melalui interaksi molekuler dengan koformer (14).

Pembentukan multikomponen kristal menggunakan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG) terbukti lebih efisien dibandingkan metode *grinding* kering. LAG melibatkan penggunaan sejumlah kecil pelarut sebagai *assist* selama proses penggilingan, yang berfungsi mempercepat difusi molekul dan meningkatkan peluang terbentuknya ikatan hidrogen antara API dan koformer (15). Dengan adanya pelarut proses pembentukan kokristal lebih cepat, lebih bersih, dan menghasilkan kristal dengan kualitas lebih baik (4). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi ketoprofen dengan nikotinamide mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dibandingkan ketoprofen murni sebesar 1,3 kali (16). Studi lain melaporkan bahwa sistem ketoprofen–tromethamine menghasilkan kristal tipe garam dengan struktur berlapis yang mampu meningkatkan kelarutan hampir tiga kali lipat serta mempercepat disolusi 1,4 kali lebih cepat (12). Studi lain pembentukan multikomponen kristal yang serupa juga terlihat pada multikomponen kristal mefenamic acid–N-methyl-D-glucamine, yang tidak hanya meningkatkan laju disolusi tetapi juga menunjukkan stabilitas yang baik (17).

Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan pembentukan multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat untuk mengetahui perubahan sifat fisikokimia yang akan meningkatkan kualitas sediaan farmasi khususnya kelarutan ketoprofen. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan solusi terhadap keterbatasan sifat fisikokimia ketoprofen, sekaligus memperluas pemanfaatan teknologi multikomponen kristal dalam pengembangan sediaan farmasi (17).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah multikomponen kristal ketoprofen dan asam p-metoksisinamat dapat terbentuk menggunakan metode LAG?
2. Apakah multikomponen kristal ketoprofen dengan asam p-metoksisinamat dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membentuk multikomponen kristal antara ketoprofen dan asam p-metoksisinamat.
2. Meningkatkan kelarutan ketoprofen melalui pembentukan multikomponen kristal dengan asam p-metoksisinamat.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. H₀ : Tidak terbentuknya multikomponen kristal ketoprofen dan asam p-metoksisinamat.
H₁ : Terbentuknya multikomponen kristal ketoprofen dan asam p-metoksisinamat.
2. H₀ : Kelarutan ketoprofen dalam multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat tidak meningkat.
H₁ : Kelarutan ketoprofen dalam multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat meningkat.

