# BAB I
# PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Celecoxib ($C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$) merupakan obat golongan NSAID yang bekerja secara spesifik menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Senyawa ini memiliki aktivitas terapetik sebagai anti inflamasi, analgetik, dan antipiretik (1) sehingga dapat digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, nyeri akut, dan nyeri menstruasi (2). Celecoxib merupakan (p-[5-p-methylphenyl–3(trifluoromethyl)-1H-pyrazol–1–yl]benzene sulfonamide) serbuk kristal bewarna kuning muda, memiliki berat molekul 381,373 g/mol dengan titik leleh 158°C (3), memiliki pKa 11,1 (4), dan praktis tidak larut dalam air (5). Celecoxib termasuk ke dalam BCS kelas II karena memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (6) dimana disolusi merupakan *rate limiting step* dari penyerapan obat ini (7). Hal ini menyebabkan celecoxib memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 40% (8). Maka dari itu perlu dilakukan upaya peningkatan kelarutan celecoxib untuk meningkatkan bioavailabilitas dan profil farmakokinetik senyawa ini dalam tubuh untuk dapat memberikan efek terapi yang optimal (7).

Beberapa metode yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas celecoxib yaitu penambahan cosolvent, pembentukan polimorf, pseudopolimorf, dispersi amorf, dan pembentukan garam hidrat (6,8). Selain itu, akhir akhir ini pembentukan multikomponen kristal digunakan sebagai metode untuk meningkatkan kelarutan zat aktif farmasi (9). Salah satu bentuk multikomponen kristal adalah kokristal (10). Kokristal merupakan suatu padatan kristal yang tersusun atas dua atau lebih molekul pada satu kisi kristal yang sama yang terikat dengan ikatan non kovalen (11). Dalam proses pembentukan kristal (kristalisasi) terjadi perubahan struktur pada kristal dimana terbentuk suatu padatan kompleks dari zat aktif farmasi dengan koformer sehingga mempengaruhi titik

leleh, kelarutan, stabilitas kimia, dan sifat mekanik dari zat aktif farmasi (12,13). Koformer yang digunakan harus mengikuti aturan GRAS (Generally Recognized as Safe) (12). Adapun koformer yang pernah digunakan untuk membentuk kokristal celecoxib yaitu nikotinamid (14), δ valerolactam, dan caprolactam (8). Kokristal celecoxib dengan nikotinamid menghasilkan satu jenis kristal tetapi bersifat tidak stabil (14). Penggunaan δ valerolactam dan caprolactam sebagai koformer dapat meningkatkan kelarutan celecoxib tetapi stabilitas dan sifat fisikokimia dari kokristal yang dihasilkan belum diketahui (8).

Dalam penelitian ini digunakan piperin sebagai koformer untuk membentuk multikomponen kristal celecoxib. Piperin merupakan senyawa alkaloid utama yang dihasilkan oleh tumbuhan dari famili *Piperaceae* contohnya lada hitam (Piper nigrum L.) (15). Piperine (1-(5-[1,3-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4-pentadienyl) piperidine) merupakan kristal bewarna kuning (16), praktis tidak larut dalam air (17), berat molekul 285.343 g/mol, memiliki titik leleh 129-131,5 °C (18). Senyawa ini memiliki pKa 12,2 (19). Berdasarkan literatur diketahui bahwa jika nilai ΔpKa antara komponen kokristal lebih dari 3 maka akan terbentuk garam. Jika nilai ΔpKa 0-3 maka akan terbentuk kokristal (20), dalam hal ini selisih nilai pKa celecoxib dan piperin adalah 1,1 maka dari itu kokristalisasi celecoxib dengan menggunakan piperin sebagai koformer dapat membentuk kokristal celecoxib. Selain itu, pembentukan kokristal celecoxib juga dapat diprediksi dari terbentuknya synthon antara gugus sulfonamida celecoxib dengan gugus keton piperin.

Pembentukan multikomponen kristal celecoxib dengan piperin dilakukan menggunakan beberapa metode yaitu *dry grinding*, *solvent drop grinding*, *solvent evaporation*, dan *seeding*. Kemudian multikomponen kristal yang terbentuk akan dikarakterisasi menggunakan difraksi sinar-X, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektroskopi FT-IR, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), dan Uji Kelarutan.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah multikomponen kristal celecoxib dapat terbentuk dengan menggunakan piperin sebagai koformer?
2. Bagaimana karakteristik multikomponen kristal celecoxib yang terbentuk dengan menggunakan piperin sebagai koformer?
3. Bagaimana kelarutan multikomponen kristal celecoxib yang terbentuk dengan menggunakan piperin sebagai koformer?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah multikomponen kristal celecoxib dapat terbentuk dengan menggunakan piperin sebagai koformer
2. Untuk mengetahui karakteristik multikomponen kristal celecoxib yang terbentuk dengan menggunakan piperin sebagai koformer
3. Untuk mengetahui kelarutan multikomponen kristal celecoxib yang terbentuk dengan menggunakan piperin sebagai koformer

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Diperoleh multikomponen kristal celecoxib dengan menggunakan piperin sebagai koformer
2. Hasil multikomponen kristal dapat dipublikasikan pada jurnal ilmiah dan diperoleh paten sederhana

UNIVERSITAS ANDALAS