

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tenoksikam merupakan obat antiinflamasi non steroid (NSAID) golongan oksikam yang mempunyai aktivitas farmakologis sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi terutama untuk pengobatan gangguan muskuloskeletal termasuk rheumatoid arthritis, osteoarthritis dan *ankylosing spondylitis* tetapi penggunaannya terbatas karena efek samping berupa iritasi, ulserasi mukosa gastrointestinal, perdarahan, dan hipersensitivitas (1). Obat golongan oksikam ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-II (COX-II) sehingga menghambat sintesis prostaglandin (1).

Tenoksikam termasuk senyawa asam lemah yang memiliki nilai pKa sekitar 1,1 dan 5,3 (2). Tenoksikam mempunyai bentuk berupa bentuk kristal dengan kelarutan praktis tidak larut dalam air sehingga digolongkan menjadi obat dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dengan bioavailabilitas yang baik (2) dengan nilai log P tenoksikam 1,9 (3). Secara kimia, tenoksikam memiliki donor dan akseptor ikatan hidrogen karena mengandung gugus yang mampu mengikat hidrogen termasuk amida, piridil, fenolik hidroksil, sulfon, dan gugus fungsi tiofenat (4) serta struktur tautomer keto-enol dari tenoksikam dapat menghasilkan keadaan netral dan zwitterionik melalui transfer proton intramolekuler (5). Oleh karena itu, kelarutan tenoksikam dapat ditingkatkan dengan berbagai metode.

Metode-metode tersebut dilakukan dengan cara modifikasi senyawa obat, baik secara fisika maupun kimia. Berbagai metode juga telah dilaporkan untuk peningkatan laju disolusi dan kelarutan dari tenoksikam seperti pembentukan kompleks dengan siklodekstrin (6), dispersi padat, pembentukan garam (7), solubilisasi dengan *cosolvent system*, formulasi *semi solid matrix* (2) serta

penerapan teknik rekayasa kristal dengan pembentukan multikomponen kristal berupa garam maupun kokristal (4).

Salahsatu strategi yang menarik dan sederhana saat ini dalam ilmu rekayasa kristal adalah multikomponen kristal yang didefinisikan sebagai kristal dengan dua atau lebih molekul berbeda yang ditempatkan dalam satu kristal (8). Kokristal merupakan multikomponen kristal yang dibentuk rasio stoikiometrik dan melibatkan interaksi nonkovalen seperti ikatan hidrogen (8,9). Bahan obat dan koformer harus memiliki donor dan akseptor hidrogen sehingga bisa terjadi ikatan hidrogen (8–12).

Kafein merupakan alkaloid dengan rumus molekul $C_8H_{10}N_4O_2$ dengan pKa 14 (13,14). Kelarutan kafein dalam air sekitar 16 mg/mL pada suhu kamar (13–15). Dalam beberapa penelitian, kafein bisa meningkatkan kelarutan obat melalui solubilisasi, pembentukan kompleks (16), serta menjadi koformer dalam pembentukan kokristal (12). Secara kimia, kafein dapat menjadi akseptor proton yang bisa membentuk ikatan hidrogen (17).

Berdasarkan pertimbangan di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk membentuk multikomponen kristal tenoksikam-kafein yang diharapkan mampu meningkatkan kelarutan tenoksikam. Multikomponen kristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *X-ray Diffraction* (XRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektroskopi FTIR, uji kelarutan, analisis dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Visible*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah multikomponen kristal antara tenoksikam dengan kafein dapat terbentuk?
2. Apakah kelarutan tenoksikam dalam bentuk multikomponen kristal dengan kafein dapat meningkat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui terbentuknya multikomponen kristal tenoksikam dan kafein.
2. Untuk mengetahui pengaruh multikomponen kristal tenoksikam dan kafein terhadap kelarutan tenoksikam.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. H₀: Tidak terdapat hubungan antara multikomponen kristal tenoksikam dan kafein dengan kelarutan tenoksikam
2. H₁: Terdapat hubungan antara multikomponen kristal tenoksikam dan kafein dengan kelarutan tenoksikam.

