BAB I
PENDAHULUAN

Latar Belakang

Obat telah banyak dikembangkan dalam berbagai bentuk sediaan dan rute pemberian. Salah satu rute yang paling umum digunakan adalah rute oral. Pemberian obat secara oral adalah rute yang paling nyaman dan umum digunakan karena kemudahan pemberian, kepatuhan pasien yang tinggi, efektivitas biaya, dan fleksibilitas dalam desain bentuk sediaan sehingga banyak perusahaan obat generik yang cenderung lebih menghasilkan produk obat dalam sediaan oral (1). Bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul lebih disukai sistem penghatarannya. Efek terapi bentuk sediaan padat tergantung pada bioavailabilitas obat yang ditentukan oleh kelarutan obat dan kecepatan disolusi pada tahap absorpsi (2).

Bioavailabilitas merupakan ketersediaan hayati obat di dalam darah untuk dapat memberikan efek terapi. Bioavailabilitas adalah tahap penting yang harus dicapai oleh semua obat, terutama obat-obat oral yang harus melewati berbagai tahapan seperti disintegrasi, kelarutan, disolusi, dan akhirnya dapat menembus membran untuk mencapai sirkulasi sistemik serta memberikan efek terapi. Tahapan-tahapan yang harus dilalui obat tidak semudah itu, sebab sifat fisikokimia bahan obat sangat mempengaruhi kemampuan obat untuk mencapai sirkulasi sistemik selama pemberian oral (3).

Salah satu sifat yang sangat berpengaruh terhadap bioavailabilitas obat adalah kelarutan. Kelarutan penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat dengan kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah, dan juga disolusi menjadi tahapan penentu (*rate limiting step*) dalam absorpsi obat (4).

Celecoxib adalah obat antiinflamasi non steroid yang digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis, osteoarthritis,* dan *ankylosing spondylitis*. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik atau disebut juga dengan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), celecoxib termasuk ke dalam kelas kedua dengan kelarutan rendah serta daya tembus membran yang tinggi. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa dengan tingkat kelarutan yang rendah tersebut menyebabkan rendahnya laju absorpsi obat (5). Obat-obat yang memiliki kelarutan yang kecil di dalam air akan menyebabkan jumlah obat yang diabsorbsi akan menjadi kecil juga (6).

Berbagai metoda telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi celecoxib, diantaranya seperti pengguaan pelarut campuran dan penyesuaian temperatur, sistem eliksir kering (5), penggunaan surfaktan (7), dan pembentukan dispersi padat (8). Salah satu teknik yang paling mudah untuk meningkatkan sifat, kelarutan dan stabilitas suatu senyawa obat adalah dengan memodifikasinya dalam bentuk multikomponen kristal. Multikomponen kristal didefinisikan sebagai kristal dengan dua atau lebih molekul berbeda, yang berada dalam kisi kristal. Multikomponen kristal diklasifikasikan menjadi solvat, hidrat, garam, dan kokristal. Multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisikokimia kristal tanpa mengubah sifat kimia dari molekul (9).

Pembentukan multikomponen kristal dapat dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti dengan metode pelarutan atau metode *grinding* (10). Metode *solvent drop grinding* telah banyak dilakukan dikarenakan oleh kelebihannya yang hanya membutuhkan sejumlah kecil pelarut, dimana hal ini memberikan pengaruh besar terhadap industri farmasi dalam memproduksi obat (11). Selain itu, dilaporkan juga bahwa metode *solvent drop grinding* merupakan metode yang ekonomis dan ramah lingkungan (12).

Trometamin atau *tris(hydroximethyl)aminomethane*, telah banyak digunakan dalam industri farmasi sebagai koformer, beberapa diantaranya seperti dalam pembuatan multikomponen kristal glikazid dan berhasil meningkatkan kelarutan melebihi 1000 mg/L (13), multikomponen kristal glibenklamid dengan terbentuknya kokristal (14) dan multikomponen kristal hidroklortiazid (15). Trometamin adalah senyawa tipe BCS kelas I, digambarkan sebagai serbuk kristal putih atau hampir putih dengan kelarutan yang tinggi dalam air (16). Trometamin dilaporkan memiliki kemampuan untuk meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati dari obat yang hampir tidak dapat larut (17).

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan multikomponen kristal celecoxib dengan penggunaan trometamin sebagai koformer dan metoda yang dipilih adalah metoda *solvent drop grinding*. Hasil yang diharapkan pada penelitian adalah dapat meningkatkan profil disolusi celecoxib sehingga menjadi lebih baik.

Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1.1.1 Apakah multikomponen kristal celecoxib dengan trometamin sebagai koformer dapat terbentuk?

1.1.2 Bagaimana profil disolusi multikomponen kristal celecoxib dengan koformer trometamin?

Tujuan Penelitian

1.1.3 Mengetahui terbentuknya multikomponen kristal celecoxib dengan menggunakan trometamin sebagai koformer.

1.1.4 Mengetahui profil disolusi multikomponen kristal celecoxib dengan menggunakan trometamin sebagai koformer.

Manfaat Penelitian

Mengatasi masalah disolusi celecoxib yang dapat mempengaruhi bioavaibillitasnya dengan cara mengembangkan metode multikomponen kristal sehingga didapatkan formulasi baru dari celecoxib yang memiliki profil disolusi yang lebih baik.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA