

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Naproxen merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid yang termasuk dalam golongan metoksinaftalena dengan gugus karboksietil pada posisi ke-6. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX), baik COX-1 maupun COX-2, yang berperan dalam biosintesis prostaglandin yaitu senyawa yang memediasi proses inflamasi, nyeri, dan demam. Naproxen pertama kali disetujui untuk penggunaan resep pada tahun 1976, dan kemudian memperoleh persetujuan sebagai obat bebas (*over-the-counter/OTC*) pada tahun 1994. Obat ini telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk mengatasi berbagai kondisi, seperti nyeri dan peradangan pada sendi, tulang, dan jaringan sekitarnya, termasuk nyeri akut dan nyeri haid. Karena efektif dan relatif aman, naproxen masih banyak digunakan sebagai terapi lini pertama untuk nyeri dan peradangan (Brutzkus *et al.*, 2023).

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), naproxen tergolong ke dalam kelas II, yaitu senyawa dengan permeabilitas tinggi namun memiliki kelarutan yang rendah (Mohammadzade *et al.*, 2015). Naproxen praktis tidak larut dalam air, namun larut dalam pelarut organik seperti kloroform dan etanol absolut, serta sedikit larut dalam eter (Kemenkes RI, 2020). Kelarutan naproxen dalam air tercatat sebesar 15,9 mg/L pada suhu 25 °C, yang berarti hanya 15,9 miligram naproxen yang dapat larut dalam setiap 1 liter air pada suhu tersebut (DrugBank, 2025).

Kelarutan merupakan parameter fisikokimia yang sangat berpengaruh terhadap laju disolusi dan penyerapan obat di saluran cerna. Kelarutan naproxen yang sangat rendah dapat menyebabkan disolusi berlangsung lambat, sehingga hanya sebagian kecil dosis yang dapat terserap dan mencapai sirkulasi sistemik dalam waktu yang cukup untuk menghasilkan efek terapeutik optimal (Patel *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan strategi formulasi yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi naproxen guna mengoptimalkan efektivitas terapinya.

Sejumlah metode telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan naproxen, salah satunya melalui pembentukan multikomponen kristal dan eutektik dengan koformer. Kim, 2021 melaporkan bahwa nicotinamide bisa meningkatkan kelarutan naproxen 8 kali lipat, hal ini ditandai dengan pola kristal baru dan titik leleh turun jadi 142°C. Weyna, 2009 menggunakan TBPE yang meningkatkan kelarutan 7 kali lipat melalui ikatan hidrogen kuat dan susunan molekul aromatic. Asam amino seperti L-alanine meningkatkan laju disolusi 2 kali lipat dan L-proline membentuk *cocrystal zwitterionik* yang stabil, terlihat dari perubahan pola kristal, spektrum inframerah, dan titik leleh baru sekitar 120-140°C (Nugrahani *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini, dilakukan pembentukan multikomponen kristal naproxen dengan L-glutamin sebagai koformer. L-glutamin merupakan asam amino netral yang memiliki gugus amida dan amina, sehingga mampu membentuk ikatan hidrogen dengan gugus karboksilat naproxen. Interaksi intermolekuler tersebut diharapkan dapat menghasilkan susunan kristal baru dengan energi kisi yang lebih rendah dibandingkan naproxen murni, sehingga meningkatkan kelarutan

dan laju disolusi obat (Nugrahani *et al.*, 2021). Selain itu, L-glutamin bersifat hidrofilik, memiliki kompatibilitas farmasetik yang baik, serta telah digunakan secara luas dalam sediaan farmasi dan nutrasetikal. Keamanan L-glutamin telah diakui dan dikategorikan sebagai *Generally Recognized As Safe* (GRAS) oleh FDA.

Pembuatan multikomponen kristal naproxen–L-glutamin dilakukan dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. Metode ini melibatkan pelarutan naproxen dan L-glutamin dalam pelarut organik yang sesuai hingga terbentuk larutan homogen. Selanjutnya, pelarut diuapkan secara perlahan pada kondisi terkontrol agar molekul kedua komponen berinteraksi dan mengendap membentuk fase kristal baru (Kim *et al.*, 2021).

Multikomponen kristal yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi untuk memastikan keberhasilan pembentukan fase kristal baru dan mengevaluasi perubahan sifat fisikokimianya. Karakterisasi meliputi *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) untuk mengidentifikasi perubahan struktur kristal, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) untuk menganalisis sifat termal dan titik lebur dan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR). Selain itu, dilakukan uji kelarutan dan disolusi untuk menilai peningkatan kelarutan dan laju disolusi multikomponen kristal naproxen–l-glutamin dibandingkan dengan naproxen murni (Sharma *et al.*, 2021).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi pembentukan multikomponen kristal naproxen-L-glutamin dengan menggunakan metode *solvent evaporation*?
2. Apakah multikomponen kristal naproxen-L-glutamin dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi naproxen?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk membuat multikomponen kristal naproxen-L-glutamin dengan menggunakan metode *solvent evaporation*.
2. Untuk mengetahui pengaruh pembentukan multikomponen kristal naproxen dengan L-glutamin terhadap kelarutan dan laju disolusi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai pembentukan kristal multikomponen antara naproxen dan koformer L-glutamin, khususnya dalam meningkatkan karakteristik fisikokimia obat.
2. Mengembangkan suatu metode yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi naproxen, sehingga dapat mendukung formulasi sediaan yang lebih stabil dan efektif secara terapeutik.