

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Naproxen merupakan obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang secara luas digunakan karena memiliki tiga aktivitas farmakologis utama, yaitu sebagai analgesik (peredam nyeri), antiinflamasi (penekan peradangan), dan antipiretik (penurun demam). Mekanisme kerja utama naproxen adalah melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX), terutama COX-2, namun juga mempengaruhi COX-1 sehingga tergolong sebagai NSAID non-selektif. Enzim COX-1 berperan dalam fungsi fisiologis seperti perlindungan mukosa lambung dan regulasi aliran darah ginjal, sedangkan COX-2 lebih banyak terlibat dalam produksi prostaglandin proinflamasi yang menyebabkan nyeri, bengkak, dan demam. Penghambatan terhadap kedua enzim ini menjelaskan efektivitas naproxen dalam mengatasi peradangan, namun juga menjelaskan potensi efek samping gastrointestinal yang sering terjadi (Steven *et al.*, 2023).

Efektivitas naproxen telah dibuktikan dalam berbagai studi klinis. Salah satunya tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Cochrane, yang melibatkan 15 uji klinis acak terkontrol pada lebih dari 1.500 pasien dewasa dengan nyeri akut pascaoperasi sedang hingga berat. Hasil analisis menunjukkan bahwa naproxen secara signifikan menurunkan intensitas nyeri dan mengurangi kebutuhan penggunaan opioid. (Steven *et al.*, 2023).

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), naproxen termasuk dalam kelas II, yaitu obat dengan permeabilitas tinggi namun kelarutan air yang sangat rendah (Ahdi *et al.*, 2023). 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). Kondisi ini menyebabkan proses disolusi menjadi tahap pembatas dalam penyerapan naproxen di saluran cerna. Karena hanya bentuk obat yang terlarut yang dapat diserap secara efektif, keterbatasan kelarutan ini secara langsung menurunkan bioavailabilitas naproxen, terutama pada sediaan oral. Oleh karena itu, upaya untuk meningkatkan kelarutan menjadi sangat krusial dalam perbaikan formulasi sediaan naproxen.

Sejumlah metode telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat, salah satunya melalui pembentukan multikomponen kristal. Multikomponen kristal merupakan sistem kristalin yang dibentuk oleh zat aktif farmasi (API) dan satu atau lebih koformer melalui interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, atau  $\pi$ - $\pi$  stacking. Berbeda dengan bentuk garam atau solvat, multikomponen kristal tidak mengubah ikatan kovalen dalam struktur molekul API, namun tetap mampu menghasilkan perubahan signifikan dalam sifat fisikokimia, termasuk peningkatan kelarutan dan laju disolusi (Rian et al., 2020; Ahdi et al., 2023).

Penelitian sebelumnya telah melakukan multikomponen kristal naproxen dengan berbagai koformer. Koformer yang pernah digunakan antara lain nicotinamide, isonicotinamide, dan picolinamide (Neurohr et al., 2015; Castro et al., 2011), TBPE (Weyna et al., 2009), duloxetine dan tramadol (Buschmann et al., 2010), serta senyawa seperti bipyridine, piperazine (Manoj et al., 2014), dan beberapa asam amino kiral seperti alanin, prolinium, tirosin, triptofan, dan N-oktilglukamin (Tumanova et al., 2014). Studi-studi ini menunjukkan bahwa pemilihan koformer yang tepat mampu secara signifikan meningkatkan kelarutan, stabilitas termal, dan profil disolusi.

Dalam penelitian ini, asparagin ( $C_4H_8N_2O_3$ ) dipilih sebagai koformer untuk pembentukan kristal multikomponen naproxen karena kemampuannya membentuk jaringan ikatan hidrogen multisentris melalui gugus amida ( $-CONH_2$ ) dan karboksilat ( $-COOH$ ) yang berinteraksi dengan gugus karboksilat naproxen, sehingga meningkatkan kelarutan dan stabilitas termal sistem kristalin (Zhang *et al.*, 2021). Asam amino polar ini memiliki berat molekul 132,12 g/mol, titik lebur  $235^\circ C$ , dan titik isoelektrik 5,41, dengan struktur kristalin putih yang optimal untuk rekayasa cocrystal (Patel *et al.*, 2020). Sifat biokompatibilitasnya yang telah teruji dalam formulasi farmasi, termasuk aplikasi dalam terapi leukemia sebagai substrat enzim asparaginase, serta perannya dalam sintesis amonia dan homeostasis saraf, menjadikannya kandidat fungsional dan aman untuk desain sistem penghantaran obat (Patel *et al.*, 2020).

Pembuatan multikomponen kristal dalam penelitian ini dilakukan menggunakan metode *solvent evaporation* (SE) Metode evaporasi adalah teknik kristalisasi dengan cara melarutkan komponen dalam satu pelarut, lalu menguapkan pelarut secara perlahan hingga terbentuk kristal (Sharma *et al.*, 2021).

Setelah proses pembentukan, dilakukan karakterisasi terhadap kokristal yang dihasilkan untuk memastikan keberhasilan pembentukan serta mengevaluasi perubahan sifat fisikokimianya. Teknik karakterisasi yang digunakan antara lain Powder X-Ray Diffraction (PXRD) untuk mengidentifikasi perubahan struktur kristal, Differential Scanning Calorimetry (DSC) untuk menganalisis sifat termal, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). untuk mengamati morfologi permukaan dan ukuran partikel. Uji kelarutan juga dilakukan untuk menilai peningkatan laju disolusi dari kokristal dibandingkan naproxen murni (Sharma *et al.*, 2021).

## 1.2 Rumusan Masalah

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

## 1.3 Tujuan Penelitian

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

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan pengetahuan tentang pembentukan kristal multikomponen antara naproxen dan meglumin, serta mengeksplorasi potensi terbentuknya fasa kristal baru yang memiliki sifat fisik dan stabilitas lebih baik
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.