

I. PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini bersifat analgetik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2009). Ibuprofen digunakan dalam manajemen nyeri ringan hingga sedang dan peradangan pada kondisi seperti dismenorea, sakit kepala termasuk migrain, nyeri pasca operasi, sakit gigi, dan gangguan muskuloskeletal sendi seperti *ankylosing spondylitis*, *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* termasuk gangguan jaringan lunak (Sweetman, 2009).

Kelarutan ibuprofen adalah praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, diklormetan, kloroform dan metanol; sukar larut dalam etil asetat. Ibuprofen memiliki titik lebur 75-78°C (Depkes RI, 1995). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat dengan kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Zaini, *et al.*, 2011).

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah banyak dilaporkan seperti pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrug*, kompleks inklusi obat dengan pembawa, dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat. Salah satu metode yang telah dikembangkan dalam bidang ilmu bahan dan rekayasa kristal untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan

hayati obat-obat yang sukar larut adalah teknik kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal (senyawa molekular) dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul obat (Zaini, *et al.*, 2011).

Untuk pembentuk kokristal (*cocrystal former*) digunakan nikotinamida (vitamin B3) yang bersifat inert dan memiliki toksisitas yang rendah. Nikotinamida memiliki dua *bonding sites* yang dapat membentuk ikatan non kovalen dengan senyawa lain, yaitu gugus piridin dan gugus amina. Dua gugus ini dapat membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa yang memiliki gugus asam karboksilat seperti ibuprofen, asam mandelat, dan teofilin (Wouters, *et al.*, 2011).

Pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamida ini telah dilakukan oleh beberapa peneliti dan menunjukkan laju disolusi yang lebih baik dibandingkan ibuprofen murni (Fernandes, 2012; Firnandes, 2012). Pengolahan produk antara (kokristal ibuprofen-nikotinamida) menjadi produk jadi berupa tablet kokristal ibuprofen-nikotinamida juga telah dilakukan. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa semua tablet memenuhi persyaratan tablet yang baik menurut Farmakope Indonesia yaitu dari segi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, dan waktu hancur (Pratiwi, 2013).

Namun, pada pemakaian oral ibuprofen sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti tukak lambung yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna (Arianto, 2005). Oleh karena itu, untuk meminimalkan efek samping serta memperoleh konsentrasi obat yang terlokalisir

pada tempat kerjanya, maka produk antara (kokristal ibuprofen-nikotinamida) ini dikembangkan menjadi sediaan transdermal dalam bentuk gel.

Sediaan transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang menggunakan kulit sebagai tempat pemasukan obat berdasarkan mekanisme difusi pasif zat aktif dan memasuki sirkulasi darah memberikan efek sistemik (Agustin, *et al.*, 2007). Rute pemberian obat secara transdermal merupakan suatu alternatif untuk menghindari variabilitas ketersediaan hayati obat pada penggunaan peroral, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping tertentu, juga untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Lucida, Salman, & Hervian, 2008).

Berdasarkan latar belakang diatas, diharapkan kokristal ibuprofen-nikotinamida bisa diformulasi menjadi sediaan jadi yaitu dalam bentuk gel. Pemilihan dalam bentuk gel karena gel memiliki beberapa keunggulan yaitu pembuatan yang sederhana, mudah dalam penggunaan, bentuknya lebih menarik, jernih, menimbulkan rasa dingin ketika dioleskan pada permukaan kulit, lapisan tipis yang terbentuk setelah kering tidak sulit untuk dicuci, dan pelepasan obat lebih baik. Pelepasan obat lebih baik karena gel memiliki kandungan air yang tinggi yang dapat meningkatkan hidrasi membran dan banyak mengandung peningkat penetrasi dalam formulasinya (Carter, 1975; Depkes RI, 1985; Yanhendri, 2012). Diharapkan gel kokristal ibuprofen-nikotinamida memiliki pelepasan yang lebih bagus dari pada sediaan gel ibuprofen murni.