

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa turunan asam sinamat yang didapat dari hidrolisis etil *p*-metoksisinamat (EPMS) (Setiyo, 2016; Fareza *et al.*, 2017). Asam *p*-metoksisinamat (APMS) memiliki aktivitas antinoseptif, analgesik (Ekowati dan Diyah, 2013), antihiperlikemik dengan meningkatkan sekresi insulin, glikolisis, dan dengan mengurangi glukoneogenesis (Adisakwattana *et al.*, 2005). Namun APMS termasuk bahan aktif yang sangat sukar larut dengan kelarutan 0,71 mg/mL pada suhu 25°C (HMDB, 2019). Kelarutan yang rendah menjadi masalah utama pada pengembangan obat baru karena dapat mempengaruhi laju disolusi obat dan membatasi absorpsi obat (Susanti *et al.*, 2015). Sehingga perlunya metode untuk meningkatkan kelarutan, salah satunya adalah dengan metode kokristal (Destiani *et al.*, 2008).

Kokristal merupakan material padat terbentuk dari dua atau lebih komponen berbeda dengan rasio stoikiometri pada suhu kamar yang terikat melalui ikatan non kovalen, biasanya ikatan hidrogen (Alatas *et al.*, 2014). Selain meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, stabilitas fisik, meningkatkan sifat alir bahan aktif, kompresibilitas, dan higroskopisitas (Douroumis *et al.*, 2017). Kokristal dapat meningkatkan kelarutan, dengan menurunkan energi kisi dan meningkatkan afinitas pelarut (Thakuria *et al.*, 2013). Bentuk kokristal memiliki beberapa keuntungan lain seperti tidak perlu membuat atau memutuskan ikatan kovalen, membentuk kristal yang stabil, meningkatkan sifat fisikokimia serta sifat farmakokinetik BAF tanpa mengurangi aktivitas farmakologinya (Bavishi dan Borkhataria, 2016). Peningkatan stabilitas dalam bentuk

kokristal dapat memperpanjang usia penyimpanan Bahan Aktif Farmasi (BAF) dalam produk farmasi (Alatas *et al.*, 2014). Kokristal terdiri dari dua senyawa yaitu BAF dan koformer (pembentuk kokristal) (Destiani *et al.*, 2008)

Pemilihan koformer yang kompatibel dan sesuai BAF merupakan salah satu pertimbangan utama dalam pengembangan sediaan farmasi (Fukte *et al.*, 2014). Regulasi kokristal farmasi di US dan Eropa menyatakan bahwa koformer adalah bahan eksipien, komponen non aktif atau netral yang aman dan berkualitas (Gadade and Pekamwar, 2016). Dalam pengembangan kokristal terdapat beberapa pendekatan pemilihan koformer antara lain pendekatan sinton supramolekul yang menggunakan *Cambridge Structural Database* (CSD) untuk mendapatkan koformer secara efektif, parameter kelarutan Hansen digunakan untuk memprediksi kemampuan obat dan koformer dalam *screening* kokristal, dan pengetahuan tentang ikatan hidrogen antara koformer dan BAF (Fukte, Wagh and Rawat, 2014; Mehta *et al.*, 2018). Adanya gugus fungsi pada senyawa koformer seperti asam karboksilat, amida, karbohidrat, alkohol dan asam amino diberitahukan mampu membentuk ikatan hidrogen dengan BAF (Qiao *et al.*, 2011).

Salah satu koformer yang umumnya digunakan adalah asam suksinat. Asam suksinat yang merupakan golongan asam karboksilat, karena adanya gugus karboksilat pada strukturnya sehingga dapat membentuk ikatan intermolekuler (seperti ikatan hidrogen) dengan BAF dalam membentuk kokristal (Winantari *et al.*, 2017). Asam suksinat adalah salah satu koformer yang mudah larut dalam media air dan telah dibuktikan pada pembentukan kokristal sildenafil sitrat-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1, dapat meningkatkan kelarutan sildenafil sitrat sebanyak 5 kali lipat (Avani *et al.*, 2015) dan pada pembentukan kokristal karbamazepin-

asam suksinat dengan perbandingan molar 2:1 (Fulias *et al.*, 2015). Ada beberapa metode pembentukan kokristal (Setyawan *et al.*, 2014).

Metode pembentukan kokristal dibagi menjadi tiga yaitu metode dengan basis pelarut seperti penguapan pelarut, metode penggilingan dan metode cairan super kritis (Setyawan *et al.*, 2014). Metode dengan basis pelarut dan penggilingan merupakan metode pembentukan yang paling umum digunakan (Qiao *et al.*, 2011). Metode penguapan pelarut merupakan teknik yang paling sering digunakan. Pada metode ini BAF dan koformer dicampurkan dengan perbandingan stoikiometri kemudian dilarutkan dalam pelarut yang cocok dan hasilnya dibiarkan menguap. Kelebihan metode penguapan pelarut secara termodinamika kokristal yang dihasilkan lebih banyak disukai (Destiani *et al.*, 2008). Kristal-kristal yang dibuat dengan metode penguapan pelarut memberikan energi yang lebih rendah dan lebih homogen dalam hal komposisi kristal (Setyawan *et al.*, 2014).

Berdasarkan penjelasan diatas, pada penelitian ini akan dilakukan pembentukan kokristal APMS-asam suksinat menggunakan perbandingan molar 1:1 dengan metode penguapan pelarut. Evaluasi karakteristik kokristal dilakukan analisis dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar-X Serbuk (DSXS), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) spektrofotometer, dan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dapat terbentuk?
2. Bagaimanakah karakteristik fisikokimia kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan terbentuknya kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut.
2. Mengetahui karakterisasi fisikokimia kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut.

1.4 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan informasi tentang pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan APMS , dan dapat menjadi acuan untuk mengembangkan pembetulan kokristal APMS maupun bahan obat lainnya yang lebih baik.