

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kelarutan adalah salah satu parameter yang digunakan untuk memprediksi tingkat bioavailabilitas suatu obat di dalam sirkulasi sistemik untuk dapat memberikan efek terapeutik (Savjani *et al.*, 2012). Meskipun kelarutan adalah salah satu parameter pengendali tingkat absorpsi obat, namun 40% obat yang beredar di pasaran dikategorikan sukar larut (Amidon *et al.*, 1995; Loftsson *et al.*, 2010).

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) adalah senyawa ester turunan dari etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yang memiliki kandungan sebagai analgesik dengan mekanisme hambatan produksi prostaglandin melalui hambatan aktivitas siklooksigenase (COX 1 atau 2) (Ekowati *et al.*, 2013). Akan tetapi, APMS memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,712 mg/mL atau 1:1.400 bagian pelarut pada temperatur 25°C, sehingga APMS masuk dalam kategori sukar larut (Depkes RI, 2014; Human metabolom database, 2020). Senyawa yang memiliki kelarutan rendah, akan memiliki laju disolusi yang rendah dan bioavailabilitas yang buruk (Shargel *et al.*, 2012). Untuk itu perlu dilakukan suatu upaya modifikasi terhadap sifat fisikokimia dari senyawa APMS.

Modifikasi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dapat dibagi menjadi 3 macam, yaitu modifikasi fisik, modifikasi kimia, dan modifikasi-modifikasi lainnya. Modifikasi fisik seperti: mikronisasi, nanosuspensi, modifikasi berbagai macam bentuk kristal seperti pembentukan polimorf, amorf dan kokristal. Modifikasi kimia, seperti: penggunaan buffer, pembentukan kompleks, pembentukan garam dan struktur misel (Savjani *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian-penelitian yang

sudah dilakukan, pembentukan kokristal adalah modifikasi yang paling sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan aktif farmasi (BAF) (Elder *et al.*, 2012; Budiman *et al.*, 2019).

Kokristal dapat didefinisikan sebagai padatan berupa material kristalin yang mengandung dua atau lebih komponen yang berikatan dengan ikatan yang lemah pada satu kisi kristal yang sama dan dalam komposisi stoikiometri tertentu (Sanjay *et al.*, 2014). Kokristal dapat memperbaiki kelarutan BAF tanpa mengubah efek farmakologinya dengan cara menurunkan energi kisi kristal dan meningkatkan afinitas pelarut (Thakuria *et al.*, 2013). Kokristal dapat menurunkan energi kisi kristal karena ikatan antara BAF dan koformer lebih mudah diputus daripada ikatan kovalen antara molekul-molekul BAF. Sedangkan, kokristal dapat meningkatkan afinitas pelarut karena koformer mudah larut di air, sehingga air dapat lebih mudah berpenetrasi untuk memecah ikatan antar molekul BAF (Thakuria *et al.*, 2013). Keuntungan pembentukan kokristal juga dapat digunakan untuk modifikasi sifat-sifat kimia BAF seperti sifat kompresibilitas, kerapuhan, titik lebur, higroskopisitas, dan mengubah titik lebur (Bavishi *et al.*, 2016; Steed *et al.*, 2013; Trask *et al.*, 2005).

Pada pembentukan kokristal, koformer yang akan digunakan harus diperhatikan. Pemilihan koformer akan berpengaruh terhadap proses kristalisasi dan formasi kokristal yang terbentuk. Pemilihan koformer dapat didasarkan pada pendekatan sinton supramolekuler. Pendekatan sinton supramolekuler adalah interaksi ikatan antara gugus fungsional (gugus karboksilat, amida dan hidroksil) dari BAF dan koformer di dalam suatu bangun ruang (Thakuria *et al.*, 2013; Vasisht *et al.*, 2016). Komponen kokristal akan berinteraksi melalui ikatan-ikatan lemah (ikatan van der Waals, ikatan  $\pi$ - $\pi$  dan ikatan hidrogen) dan ikatan hidrogen adalah salah satu interaksi yang mungkin terbentuk (Karagianni *et al.*, 2017). Oleh karena itu agar ikatan hidrogen dapat terjadi, gugus fungsional BAF

dan koformer harus mampu bertindak sebagai donor dan aseptor hidrogen (Lin *et al.*, 2014). Koformer yang dipilih harus memenuhi syarat seperti tidak toksik, tidak memiliki efek samping yang tinggi dan koformer yang dipilih sudah terdaftar di *Food and Drug Administration* (FDA) (Kumar *et al.*, 2017). Syarat lainnya dalam pemilihan koformer adalah perbedaan nilai pKa antara bahan aktif dan koformer  $<3$  (Thakuria *et al.*, 2013). Beberapa koformer yang sudah dilakukan skrining untuk dapat digunakan sebagai koformer antara lain: asam malonat, asam suksinat, sakarin dan nikotinamid (Panzade *et al.*, 2017). Penggunaan sakarin sebagai koformer sudah dilakukan pada beberapa BAF seperti indometasin, ketoprofen, piroksikam, karbamazepine dan glibenklamid (Budiman *et al.*, 2019; Padrela *et al.*, 2009; Pagire *et al.*, 2017; Panzade *et al.*, 2017; Siswandi *et al.*, 2015). Kemudian, penggunaan sakarin sebagai koformer dengan bahan aktif karbamazepin dan glibenklamid terbukti dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi BAF (Budiman *et al.*, 2019; Panzade *et al.*, 2017; Siswandi *et al.*, 2015; Tomaszewska *et al.*, 2013). Pelepasan karbamazepin setelah dibentuk kokristal dengan koformer sakarin meningkat menjadi 60% dalam 5 jam, dibandingkan dengan karbamazepin murni yang hanya 40% (Tomaszewska *et al.*, 2013). Sedangkan laju disolusi kokristal Glibenklamid-sakarin dengan rasio 1:2 meningkat 91,9% dibandingkan dengan glibenklamid murni (Budiman *et al.*, 2019).

Ada beberapa metode yang sering digunakan dalam preparasi kokristal, seperti: metode penggilingan, lumpuran dan metode penguapan pelarut. Untuk pembentukan kokristal APMS-sakarin, dipilih metode penguapan pelarut. Teknik penguapan pelarut adalah teknik kokristalisasi yang umum digunakan dalam pembentukan kokristal (Chada *et al.*, 2013). Prinsip dari teknik penguapan pelarut adalah bahan aktif dan koformer akan dilarutkan dalam suatu pelarut yang sesuai kemudian diuapkan sampai terbentuk kristal (Chada *et al.*, 2013; Karagianni *et al.*, 2017).

Keuntungan teknik penguapan pelarut adalah tidak memerlukan peralatan yang rumit, kokristal yang didapatkan memiliki kemurnian tinggi dan kokristal lebih seragam (Setyawan *et al.*, 2014). Pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid dengan menggunakan metode penguapan pelarut, menghasilkan kokristal dengan energi minimum yang kecil dan lebih homogen secara komposisi dibandingkan kokristal yang terbentuk dengan metode lumpuran (Setyawan *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang diatas, pembentukan kokristal APMS dengan koformer sakarin yang dibuat dengan metode penguapan pelarut diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif APMS.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh perubahan titik lebur kokristal APMS-sakarin 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS?
2. Bagaimana pengaruh perubahan intensitas peak kokristal APMS-sakarin 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS?
3. Bagaimana pengaruh perubahan ukuran partikel kokristal APMS-sakarin 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Memprediksi pengaruh perubahan titik lebur kokristal APMS-sakarin 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.
2. Memprediksi pengaruh perubahan intensitas peak kokristal APMS-sakarin 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.

3. Memprediksi pengaruh perubahan ukuran partikel kokristal APMS-sakarin 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pembentukan kokristal APMS-sakarin terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS. Hasil prediksi kelarutan dan laju disolusi yang telah dilakukan juga dapat digunakan sebagai data pendukung untuk dilakukan uji kelarutan dan uji disolusi secara eksperimental di laboratorium yang belum sempat dilakukan oleh penulis karena adanya bencana Covid-19.