

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

Studi bioavailabilitas merupakan studi yang dilakukan terhadap formula obat baru yang berguna dalam menetapkan pengaruh perubahan fisikokimia bahan obat dan pengaruh pada farmakokinetik obat (Shargel *et al.*, 2012). Faktor utama yang mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat adalah kelarutan obat dalam air rendah, *first pass-metabolism*, koefisien partisi tidak sesuai, degradasi pada saluran cerna (pH, interaksi obat dengan makanan, enzim, reaksi kimia) dan waktu yang dibutuhkan untuk obat terabsorpsi (Hetal *et al.*, 2010). Diperkirakan sekitar 40% atau lebih kandidat obat-obat baru memiliki kelarutan dalam air yang rendah (Hasanah dan Rusdiana, 2018). Kelarutan rendah ini akan menyebabkan obat yang terdisolusi rendah, sehingga obat yang diabsorpsi kecil dan bioavailabilitas rendah (Shargel *et al.*, 2012).

Asam *para*-metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa turunan ester dari etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yang memiliki aktivitas sebagai antinosiseptif yang bekerja dengan menghambat aktivitas siklooksigenase (COX-1 atau COX-2) sehingga menghambat produksi dari prostaglandin (Ekowati dan Diyah, 2013). APMS diketahui memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu sebesar 0,712 mg/mL pada suhu 25°C, sehingga dapat dikategorikan bahwa APMS merupakan senyawa yang sangat sukar larut dalam air (HMDB, 2020; Depkes RI, 2014). Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan APMS agar memiliki bioavailabilitas yang baik.

Meningkatkan kelarutan Bahan Aktif Farmasi (BAF) dapat dilakukan dengan pembentukan garam, perubahan struktur *solid-state*, kompleksasi, enkapsulasi, dan lain-lain (Basavoju *et al.*, 2008). Pembentukan garam adalah metode yang banyak dilakukan untuk meningkatkan kelarutan, tetapi memiliki kelemahan, antara lain adalah kurangnya gugus yang dapat terionisasi pada BAF (Stahl dan Wermuth, 2002). Selain itu, metode pendekatan manipulasi *solid-state* dengan pembentukan fase metastabil atau amorfisasi bahan aktif dapat meningkatkan risiko konversi fase dalam kondisi penyimpanan normal (McNamara *et al.*, 2006). Dengan adanya kekurangan pada kedua metode tersebut, maka upaya untuk meningkatkan kelarutan dapat dilakukan dengan menggunakan metode kokristalisasi yang merupakan metode alternatif yang dapat meningkatkan sifat fisikokimia BAF (Basavoju *et al.*, 2008; Padrela *et al.*, 2009).

Kokristalisasi didefinisikan sebagai kompleks kristal dari dua atau lebih molekul netral yang terikat bersama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen, biasanya berupa ikatan hidrogen. Komponen dari kokristalisasi adalah BAF dan koformer (Qiao *et al.*, 2011; Setyawan *et al.*, 2014). Studi menunjukkan bahwa kokristal dapat memperbaiki kelarutan, meningkatkan laju disolusi, stabilitas fisik dan selama koformer tidak toksik dan memiliki ikatan hidrogen dengan BAF seperti asam karboksilat, amida, karbohidrat, alkohol dan asam amino, maka kristal dapat dianggap sebagai padatan yang dapat diterima secara farmasi untuk pengembangan bentuk sediaan dan dapat membentuk kristal baru (Hairunnisa *et al.*, 2019; McNamara *et al.*, 2006; Qiao *et al.*, 2011; Setyawan *et al.*, 2014). Selain memiliki ikatan hidrogen, syarat pemilihan koformer dapat didasarkan pada selisih nilai pKa antara BAF dan koformer tidak lebih dari 3 (Karagianni *et al.*, 2018; Qiao *et al.*, 2011; Thakuria *et al.*, 2013) serta koformer yang digunakan harus memenuhi persyaratan keamanan bahan tambahan yaitu termasuk dalam senyawa *Generally Recognized as Safe* (GRAS) dan inert (Bavishi & Borkhataria, 2016; Blagden *et al.*, 2008; Qiao *et al.*, 2011).

Koformer yang terpilih pada penelitian ini adalah sakarin. Sakarin merupakan turunan sulfonamida dan merupakan senyawa yang mengandung akseptor ikatan hidrogen yang kuat (C=O) dan donor kuat (N-H) yang diprediksi dapat membentuk heterosinton imida yang kuat dalam struktur kristal (Basavoju *et al.*, 2008; Rahman *et al.*, 2012). Selain itu, sakarin merupakan senyawa *Generally Recognized as Safe* (GRAS), inert dan tidak toksik (Basavoju *et al.*, 2008). Pada penelitian sebelumnya telah digunakan sakarin sebagai koformer pada kokristal indometasin-sakarin dan karbamazepin-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 (Karagianni *et al.*, 2018) serta glibenklamid-sakarin dengan perbandingan molar 1:2 (Budiman *et al.*, 2009), dimana kedua penelitian tersebut terbukti dapat meningkatkan kelarutan dari BAF.

Secara konvensional, metode pembentukan kokristal dapat diklasifikasikan menjadi metode padatan (penggilingan, penggilingan dengan bantuan pelarut, sonikasi) dan metode berbasis pelarut (lumpuran, penguapan pelarut, kristalisasi dari larutan atau kristalisasi aktif dan penambahan antipelarut) (Karagianni *et al.*, 2018; Padrela *et al.*, 2009). Untuk metode berbasis pelarut, pemilihan pelarut sangat penting, karena potensi perubahannya akan mengubah interaksi antarmolekul dan berpotensi menghasilkan kristalisasi yang lebih baik (Karagianni *et al.*, 2018). Namun beberapa tahun terakhir, terdapat teknik baru yang dapat dikembangkan untuk pembentukan kokristal yaitu menggunakan teknologi radiasi gelombang mikro (Pagire *et al.*, 2013).

Radiasi gelombang mikro telah merevolusi sintesis organik dan dapat dikembangkan sebagai metode yang ramah lingkungan dan hemat biaya untuk meningkatkan produksi kokristal (Nugrahani *et al.*, 2019). Teknik ini diterima sebagai alat yang berguna untuk mempercepat penemuan obat dan proses pengembangan obat serta ditemukan bahwa banyak reaksi berkembang jauh lebih cepat pada radiasi gelombang mikro dibandingkan dengan teknik pemanasan tradisional (Ahuja *et al.*, 2020; Fulias *et al.*, 2014; Ravichandran dan Karthikeyan, 2011). Gelombang mikro dapat meningkatkan mobilitas molekul *via* eksitasi rotasi molekul melalui interaksi antara radiasi gelombang mikro dan molekul dipol berputar. Pemanasan pada gelombang mikro bergantung pada konstanta dielektrik, kehilangan dielektrik dan polaritas dari pelarut. Hal ini berkaitan dengan kemampuan suatu zat untuk mengubah energi gelombang menjadi suatu panas yang ditentukan oleh faktor kehilangan ($\tan \delta$). Faktor kehilangan ($\tan \delta$) merupakan suatu rasio kehilangan dielektrik (e'') dengan konstanta dielektrik (e') ($\tan \delta = e''/e'$) (Kappe, 2004; Pagire *et al.*, 2013). Semakin besar kehilangan dielektrik menunjukkan semakin efektif suatu pelarut dapat menyerap radiasi elektromagnetik dan mengubahnya menjadi panas. Konstanta dielektrik mencerminkan suatu kapasitas BAF untuk polarisasi dalam medan elektromagnetik (Kappe, 2004; Pagire *et al.*, 2013).

Menurut Pagire *et al.* (2013) kelarutan zat yang bereaksi dan konstanta dielektrik dari pelarut akan menentukan bentuk kokristal yang diperoleh. Hal ini menunjukkan efektivitas dari metode radiasi gelombang mikro dipengaruhi oleh adanya pelarut. Penambahan air bertindak sebagai pembasah dan dapat mempercepat terbentuknya kokristal, dalam hal ini air memainkan peran katalitik dan memberikan peningkatan kinetik yaitu peningkatan kemungkinan tumbukan molekul yang disebabkan oleh penambahan derajat kebebasan molekul. Sehingga secara khusus, radiasi gelombang mikro meningkatkan keteraturan dan penyelarasan molekul dengan frekuensi gelombang elektromagnetik yang menjadi faktor terbentuknya kokristal yang lebih cepat (Ahuja *et al.*, 2020).

Pada paragraf sebelumnya dijelaskan bahwa adanya pelarut dapat mempengaruhi efektivitas radiasi gelombang mikro dalam mengubah dua atau lebih senyawa murni menjadi suatu senyawa baru serta mempengaruhi kokristal yang dihasilkan, oleh karena itu pada penelitian ini digunakan air sebagai katalisator dalam pembentukan kokristal APMS-sakarin. Air dipilih karena diketahui memiliki konstanta dielektrik yang tinggi yaitu sebesar 79,7 pada suhu 20°C sehingga dapat bereaksi antara senyawa polar dengan radiasi gelombang mikro serta dapat meningkatkan tumbukan antara molekul satu dengan

yang lainnya. Selain itu faktor kehilangan ($\tan \delta$) air yang relatif tinggi yaitu sebesar 0,123 dapat menyerap radiasi gelombang mikro dan mengubahnya menjadi suatu panas. Sehingga air merupakan pelarut yang berpotensi besar untuk sintesis yang dimediasi oleh radiasi gelombang mikro. Keuntungan lainnya digunakan pelarut air yaitu murah, mudah didapat, tidak beracun dan tidak mudah terbakar (Kappe, 2004).

Digunakannya pelarut air pada pembentukan kokristal kafein dan asam maleat dengan menggunakan metode radiasi gelombang mikro telah dilakukan oleh Pagire *et al.* pada tahun 2013, hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya pengaruh sifat dielektrik pada pelarut terhadap interaksi dengan radiasi gelombang mikro serta waktu yang dibutuhkan untuk mengaktivasi energi kinetik antara BAF dan koformer dengan mediasi pelarut dan nonpelarut sampai terbentuknya kokristal. Hasil yang didapatkan adalah meningkatnya kelarutan kafein sebesar 10 kali dibandingkan dengan senyawa kafein tunggal. Penelitian lainnya tentang pengaruh pelarut pada berbagai konsentrasi dalam pembentukan kokristal dengan metode sonikasi dan *grinding* dilakukan oleh Friscic *et al.* pada tahun 2009, diketahui bahwa kokristal yang dibentuk dengan konsentrasi pelarut rendah ($\eta = 0,05 \mu\text{L mL}^{-1}$) tidak efisien yang disebabkan karena laju reaksi yang rendah. Adanya peningkatan konsentrasi pelarut menyebabkan peningkatan jumlah kokristal yang dihasilkan.

Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pembuatan kokristal APMS-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 menggunakan metode radiasi gelombang mikro pada berbagai konsentrasi air yaitu 0% b/b, 5% b/b dan 10% b/b untuk mengetahui seberapa besar pengaruh berbagai konsentrasi pelarut air pada karakteristik kokristal APMS-sakarin yang dihasilkan.

Untuk membuktikan bahwa metode radiasi gelombang mikro tanpa air dan berbagai konsentrasi air dapat membentuk kokristal yang baik, dilakukan proses karakterisasi menggunakan *Fourier Transform Infrared* (FT-IR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar-X Serbuk (DSXS) dan *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Ahuja *et al.*, 2020; Setyawan *et al.*, 2014).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh konsentrasi air 0% b/b, 5% b/b, dan 10% b/b terhadap karakteristik fisikokimia kokristal APMS-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro?

1.3 Tujuan Penelitian

Menentukan pengaruh konsentrasi air 0% b/b, 5% b/b, dan 10% b/b terhadap karakteristik fisikokimia (sifat termal, kisi kristal, karakter ikatan, dan morfologi permukaan) kokristal APMS-sakarin yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro dengan perbandingan 1:1 pada konsentrasi air 0% b/b, 5% b/b, dan 10% b/b dengan menggunakan FTIR, DSC, DSXS dan SEM.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait karakteristik fisikokimia dari APMS-sakarin yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro dengan perbandingan molar 1:1 pada konsentrasi air yaitu 0% b/b, 5% b/b dan 10% b/b. Di samping itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk pengembangan sediaan farmasi baru yang lebih efektif dan ramah lingkungan.