

BAB I PENGANTAR

1.1 LATAR BELAKANG

Penemuan obat baru memerlukan waktu sekitar 8 sampai 12 tahun dan biaya yang sangat besar mulai dari proses obat ditemukan, disintesis sampai dipasarkan. Salah satu terobosan dalam menghemat biaya dan waktu dalam pengembangan obat adalah dengan memperbaiki sifat-sifat senyawa obat yang telah diketahui efek farmakologinya. Seringkali senyawa obat yang telah diketahui efek farmakologinya memiliki sifat-sifat biofarmasetika yang tidak menguntungkan karena parameter fisikokimia yang tidak optimal (Chen *et al.*, 2006; Stegemann, *et al.*, 2007).

Pengembangan bentuk sediaan farmasi tidak dapat dilepaskan dari parameter fisikokimia bahan obat. Parameter fisikokimia yang berperan dalam menghasilkan sediaan obat yang aman, efektif, dan berkualitas di antaranya adalah kelarutan, lipofilisitas, dan stabilitas (Chen *et al.*, 2006). Kelarutan bahan obat dalam air merupakan sifat fisikokimia yang selalu menjadi perhatian formulator dalam mengembangkan sediaan farmasi (Avis *et al.*, 1992; Dressmann, 2007). Suatu bahan obat harus berada dalam keadaan terlarut agar dapat memberikan aktivitas farmakologi (Steggemann *et al.*, 2007; Stella dan Nti-Addae, 2007).

Struktur molekul berperan dalam menentukan kelarutan suatu senyawa. Perbandingan gugus polar dan nonpolar pada suatu senyawa akan memengaruhi kelarutan senyawa dalam air. Senyawa yang dominan memiliki gugus polar mempunyai kemampuan membentuk ikatan hidrogen lebih besar dengan air. Menurut Hildebrand kemampuan suatu senyawa membentuk ikatan hidrogen dengan air merupakan faktor penentu kelarutan senyawa dalam air (Sinko, 2011).

Karbamazepin menjadi pertimbangan utama pengobatan epilepsi tipe bangkitan *simple partial* dan bangkitan tonik-klonik, diinginkan memberikan efek segera (Mc Namara, 2001). Pada saat bangkitan dapat terjadi suatu keadaan darurat yang sering disebut dengan *status epilepticus*. *Status epilepticus* merupakan suatu hal serius dan

perlu ditangani dengan cepat untuk mengendalikan resiko kerusakan otak permanen. Angka kematian untuk orang dewasa yang mengalami *status epilepticus* ini mencapai sekitar 20%. Efek samping karbamazepin terhadap perubahan tingkah laku maupun kemampuan kognitif lebih rendah dibandingkan antikonvulsan lain seperti fenitoin, fenobarbital, dan primidon (Mc Namara, 2001; Pearce *et al.*, 2002).

Karbamazepin merupakan bahan obat yang praktis tidak larut dalam air (120 µg/mL pada suhu 25°C) (Koester *et al.*, 2004) dan mempunyai koefisien partisi 2,45 dalam oktanol/air (Moffat *et al.*, 2004). Karbamazepin mempunyai empat bentuk polimorf anhidrat dan satu bentuk dihidrat (Javadzadzadeh *et al.*, 2009; Mahalaxmi *et al.*, 2009; Šehić, 2008; Grzesiak *et al.*, 2003). Keempat bentuk polimorf anhidrat karbamazepin dalam media air akan berubah menjadi bentuk dihidrat yang mempunyai kelarutan lebih rendah dibandingkan bentuk polimorfnya (Grzesiak *et al.*, 2003). Efektivitas sediaan tablet karbamazepin yang disimpan pada suhu ruangan, diketahui berkurang sampai sepertiganya. Paparan lembap udara pada tablet karbamazepin menyebabkan efektivitas karbamazepin berkurang karena terjadi perubahan bentuk polimorf anhidrat menjadi bentuk dihidrat (Sweetman dan Sean, 2009).

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), karbamazepin termasuk golongan obat kelas II, mempunyai sifat permeabilitas tinggi dan kelarutan dalam air rendah (Amidon *et al.*, 1995). Karbamazepin mempunyai tempat aksi di susunan saraf pusat, oleh karena itu karbamazepin harus memiliki karakteristik fisikokimia optimal agar dapat melewati sawar darah-otak. Kemampuan obat menembus sawar darah-otak ditentukan oleh permeabilitasnya. Senyawa-senyawa yang memiliki koefisien partisi kurang dari 3 mempunyai permeabilitas yang cukup untuk dapat menembus sawar darah-otak (Rautio^a *et al.*, 2008).

Pada penggunaan karbamazepin secara oral, kecepatan disolusi merupakan tahap penentu kecepatan bioavailabilitasnya. Selain itu kelarutan karbamazepin dalam air yang rendah, menyebabkan karbamazepin tidak tersedia dalam bentuk sediaan injeksi

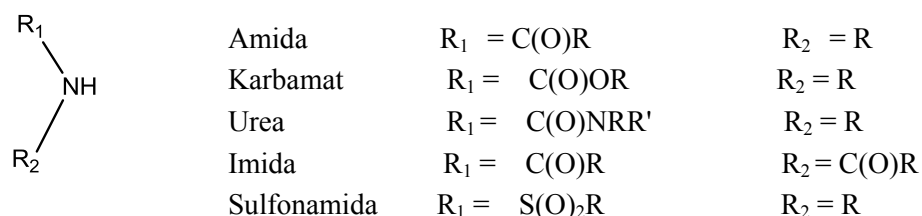
intravena. Hal tersebut mendorong para peneliti terus mengembangkan penelitian untuk mendapatkan metode peningkatan kelarutan karbamazepin.

Kelarutan bahan obat dapat diperbaiki melalui modifikasi molekul secara kimia dan pendekatan formulasi. Modifikasi molekul kimia dengan membentuk *prodrug* telah dilakukan Hemenway *et al.* (2010) yaitu dengan menambahkan gugus glisin dan asetil untuk meningkatkan kelarutan karbamazepin. Selain melalui pendekatan modifikasi kimia, beberapa pendekatan formulasi telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan karbamazepin di antaranya penggunaan kosolven atau surfaktan, pembentukan kompleks siklodekstrin, metode kogrinding dengan menggunakan matriks hidrofilik, pembentukan dispersi padat dengan PEG/campuran polimer, dan dengan pembentukan kokristal. Metode tersebut mampu meningkatkan kelarutan karbamazepin (Koester *et al.*, 2004; Jalali *et al.*, 2006; Isadiartuti *et al.*, 2009; Bley *et al.*, 2010; Shikhar *et al.*, 2011).

Sekitar 5-7% obat yang disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) dapat diklasifikasikan sebagai *prodrug*. *Prodrug* merupakan molekul yang tidak aktif secara farmakologi yang membutuhkan transformasi enzimatik dan atau kimia untuk melepaskan senyawa bentuk aktif dalam tubuh sebelum memberikan efek terapi. Pelepasan senyawa aktif dan *promoeity* dapat terjadi sebelum, selama atau sesudah absorpsi atau pada tempat aksi obat. Proses biokonversi di dalam tubuh dimediasi oleh adanya enzim-enzim yang terdapat di dalam darah, hati, dan jaringan lain (Stella dan Nti-Addae, 2007; Rautio^a *et al.*, 2008; Rautio^b *et al.*, 2008; Han, 2000).

Pendekatan *prodrug* yang digunakan disesuaikan dengan sifat-sifat fisikokimia, farmasetika, biofarmasetika, dan atau farmakokinetika yang akan diperbaiki. Dua pendekatan *prodrug* yang ditujukan untuk meningkatkan kelarutan senyawa sukar larut dalam air adalah: (1) menurunkan titik lebur senyawa induk dengan derivatisasi dan/ atau (2) menambahkan *promoiety* polar/ yang dapat terionkan pada senyawa induk. Penelitian Stella *et al.* (2007) menunjukkan derivatisasi senyawa yang memiliki gugus NH asam (amida, karbamat, urea, imida dan sulfonamid) dengan menghilangkan satu

proton pada gugus NH asam (**Gambar 1.1**) dapat memberikan pengaruh besar terhadap energi kisi kristal, kelarutan, laju disolusi, dan permeabilitas.



Gambar 1.1. Macam-macam NH asam (Stella *et al.*, 2007)

Fenitoin merupakan senyawa asam lemah yang sukar larut dalam air (pKa 8,3), memiliki gugus imida dalam struktur molekulnya. *Prodrug* fosfenitoin dibentuk dari fenitoin dengan menggantikan satu proton pada gugus NH tipe imida fenitoin dengan suatu gugus fosfonooksimetil. Fosfenitoin merupakan salah satu bentuk *prodrug* yang mampu meningkatkan kelarutan fenitoin dari 20-25 µg/mL menjadi 140 mg/mL. Selain itu fosfenitoin juga memberikan bioavailabilitas dan profil keamanan lebih baik dibandingkan bentuk garam natrium fenitoin (Stegemann *et al.*, 2007; Rautio^b *et al.*, 2008).

Asam-asam amino telah diteliti secara luas dalam penggunaannya sebagai *promoiety* untuk memperbaiki kelarutan senyawa dalam air. Selain memberikan kelarutan yang baik dalam air, penggunaan asam-asam amino sebagai *promoiety* dapat segera diubah oleh enzim peptidase yang terdapat dalam tubuh dan dilepaskan secara alami sebagai keutuhan non toksik saat terjadi perubahan bentuk dalam tubuh (Hemenway *et al.*, 2010). Penelitian Hecker *et al.* (2003) menunjukkan kelarutan senyawa *prodrug* cephalosporin meningkat dengan menggunakan gugus *promoiety* beberapa asam amino.

Asam amino mempunyai struktur molekul $H_2NCHRCOOH$, dengan R merupakan rantai samping berupa gugus organik. Glisin merupakan asam amino yang tidak memiliki rantai samping R, alanin memiliki rantai samping gugus R non polar (CH_3), dan lisin memiliki rantai samping bersifat basa $NH_2(CH_2)_4$ (Murray, 2008; Fessenden dan Fessenden, 1982). Ketiga asam amino tersebut merupakan asam amino alifatik yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air. Kemampuan membentuk ikatan hidrogen pada senyawa tersebut berpotensi dalam meningkatkan kelarutan dalam air.

Karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino dapat membentuk ikatan serupa peptida. Pembentukan ikatan peptida dapat dibuat dengan menambahkan *carbodiimida*. Ikatan peptida dapat dibentuk karena gugus karboksil dari salah satu asam amino bereaksi dengan gugus amino dari asam amino lainnya. *Carbodiimida* berperan dalam mengaktifkan gugus karboksil terhadap nukleofilik nitrogen. Salah satu bentuk *carbodiimida* yang paling banyak digunakan sebagai reagen kopling dalam larutan adalah diisopropilkarbodiimida (DIC) (Benoiton, 2006).

Berdasarkan fakta tentang kelarutan karbamazepin, maka dalam pengembangan bentuk sediaan karbamazepin diperlukan upaya untuk meningkatkannya. Bahan obat yang mempunyai kelarutan tinggi di dalam air akan bersifat hidrofil, yang merupakan hambatan dalam menembus sawar darah-otak. Oleh karena itu diupayakan rancangan pembentukan senyawa *prodrug* yang larut air. Senyawa *prodrug* tersebut ketika digunakan dalam cairan tubuh dapat diubah menjadi senyawa induk karbamazepin yang mempunyai sifat lipofil. Kondisi ini akan memungkinkan obat melewati barrier sawar darah-otak menuju tempat aksi obat. Untuk menentukan seberapa besar kemampuan *prodrug* dalam meningkatkan kelarutan karbamazepin, penelitian ini menggunakan bentuk campuran fisiknya sebagai pembanding. Campuran fisik karbamazepin dengan asam amino merupakan salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan karbamazepin melalui pendekatan formulasi. Glisin, alanin, dan lisin merupakan asam amino yang larut dalam air. Atom H pada gugus amina dan atom O pada gugus karboksil karbamazepin dapat berinteraksi dengan

gugus karboksil asam amino membentuk ikatan hidrogen (Qiao *et al.*, 2011). Interaksi yang terjadi antara kedua senyawa tersebut dapat menurunkan sudut kontak antara karbamazepin dengan media air dan meningkatkan pembasahan karbamazepin sehingga meningkatkan kelarutan karbamazepin (Sinko, 2011).

1.2 RUMUSAN MASALAH

Karbamazepin merupakan pilihan utama dalam terapi antiepilepsi, dibutuhkan untuk keadaan segera. Kelarutan karbamazepin dalam air yang rendah mengakibatkan disolusi merupakan tahap penentu kecepatan bioavailabilitas pada penggunaan secara oral dan tidak tersedia bentuk sediaan injeksi intravena. Berdasarkan uraian di atas perlu diupayakan peningkatan kelarutan karbamazepin dengan membentuk *prodrug* yang lebih larut dalam air. Dengan menggantikan satu proton pada gugus NH amida karbamazepin dengan gugus asam amino akan memberikan pengaruh besar terhadap energi kisi kristal, kelarutan, kecepatan disolusi, dan permeabilitasnya (Stella *et al.*, 2007). Pembentukan *prodrug* dalam penelitian ini menggunakan gugus *promoeity* asam amino alifatik yang larut dalam air dengan perbedaan rantai samping yaitu glisin, alanin, dan lisin. Pembentukan senyawa *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino dilakukan dengan penambahan *carbodiimida*. Pembentukan *prodrug* karbamazepin-asam amino memungkinkan karbamazepin dapat segera dilepas di dalam tubuh oleh enzim-enzim peptidase yang terdapat dalam darah, hati, dan jaringan lain menjadi senyawa aktif karbamazepin.

1.2.1 Rumusan Masalah Umum :

Apakah pembentukan *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino (glisin, alanin, atau lisin) dapat meningkatkan kelarutan karbamazepin sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya ?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus :

1. Apakah senyawa turunan karbamazepin sebagai *prodrug* dengan gugus *promoeity* asam amino (glisin, alanin, atau lisin) dapat dibuat dari senyawa awal karbamazepin ?
2. Bagaimanakah sifat fisikokimia (kelarutan, disolusi, dan koefisien partisi) senyawa *prodrug* PD-KBZ-GLI, PD-KBZ-ALA, atau PD-KBZ-LIS dibandingkan senyawa awal karbamazepin ?
3. Bagaimanakah bioavailabilitas (t_{maks} , C_{maks} , dan AUC) senyawa *prodrug* PD-KBZ-GLI, PD-KBZ-ALA, atau PD-KBZ-LIS dibandingkan senyawa awal karbamazepin ?
4. Senyawa *prodrug* manakah yang memiliki sifat fisikokimia dan bioavailabilitas optimal ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk membuat senyawa *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino glisin, alanin, atau lisin sehingga kelarutan karbamazepin dapat meningkat yang akan berdampak pada perbaikan bioavailabilitas karbamazepin.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Membuat *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino: glisin, alanin atau lisin.
2. Membuktikan pembentukan *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino (glisin, alanin, atau lisin) dapat memperbaiki sifat fisikokimia (kelarutan, disolusi, dan koefisien partisi) karbamazepin.

3. Membuktikan pembentukan *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino (glisin, alanin, atau lisin) dapat memperbaiki bioavailabilitas karbamazepin.
4. Menentukan senyawa *prodrug* karbamazepin-asam amino yang memiliki sifat fisikokimia dan bioavailabilitas optimal.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat Akademik :

Temuan dalam penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah tentang sifat fisikokimia dan bioavailabilitas karbamazepin dalam bentuk *prodrug* karbamazepin dengan gugus *promoeity* asam amino glisin, alanin, atau lisin.

1.4.2 Manfaat Praktis :

Temuan data sifat fisikokimia dan bioavailabilitas senyawa *prodrug* karbamazepin-asam amino yang diperoleh bermanfaat dalam pengembangan bentuk sediaan karbamazepin. Senyawa *prodrug* PD-KBZ-GLI, PD-KBZ-ALA, dan PD-KBZ-LIS dapat digunakan sebagai bahan baku alternatif karbamazepin untuk pembuatan sediaan karbamazepin yang aman, efektif, dan berkualitas.