

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam fenofibrat adalah obat antihiperlipidemia yang dapat menurunkan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan kadar trigliserida serta meningkatkan kadar *high density lipoprotein* (HDL). Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat. Setelah pemberian oral, fenofibrat dihidrolisis oleh esterase menjadi metabolit aktif asam fenofibrat (Alagona, 2010). Penggunaan asam fenofibrat lebih efektif dari fenofibrat karena absorpsinya lebih baik pada saluran cerna (Zhu *et al.*, 2010).

Asam fenofibrat merupakan obat baru untuk pengobatan antihiperlipidemia dan belum beredar di Indonesia. Bentuk aktif dari fenofibrat telah ditemukan yaitu asam fenofibrat dan bentuk obat aktif nanti akan menggantikan obat antihiperlipidemia sebelumnya yaitu fenofibrat. Terhadap obat-obat baru perlu dilakukan pengembangan sehingga dihasilkan bahan aktif farmasi yang lebih efektif, efisien, aman dan kurang efek samping (Menkes RI, 2013). Karakter kelarutan bahan aktif farmasi perlu diperhatikan dan dikendalikan karena kegagalan pengembangan obat baru salah satunya adalah karena kelarutan yang buruk didalam air.

Walaupun memiliki tingkat absorpsi yang baik disaluran cerna tetapi kelarutan asam fenofibrat dalam air hanya 162,5 µg/mL (Kim *et al.*, 2016) dan masuk dalam kategori sangat sukar larut. Asam fenofibrat termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetik kelas II dengan tingkat kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (Tsume *et al.*, 2014). Dosis terbesar dari asam fenofibrat 105 mg, diperlukan air sebanyak 646 ml untuk melarutkannya. Suatu bahan obat dikatakan sangat larut ketika

kekuatan dosis tertinggi dapat larut dalam air < 250 ml pada rentang pH 1 sampai 7,5.(P Chavda, 2017)

Kelarutan dalam air yang rendah dari suatu bahan aktif farmasi (BAF) merupakan tantangan tersendiri pada pengembangan sediaan farmasi. Kelarutan BAF yang rendah akan memperlambat laju disolusi yang menjadi tahap penentu kecepatan dan proses absorpsi BAF pada saluran cerna. Saat ini, sekitar 40% BAF yang beredar di pasaran dan hampir 90% senyawa dalam tahap penelitian memiliki sifat kurang larut dalam air (Kalepu & Nekkanti, 2015). Kelarutan asam fenofibrat yang rendah dalam air menyebabkan laju disolusi dan ketersediaan hayati menjadi rendah.

Teknik peningkatan kelarutan dapat dikelompokkan berdasarkan modifikasi fisika dan modifikasi kimia molekul BAF dan teknik lainnya. Pengurangan ukuran partikel seperti teknik mikronisasi dan nanosuspensi, modifikasi fase kristalin seperti polimorf metasabil, pembentukan fase amorf, kristal multikomponen dan sistem dispersi BAF dalam polimer hidrofilik termasuk dalam modifikasi fisika. Modifikasi kimia seperti perubahan pH, penggunaan dapar, derivatisasi, kompleksasi dan pembentukan garam. Sedangkan teknik lainnya ialah penggunaan surfaktan, peningkat kelarutan (*solubilizer*), *co-solven*, hidrotopi dan sebagainya (Savjani *et al.*, 2012)

Teknik rekayasa kristal dengan pembentukan kristal multikomponen dapat meningkatkan sifat fisikokimia senyawa obat seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas dan kompresibilitas dengan cara memodifikasi struktur kristal tanpa mengubah aktivitas farmakologinya (Putra *et al.*, 2016). Kristal multikomponen terdiri atas, solvat, hidrat, garam, kokristal, dan campuran eutektik. Kristal multikomponen dapat dirancang dengan memilih eksipien (koformer) yang cocok yang dapat berinteraksi dengan molekul obat

dengan ikatan nonkovalen untuk membentuk fase kristalin baru (Grothe *et al.*, 2016). Pembentukan kristal multikomponen ini dapat dilakukan dengan berbagai metode yaitu metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*), *solvent drop grinding*, *solid state grinding* dan metode *melting* (Kotak *et al.*, 2015).

Interaksi antara BAF dengan koformer pada pembentukan kristal multikomponen akan membentuk kisi kristal dengan energi yang lebih rendah dibandingkan kisi kristal sebelumnya. Penurunan energi kisi akan meningkatkan afinitas terhadap pelarut, dalam hal ini kristal multikomponen mempunyai kemampuan untuk mempengaruhi keduanya. Disamping itu adanya gugus-gugus fungsi yang dapat berinteraksi dengan molekul air pada koformer berperan dalam meningkatkan afinitas BAF dengan air sehingga akan meningkatkan kelarutan BAF itu sendiri (Thakuria *et al.*, 2013).

Kristal multikomponen termasuk kristal komponen turunan nonkovalen yang dibentuk dengan menggabungkan satu atau lebih molekul koformer kedalam matrik molekul induk melalui gaya non kovalen. Kristal multikomponen dapat meningkatkan kelarutan laju disolusi dan stabilitas senyawa sukar larut karena pengaruh (Cherukuvada & Nangia, 2012)

Beberapa metode yang sudah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan asam fenofibrat diantaranya adalah dengan penambahan bahan pengalkalis $MgCO_3$ (Kim *et al.*, 2016), dibuat campuran dengan $MgCO_3$ perbandingan 2:1, pembentukan dispersi padat terner asam fenofibrat dengan asam hialuronat dan polietilenglikol (Yousaf *et al.*, 2019). Pembentukan garam asam fenofibrat dengan menggunakan basa kolin, dietanolamin, trometamine, kalsium, etanolamin, dan piperazin (Us *et al.*, 2007). Pembentukan dispersi padat permukaan dengan menggunakan natrium kroskarmelosa (Windriyati *et al.*, 2020).

Pembentukan *Self Nanoemulsi* asam fenofibrat untuk meningkatkan laju disolusi (Suhery *et al.*, 2020). Sejauh ini belum pernah dilaporkan pembentukan kristal multikomponen asam fenofibrat.

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan dan karakterisasi kristal multikomponen asam fenofibrat dalam bentuk kristal multikomponen dengan koformer nikotinamid dan asam nikotinat. Nikotinamid telah digunakan sebagai koformer dalam pembentukan ko-kristal dengan ibuprofen (Yuliandra *et al.*, 2018), simvastatin (Sopyan *et al.*, 2017), trimethoprim (Zaini *et al.*, 2011), dan carvedilol (Fernandes *et al.*, 2018). Nikotinamid adalah bahan yang aman untuk dikonsumsi manusia sehingga memenuhi persyaratan sebagai zat yang dapat digunakan sebagai koformer.

Asam nikotinat atau niasin merupakan vitamin yang larut dalam air dan juga telah digunakan sebagai koformer untuk pembentukan beberapa kristal multikomponen seperti irbesartan (Haneef & Chadha, 2018). modafinil ((Ghosh *et al.*, 2021) dan hidrokloriazid (Sanphui *et al.*, 2015). Asam nikotinat disamping digunakan sebagai koformer pada penelitian ini juga memberi efek sinergis dengan asam fenofibrat karena asam nikotinat juga berkontribusi menurunkan trigliserida dan meningkatkan kadar HDL (Yang & Adams, 2005)

Tujuan penelitian ini adalah mendesain kristal multikomponen asam fenofibrat menggunakan koformer nikotinamid dan asam nikotinat dalam upaya meningkatkan kelarutan asam fenofibrat. Kristal multikomponen yang dihasilkan akan dikarakterisasi secara fisikokimia meliputi uji disolusi dan kelarutan, analisa FT-IR, difraksi sinar-x, mikroskopis dengan alat SEM dan analisa termal menggunakan alat DSC. Pada penelitian

ini juga akan dilakukan uji efektifitas antihiperlipidemia secara *in vivo* dibandingkan dengan asam fenofibrat murni.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik fisikokimia, kelarutan dan profil disolusi kristal multikomponen asam fenofibrat menggunakan koformer nikotinamid dan asam nikotinat
2. Bagaimana pengaruh kristal multikomponen asam fenofibrat terhadap kadar kolestrol hewan percobaan dibandingkan dengan asam fenofibrat murni?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengkaji pengaruh pembentukan kristal multikomponen asam fenofibrat terhadap karakter sifat fisikokimia dan pengaruhnya terhadap efek farmakologi yang dihasilkan.

1.3.2 Khusus

1. Mengidentifikasi karakter fisikokimia, kelarutan dan profil disolusi kristal multikomponen asam fenofibrat koformer nikotinamid dan asam nikotinat.
2. Mempelajari hubungan pembentukan kristal multikomponen asam fenofibrat terhadap kadar kolestrol hewan percobaan dibandingkan dengan asam fenofibrat murni.

1.4. Manfaat Penelitian

a. Ilmu Pengetahuan

Membuktikan secara ilmiah peningkatan kelarutan dan laju disolusi asam fenofibrat yang tidak larut air sehingga sehingga aktivitas farmakologinya menjadi lebih baik.

b. Institusi

Menjadi bahan pembelajaran dan referensi bagi kalangan yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian di atas.

c. Peneliti

Penelitian ini menjadi langkah awal dalam pengembangan karir peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian sejenis.

d. Masyarakat

Pemenuhan sumber bahan baku obat yang lebih bermutu dan memenuhi persyaratan

