

## I. PENDAHULUAN

Telmisartan adalah obat golongan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) yang digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan hipertensi. Telmisartan termasuk kelas II berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) karena memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan permeabilitas yang tinggi (Alatas, Ratih, & Soewandhi, 2015). Menurut penelitian telah diidentifikasi bahwa telmisartan bekerja langsung terhadap reseptor A-II agonis. Hasil yang ditunjukkan yaitu membuat telmisartan lebih poten dan antagonis yang selektif terhadap subtype AT1 reseptor (Wienen *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian tersebut, telmisartan sangat potensial digunakan untuk terapi hipertensi namun salah satu permasalahan utama dari telmisartan adalah kelarutannya yang sangat rendah di dalam larutan biologis sehingga menyebabkan bioavailabilitas telmisartan menjadi rendah setelah pemakaian oral. Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya sehingga meningkatkan bioavailabilitas oral telmisartan (Kausalya, Suresh, Padmapriya, Rupenagunta, & Senthilnathan, 2011).

Kelarutan yang rendah, laju disolusi yang lama, ketidakstabilan obat dan sifat higroskopis adalah beberapa alasan yang membuat ketersediaan obat dalam tubuh menjadi rendah (Zaini, Yeyet, Soewandhi, & Halim, 2010). Masalah disolusi dan kelarutan membuat obat sedikit untuk diabsorpsi oleh tubuh akibatnya efek obat menjadi sedikit dirasakan oleh pasien. Sedangkan obat yang tidak stabil dan

higroskopis akan sulit didistribusikan dan disimpan dalam waktu yang lama (Zaini *et al.*, 2010).

Upaya untuk meningkatkan laju disolusi suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua senyawa (sistem biner) atau lebih. Interaksi fisika sistem biner umumnya terjadi pada dua materi yang bermiripan. Kemiripan tersebut umumnya berbasis pada rumus molekul dan struktur internal atau tingkat kesimetrian kisi kristalinnya (Zaini *et al.*, 2010). Interaksi yang sering ditemukan dalam teknologi farmasi berdasarkan bentuk diagram fase campuran sistem biner digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum (konglomerat), peritektikum (larutan padat), dan senyawa molekuler (kokristal) (Davis, Lorimer, Wilkowski, & Rivers, 2004).

Salah satu fenomena interaksi fisika yang menarik saat ini dalam bidang ilmu material adalah rekayasa kristal (*crystal engineering*) untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut melalui teknik rekayasa kristal yang menghasilkan sistem biner dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul.. Sistem biner merupakan alternatif dalam modifikasi fisikokimia untuk meningkatkan kelarutan dari senyawa obat selain bentuk garam, amorf, solvat, dan polimorf (Chada, Saini, Arora, Chanda, & Dharamvirsinghain, 2012). Sifat fisikokimia zat aktif obat dan sifat partikel dapat dimodifikasi dengan tetap mempertahankan aktifitas intrinsik molekul (Mirza, Miroshnyk, Heinamaki, & Yliruusi, 2008).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi telmisartan, di antaranya pembentukan dispersi padat telmisartan-PVP K30, PEG 4000,  $\beta$ -siklodekstrin (Kausalya *et al.*, 2011); pembentukan kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin (Kane & Kuchekar, 2010); pembentukan amorf dengan PVP K30 (Jamadar, Pore, & Sayyad, 2014); pembentukan nanopartikel (Zhang, Jiang, Zhang, & Wang, 2010). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal dari telmisartan dengan asam oksalat (Alatas *et al.*, 2015).

Berdasarkan hal di atas, diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi telmisartan sehingga bioavailabilitas oral telmisartan meningkat (Kausalya *et al.*, 2011). Pada penelitian ini digunakan nikotinamida sebagai koformer pembentukan sistem biner dengan telmisartan. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk sistem biner telmisartan-nikotinamida sehingga dapat meningkatkan kelarutan dari telmisartan. Metode yang digunakan yaitu metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*). Sistem biner yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *Powder X-ray Diffraction* (XRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektrofotometri IR, *Scanning Electron Microcopy* (SEM), identifikasi dengan HPLC, dan uji kelarutan.