

## I. PENDAHULUAN

Efektivitas terapi suatu obat tergantung pada bioavailabilitas dan kelarutan dari molekul obat tersebut. Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mendapatkan konsentrasi obat yang diperlukan di dalam sirkulasi sistemik agar obat dapat memberikan efek farmakologi bagi tubuh (Al-sarraf *et al.*, 2014). Beberapa teknik peningkatan kelarutan yang dapat dilakukan yaitu pengurangan ukuran partikel (mikronisasi, nanosuspensi), modifikasi sifat kristal (polimorf, amorf, kokristalisasi), dispersi dalam pembawa (campuran eutetik, dispersi padat, teknik kriogenik), pengubahan pH, penggunaan buffer, kompleksasi, pembentukan garam (Savjani, *et al.*, 2012).

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 memiliki kemiripan, dimana 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 (Davis *et al.*, 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 *et al.*, 2012). Sifat fisikokimia zat aktif obat dan sifat partikel dapat dimodifikasi dengan tetap mempertahankan aktifitas intrinsik molekul (Mirza *et al.*, 2008).

Telmisartan adalah obat golongan *Angiostensin II Receptor Blocker* (ARB) yang digunakan untuk pengobatan hipertensi. Telmisartan termasuk kelas II berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) karena memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan permeabilitas yang tinggi (Alatas *et al.*, 2015). Salah satu permasalahan utama dari telmisartan adalah kelarutannya yang sangat rendah di dalam larutan biologis sehingga menyebabkan disolusi dan bioavailabilitas telmisartan menjadi rendah (Kausalya *et al.*, 2011).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi telmisartan, diantaranya 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 *et al.*, 2014), Pembentukan nanopartikel (Zhang *et al.*, 2010). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal dari telmisartan dengan sakarin (Chadha *et al.*, 2014) dan juga telmisartan dengan asam oksalat (Alatas *et al.*, 2015). Kokristal yang dihasilkan memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan telmisartan murni.

Berdasarkan hal di atas, diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral telmisartan (Kausalya *et al.*, 2011). Pada penelitian ini digunakan asam suksinat untuk membentuk sistem biner dengan telmisartan

menggunakan metode penguapan pelarut. Asam suksinat merupakan asam dikarboksilat yang memiliki dua donor ikatan hidrogen dan empat akseptor ikatan hidrogen sehingga bisa dijadikan sebagai koformer untuk membentuk sistem biner. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuat sistem biner dengan menggunakan asam suksinat sebagai koformernya, yaitu kafein, itrakonazol, piroksikam, dan fluoksetin HCl (Wouters & Quere, 2012).

Sistem biner yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *Powder X-ray Diffraction* (XRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektrofotometri IR, *Scanning Electron Microcopy* (SEM), dan uji kelarutan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terjadi peningkatan kelarutan telmisartan dengan pembentukan sistem biner antara telmisartan dan asam suksinat. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai teknik pengembangan sediaan telmisartan yang lebih baik dan memberikan informasi mengenai cara peningkatan kelarutan dari telmisartan.

