

BAB I. PENDAHULUAN

Dalam sediaan farmasi ditemukan adanya campuran dua atau lebih bahan obat dan eksipien. Kombinasi antara dua atau lebih bahan obat dan eksipien dapat menyebabkan terjadinya transformasi interaksi padatan secara kimia maupun fisika. 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 kristalannya. 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) (Zaini *et al.*, 2010).

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. Teknik rekayasa kristal dapat menghasilkan sistem biner dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul (Zaini *et al.*, 2011). Sistem biner merupakan alternatif dalam modifikasi fisikokimia untuk meningkatkan kelarutan dari senyawa obat selain bentuk garam, amorf, solvat, dan polimorf (Cadha *et al.*, 2012).

Ada banyak teknik yang dapat digunakan untuk membentuk sistem biner, salah satu nya *solvent drop grinding*. *Solvent drop grinding* adalah teknik yang lebih disukai karena probabilitas yang lebih tinggi menghasilkan kokristal. *Solvent drop grinding* adalah modifikasi dari teknik *solid state grinding*. Dalam hal ini

dilakukan penggilingan dua bahan kokristal secara bersama-sama seperti pada teknik *solid state grinding*, diikuti penambahan sejumlah kecil pelarut. Penambahan pelarut ini dapat digunakan sebagai mekanisme katalisis karena hanya ditambahkan dalam jumlah kecil dan tidak menjadi bagian dari komponen kokristal (Kotak *et al.*, 2015).

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. Kelarutan telmisartan $2,8 \times 10^{-6}$ mg/L pada suhu 25 °C di dalam air, (Pubchem, 2016) dengan bioavailabilitas oral 42-58% (Kausalya *et al.*, 2011). Telmisartan adalah senyawa yang sangat lipofilik dengan koefisien partisi $\log P = 3,2$ (*buffer n-oktanol* pada pH 7,4) (Singh *et al.*, 2013).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan upaya untuk peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari telmisartan yang menunjukkan hasil yang baik diantaranya, pembentukan dispersi padat telmisartan-PVP K-30 dengan teknik *solvent evaporation* menghasilkan peningkatan kelarutan tiga kali lebih tinggi dari telmisartan murni (Kausalya *et al.*, 2011), pembentukan dispersi padat telmisartan-HPMC E5LV dengan teknik *spray drying* menghasilkan peningkatan kelarutan 12 kali lebih tinggi dari telmisartan murni (Pranita *et al.*, 2013), pembentukan kokristal telmisartan-sakarín dengan teknik *solvent drop grinding* menghasilkan peningkatan kelarutan sembilan kali lebih tinggi dari telmisartan murni dan telmisartan-asam glutarat dengan teknik pencampuran menghasilkan

peningkatan kelarutan dua kali lebih tinggi dari telmisartan murni (Chadha *et al.*, 2014), pembentukan kokristal telmisartan-asam oksalat dengan teknik *solvent drop grinding* menghasilkan peningkatan kelarutan 11,7 kali lebih tinggi dari telmisartan murni (Alatas *et al.*, 2015). Dari sekian banyak penelitian yang dilakukan, maka peneliti memilih pembentukan sistem biner telmisartan-nikotinamida dengan teknik *solvent drop grinding* untuk penelitian kali ini.

Nikotinamida telah banyak digunakan sebagai *Cocrystal Former* (CCF) untuk pembentukan kokristal. Adanya gugus amida pada nikotinamida dapat membuka peluang terbentuknya ikatan hidrogen (Alatas *et al.*, 2014).

Pembentukan sistem biner telmisartan-nikotinamida dengan teknik *solvent drop grinding* ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari telmisartan. Karakterisasi dari sistem biner telmisartan-nikotinamida yang terbentuk dilakukan dengan analisis *X-Ray Diffraction* (XRD), analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR), analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM), analisis distribusi ukuran partikel, uji laju kelarutan dan uji laju disolusi dengan menggunakan teknik *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).