

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tikagrelor merupakan antiplatelet dari golongan *non-thienopyridine* yang bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor P2Y₁₂ (1). Tikagrelor bersifat selektif dalam memblok reseptor P2Y₁₂ serta menghambat efek prototrombosit dengan cara berikatan dengan ADP (2). Tikagrelor memiliki *onset* yang lebih cepat dibandingkan dengan antiplatelet golongan lainnya karena tikagrelor tidak perlu dimetabolisme terlebih dahulu menjadi metabolit aktif. Ini membuat penggunaan tikagrelor sudah mulai dipilih dalam terapi penyakit hipertensi (1).

Kelarutan tikagrelor dalam suhu ruang hanya bekisar sekitar 10 µg/mL dan tergolong dalam praktis tidak larut. Selain kelarutan, tikagrelor juga memiliki permeabilitas yang rendah sehingga membuat obat ini tergolong dalam obat-obatan BCS kelas IV dan ketersediaan hayati sekitar 35%. Hal ini membuat pengembangan tikagrelor dalam dunia industri menjadi sebuah tantangan (3).

Bioavailabilitas obat yang diberikan secara oral dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk kelarutan dalam air, permeabilitas obat, laju disolusi, *first-pass metabolism*, dan kerentanan terhadap klirens. Penyebab paling sering dari bioavailabilitas obat yang rendah dikaitkan dengan kelarutan dan permeabilitas yang rendah (4). Obat dengan kelarutan rendah dalam air sering membutuhkan dosis tinggi untuk mencapai *therapeutic plasma concentrations* setelah pemberian oral. Kelarutan dalam air yang rendah adalah masalah utama yang dihadapi dalam pengembangan formulasi senyawa kimia baru serta pengembangan obat generik. Obat yang akan diserap harus dalam bentuk terlarut dalam cairan biologis di tempat penyerapan (5).

Masalah kelarutan obat yang buruk dapat diatasi dengan metode seperti reduksi ukuran partikel, penambahan surfaktan, dispersi padat, dan inklusi kompleks (6). Upaya untuk meningkatkan kelarutan tikagrelor telah dilakukan Shane *et al.* (2017) yang menghasilkan kokristal baru tikagrelor dan asam L-tartat yang terbukti meningkatkan kelarutan tikagrelor (7). Muhammad Inam *et al.* (2018) melaporkan bahwa pembentukan kokristal tikagrelor dengan nikotinamida

menghasilkan kelarutan tikagrelor yang lebih baik (8). Penelitian Kim *et al.* (2019) dengan menggunakan metode dispersi padat juga menunjukkan peningkatan kelarutan tikagrelor serta laju disolusinya (9). Penelitian dengan metode *co-grinding* juga menunjukkan peningkatan laju disolusi dari tikagrelor (10).

Meskipun beberapa upaya peningkatan kelarutan telah dilakukan dengan menggunakan metode seperti dispersi padat dan *co-grinding*, namun masih terdapat keterbatasan. Kendala utama dari metode dispersi padat terletak pada stabilitas yang rendah dari zat aktif setelah produk dihasilkan. Begitu pula dengan metode peningkatan kelarutan melalui *co-grinding* yang bersifat tidak stabil secara termodinamika dan memiliki kecenderungan untuk kembali ke fase kristal setelah disimpan, membuat metode ini kurang efektif (11).

Salah satu metode peningkatan kelarutan yang terbukti berhasil dalam meningkatkan kelarutan zat aktif obat serta menjamin stabilitas dan umur simpan obat adalah melalui pemanfaatan mesopori berbahan silika. Mesopori silika memiliki distribusi ukuran pori yang dapat divariasikan dan diatur dalam rentang 2-50 nm. Selain itu, mesopori berbahan silika juga relatif memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi, mencapai hingga 1500 m²/g, sehingga meningkatkan potensi adsorpsi. Dengan volume pori yang besar, mencapai hingga 1,5 cm³/g, serta keberadaan gugus silanol pada permukaannya, mesopori berbahan silika dapat dimodifikasi untuk mengatur pelepasan obat (12). Selain itu, mesopori berbahan silika menunjukkan stabilitas yang lebih baik selama penyimpanan dan lebih tahan terhadap perubahan akibat pemanasan, pH, tekanan mekanik, dan hidrolisis dibandingkan dengan beberapa bahan polimer yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan (13).

Metode peningkatan kelarutan dengan memanfaatkan mesopori berbahan silika ini telah dilakukan oleh Ambrogi *et al.* (2012) dengan menggunakan SBA-15 untuk meningkatkan kelarutan furosemid. Studi ini melaporkan bahwa furosemid yang tergolong dalam BCS kelas IV tersebut mengalami peningkatan kelarutan setelah diadsorpsi di dalam mesopori silika SBA-15. Kelarutan furosemid meningkat sekitar 1,25 kali dibandingkan dengan furosemid murni. Stabilitas furosemid-SBA 15 juga terlihat cukup baik. Produk menunjukkan tidak ada kristal obat yang terdeteksi setelah 6 bulan penyimpanan. Oleh karena itu, bisa dikatakan

bahwa SBA-15 adalah bahan baru yang sangat menjanjikan untuk pengiriman oral obat kelas IV (14).

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengamati peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari tikagrelor dalam mesopori silika SBA-15, serta mempelajari kestabilan tikagrelor dalam mesopori SBA-15. Mesopori SBA-15 yang telah terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *nitrogen adsorption-desorption isotherm*, *powder X-ray diffraction (PXRD)*, *fourier transformed infrared spectroscopy (FT-IR)*, *differential scanning calorimetry (DSC)*, dan *scanning electron microscopy (SEM)*. Selanjutnya akan dilakukan evaluasi berupa uji kelarutan dan laju disolusi. Selain itu, untuk mengevaluasi stabilitas dari tikagrelor yang sudah teradsorpsi, maka dilakukan uji stabilitas dengan kondisi RH 75% pada suhu 40°C selama 1 bulan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kelarutan tikagrelor dapat meningkat dalam mesopori SBA-15?
2. Apakah laju disolusi tikagrelor dapat meningkat dalam mesopori SBA-15?
3. Apakah tikagrelor dalam mesopori SBA-15 stabil secara fisika?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mempelajari peningkatan kelarutan tikagrelor dalam mesopori silika SBA-15.
2. Untuk mempelajari peningkatan laju disolusi tikagrelor dalam mesopori silika SBA-15.
3. Untuk mempelajari stabilitas fisika tikagrelor dalam mesopori silika SBA-15.