

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kelarutan merupakan fenomena pelarutan zat terlarut dalam pelarut untuk menghasilkan sistem yang homogen. Hal ini menjadi salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk respon farmakologis (1). Diketahui bahwa sebanyak 40% obat yang telah beredar dipasaran dikategorikan sukar larut dalam air (2). Ini menjadi tantangan, dikarenakan kemampuan zat untuk larut berdampak pada proses biofarmasetika, seperti laju disolusi yang akan memengaruhi ketersediaan hayati obat (bioavailabilitas) di dalam tubuh (3).

Bioavailabilitas merupakan karakteristik penting dari setiap produk obat karena memiliki pengaruh yang nyata pada respon farmakologis yang ditimbulkan oleh obat. Sebelum memasuki aliran darah, obat dalam bentuk sediaan padat harus terlebih dahulu larut, dan kemudian diserap ke dalam darah. Obat dengan laju absorpsi yang jauh lebih cepat daripada laju disolusinya menyebabkan penyerapan kurang maksimal, karena laju masuknya obat ke dalam darah dibatasi oleh proses disolusi. Obat-obat semacam ini menjadi tantangan untuk industri farmasi karena laju disolusi dapat dikendalikan melalui formulasi (4). Studi menjelaskan senyawa bahan alam turunan asam sinamat memerlukan perhatian utama dalam studi farmakokinetik, dikarenakan memiliki bioavailabilitas yang rendah (5). Sehingga diperlukannya penelitian lebih dalam untuk memaksimalkan terapi senyawa obat tersebut.

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa asam karboksilat turunan asam sinamat yang memiliki aktivitas seperti *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang menghambat *cyclooxygenase* (COX1/2) (6). APMS memiliki isomer *meta* dan *ortho* pada variasi cincin benzen. Akan tetapi, keberadaan isomer tersebut perlu disintesis kembali dari APMS secara *refluks* dimana membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan APMS itu sendiri hanya disintesis melalui proses hidrolisis gugus ester dari etil *p*-metoksisinamat yang menjadi senyawa penanda *Kaempferia galanga* (7,8).

Namun, kelarutan dari APMS sebesar 0,711 mg/mL dengan kata lain, butuh lebih dari 1000 bagian pelarut untuk melarutkan 1 bagian zat aktif, sehingga masuk dalam kategori sangat sukar larut (9). Kelarutan suatu senyawa obat yang rendah dalam air dapat diupayakan melalui modifikasi zat aktif (10).

Modifikasi zat aktif dalam rangka meningkatkan kelarutan dan disolusi APMS dibagi menjadi beberapa macam, yaitu modifikasi fisik, dan modifikasi kimia. Berdasarkan penelitian sebelumnya, seperti pembentukan kompleks inklusi APMS, menunjukkan adanya peningkatan disolusi APMS sebesar dua kali lipat dari sebelumnya (9). Namun, kompleks inklusi memiliki kekurangan seperti, mahal biaya yang dikeluarkan, lamanya persiapan yang dibutuhkan, formulasi sediaan yang sulit untuk dirancang, dan sifat polimer yang kurang stabil (11). Modifikasi zat aktif yang populer digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi zat aktif yaitu, dengan pembentukan multikomponen kristal (12).

Multikomponen kristal merupakan modifikasi fisika yang dapat dikelompokkan membentuk kokristal, garam, solvat, dan hidrat (12). Multikomponen kristal memiliki keuntungan dalam memodifikasi sifat fisik zat aktif tanpa mengubah efek farmakologinya (13). Selain itu, multikomponen kristal dapat digunakan untuk mengubah sifat-sifat zat aktif seperti bentuk yang lebih stabil, kemurnian yang tinggi, dan memperbaiki sifat yang kurang menguntungkan (14). Penelitian sebelumnya APMS telah dilakukan pembentukan multikomponen kristal dengan hasil terbentuknya kokristal APMS menggunakan metode *solvent base evaporation* dengan kafein dan asam suksinat sebagai koformer pembentuknya (15,16).

Dalam pembentukan multikomponen kristal dibutuhkan koformer yang mempunyai kelarutan baik dalam air, hal ini diharapkan berdampak terhadap peningkatan afinitas pelarut, sehingga masuknya air untuk memecahkan ikatan antar molekul zat aktif lebih mudah (17). Dalam pembentukan multikomponen kristal, koformer tidak boleh memberikan pengaruh kepada aktivitas farmakologinya. Koformer yang digunakan harus terdaftar dalam *Food and Drug Administration* (FDA) kedalam *Generally Recognized as Safe* (GRAS) dan dinyatakan aman sebagai bahan tambahan (18,19). Pemilihan koformer dapat dilakukan melalui pendekatan pKa, kelarutan, dan *synthon* (20). Trometamin

memiliki nilai konstanta disosiasi (pKa) 8,07 dengan nilai kelarutan  $5,50 \times 10^5$  mg/L dan memiliki gugus amina dan gugus hidroksil yang dapat berikatan dengan gugus asam karboksilat pada APMS (21). Pada penelitian sebelumnya trometamin digunakan sebagai koformer untuk zat aktif asam mefenamat, asam kafeat, dan ketoprofen yang secara berurutan meningkatkan 2,5; 1,23; dan 1,4 kali dari laju disolusi sebelumnya (18–20). Trometamin juga dikembangkan dengan koformer lain, seperti gliklazid, glibenklamid, dan indometasin dengan berbagai metode pembuatan multikomponen kristal (19,20).

Selain pemilihan koformer, metode dalam pembentukan multikomponen kristal perlu juga menjadi pertimbangan dimana setiap metode yang dipilih tergantung pada sifat fisik zat aktif. Metode yang populer dalam pembuatan multikomponen kristal adalah *liquid assisted grinding* (LAG). Dimana hanya menggunakan sedikit pelarut pembantu dalam proses pembuatannya. LAG memiliki kelebihan dibandingkan metode lain, seperti pelarut yang digunakan bertindak sebagai katalis, ramah lingkungan, mempercepat fase pembentukan kokristal, dan stabil secara termodinamika (14,22,23).

Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan pembentukan multikomponen kristal APMS dengan trometamin, yang bertujuan untuk membentuk multikomponen kristal yang dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi APMS. Karakterisasi padatan seperti PXRD, DSC, FTIR, dan SEM akan dilakukan untuk konfirmasi terbentuknya multikomponen kristal APMS dengan trometamin. Selain itu uji kelarutan dan disolusi dilakukan dimana multikomponen kristal APMS + trometamin yang terbentuk mempunyai nilai kelarutan dan nilai disolusi yang lebih baik dibandingkan APMS tunggal.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah trometamin dapat digunakan sebagai koformer pembentuk multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat?
2. Apakah multikomponen kristal dapat meningkatkan kelarutan dari asam *p*-metoksisinamat?
3. Apakah multikomponen kristal dapat meningkatkan disolusi dari asam *p*-metoksisinamat?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Membentuk multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat – trometamin.
2. Meningkatkan kelarutan asam *p*-metoksisinamat melalui pembentukan multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat – trometamin.
3. Meningkatkan disolusi asam *p*-metoksisinamat melalui pembentukan multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat – trometamin.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Terbentuk multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat – trometamin.
2. Kelarutan APMS dalam multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat – trometamin meningkat.
3. Disolusi APMS dalam multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat – trometamin meningkat.

