

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam sinamat merupakan senyawa bahan alam yang dapat ditemukan dalam berbagai jenis tumbuhan, misalnya dari isolasi kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) (1). Asam sinamat merupakan metabolit intermediet dalam jalur sikimat dan fenilpropanoid pada tumbuhan. Umumnya, asam sinamat ditemukan secara alami dalam bentuk trans. Senyawa ini berasal dari konversi fenilalanin melalui reaksi deaminasi yang dilakukan oleh enzim fenilalanin amonium liase di jalur sikimat (2). Asam sinamat memiliki berbagai aktivitas farmakologi, contohnya sebagai antimikroba, antiinflamasi, antispasmodik, antioksidan dan analgesik (3).

Asam sinamat dengan rumus molekul $C_9H_8O_2$ memiliki bobot molekul 148,16 g/mol, pKa 4,4 dan titik leleh $133^{\circ}C$ serta titik didih $298-300^{\circ}C$ (4). Asam sinamat memiliki kelarutan yang rendah didalam air (0,5 g/L), hal ini menjadi salah satu kendala dalam pengembangan asam sinamat menjadi senyawa obat (2). Namun, asam sinamat larut dalam alkohol, khususnya etanol 96%, dan juga larut dalam eter (5).

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting dalam laju absorpsi ke dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai efek farmakologi. Kelarutan obat yang rendah dalam air dapat mengakibatkan laju disolusi yang lambat dan penyerapan yang tidak sempurna, sehingga menyebabkan bioavailabilitas yang rendah saat obat dikonsumsi secara oral. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa dengan kelarutan rendah seperti pengurangan ukuran partikel, pembentukan multikomponen kristal, dispersi padat, penggunaan surfaktan, dan kompleksasi (6).

Pembentukan multikomponen kristal merupakan salah satu metode rekayasa kristal yang digunakan untuk menciptakan fasa kristal baru dan mengubah sifat fisikokimia suatu obat dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas tanpa mempengaruhi sifat farmakologinya (7). Multikomponen dapat diklasifikasikan menjadi solvat, garam, dan kokristal. Interaksi antara dua

komponen yang membentuk garam atau kokristal dapat diprediksi dari pKa. Jika perbedaan pKa > 3 , maka akan terbentuk garam, sedangkan jika perbedaan pKa < 0 , maka akan terbentuk kokristal (8).

Salah satu faktor yang mempengaruhi pembentukan multikomponen kristal adalah pemilihan koformer. Koformer berfungsi sebagai perantara dalam proses pembentukan multikomponen kristal, yang dilakukan dengan mencampurkan bahan aktif farmasi bersama koformer menggunakan berbagai metode. Koformer yang dipilih untuk pembentukan kokristal harus memenuhi beberapa persyaratan tertentu. Pertama, koformer tidak boleh bersifat beracun dan tidak boleh menyebabkan reaksi yang merugikan. Selain itu, koformer harus memenuhi standar farmasi dan dapat larut dengan mudah dalam air. Koformer yang digunakan juga sebaiknya terdaftar di *United State Food And Drug Administration* (USFDA) dan terdaftar dalam *Generally Recognized As Safe* (GRAS) (7).

Dilihat dari aspek keamanan dan ekonomis, urea menjadi salah satu kandidat yang baik dalam pemilihan koformer. Koformer dengan kelarutan air yang tinggi dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi saat terbentuknya kokristal. Oleh karena itu, diharapkan kokristal urea dapat memiliki dampak yang signifikan pada kelarutan bahan aktif farmasi. Urea memiliki gugus fungsi yang dapat berikatan dengan molekul lain menggunakan ikatan hidrogen. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa urea, dapat meningkatkan kelarutan agomelatine 2,2 kali lipat dibandingkan dengan agomelatine murni. Selain itu, urea juga dapat meningkatkan laju disolusi dari zat aktif intrinsik bumetanide, febuxostat dan niklosamida dalam berbagai pelarut (9).

Preparasi multikomponen kristal asam sinamat-urea dilakukan menggunakan metode *solvent drop grinding*, dimana menggunakan sedikit pelarut dalam pembuatannya. Pelarut berperan sebagai katalis yang mempercepat pembentukan kokristal. Salah satu keunggulan dari metode *solvent drop grinding* adalah efisiensinya dari aspek biaya, karena hanya memerlukan beberapa tetes pelarut dalam proses pembuatannya. Selain itu, metode ini efektif untuk mencapai kontrol polimorfik kokristal yang baik pada kokristal (10).

Pembentukan multikomponen asam sinamat-urea diharapkan dapat membentuk fasa kristal baru dan meningkatkan laju disolusi dari asam sinamat. Karakterisasi sifat fisikokimianya dilakukan melalui berbagai analisis, yaitu *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *X-ray Diffraction* (XRD), spektrofotometer *Fourier Transformasi-Infra Red* (FTIR), dan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Untuk mengevaluasi efektivitas rekayasa kristal, dilakukan uji kelarutan dan laju disolusi pada asam sinamat murni dan multikomponen kristal asam sinamat-urea (11).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pembentukan multikomponen kristal asam sinamat-urea dengan metode *solvent drop grinding* dapat membentuk fasa kristal baru asam sinamat ?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan multikomponen kristal asam sinamat-urea terhadap kelarutan dan laju disolusi asam sinamat ?

1.2 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui apakah terbentuk multikomponen kristal antara asam sinamat dengan urea sebagai koformer
2. Mengetahui pengaruh pembentukan multikomponen kristal asam sinamat-urea terhadap kelarutan dan laju disolusi

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Pembentukan multikomponen kristal asam sinamat-urea diduga dapat membentuk fasa kristal baru.
2. Multikomponen kristal asam sinamat-urea diduga dapat memperbaiki kelarutan dan laju disolusi.