

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan adalah sifat dimana zat padat, cair atau gas dapat larut dalam pelarut dan membentuk larutan homogen. Obat yang sukar larut diklasifikasikan dalam kelas II dan IV dari BCS (*Biopharmaceutical Classification System*). Perbedaan antara keduanya adalah derajat permeabilitasnya, dimana BCS kelas II memiliki permeabilitas yang tinggi, sehingga obat BCS kelas II hanya perlu mengubah kelarutannya untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan (1). Etoricoxib (*5-chloro-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-sulfonyl-phenyl)-pyridine*) adalah penghambat siklooksigenase-2 selektif yang aktif secara oral. Obat ini merupakan obat antiinflamasi yang biasa diresepkan, tersedia dalam tablet 30, 60, 90 dan 120 mg. Etoricoxib adalah obat BCS kelas II dengan nilai pKa 4,6 dan kelarutan obat tergantung pada pH (2). Etoricoxib, dari berbagai jurnal penelitian telah banyak dilakukan pengembangan untuk peningkatan kelarutannya seperti: dibuat dalam bentuk film larut di mulut/*mouth dissolving film* (MDF) (3), tablet yang terlarut di mulut (4), menggunakan teknik dispersi padat menggunakan *sugar carriers* (5), teknik dispersi padat menggunakan *lipid carriers* dengan teknik *spray drying* (6), tablet dibuat dengan teknik sublimasi (7).

Pendekatan baru telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dapat dilakukan berbagai cara seperti: mengubah bentuk fisik, mengubah bentuk kimia, menambahkan eksipien hidrofilik, mengubah struktur zat dan mengubah struktur dengan mengubahnya menjadi bentuk garam atau bentuk kristal campuran (8). Salah satu strategi untuk mengubah struktur dapat dalam bentuk kristal dengan menggabungkan bahan aktif farmasi dengan koformer sehingga terbentuk sistem multikomponen kristal seperti kokristal dan garam (9). Multikomponen kristal yaitu kristal, garam, solvat dan hidrat merupakan salah satu teknik yang digunakan dalam rekayasa kristal untuk membentuk fasa baru dan mengubah sifat fisikokimia suatu obat, sehingga dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi, stabilitas fisika dan kimia, dan kompresibilitas (10).

Pembentukan kristal multikomponen adalah solusi menjanjikan untuk pengembangan obat, meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, dan stabilitas. Metode pembentukan dapat disesuaikan dengan sifat zat aktif, koformer, dan teknologi yang tersedia. Pemilihan koformer adalah tantangan utama dalam mengembangkan kristal obat multikomponen yang kompatibel. Dalam penyaringan awal, dapat digunakan pendekatan Cambridge Structural Database (CSD), teori ikatan hidrogen, nilai pKa, dan parameter kelarutan Hansen. Beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan pembentukan multikomponen kristal antara lain jumlah zat aktif farmasi, donor koformer, serta sifat fleksibilitas gugus fungsi. Pembentukan koformer dapat meningkatkan kelarutan, permeabilitas, dan bioavailabilitas obat (9).

Dari hasil penelitian terbaru, etoricoxib membentuk enam kokristal baru yaitu etoricoxib-asam oksalik, etoricoxib-asam fumarat, etoricoxib-asam malik, etoricoxib-hidrokuinon, etoricoxib-resorsinol, dan etoricoxib-katekol dan satu solvat kokristal etoricoxib-hidrokuinon-metanol. Kelarutan etoricoxib meningkat sebesar 1,04 hingga 1,59 kali. Struktur dari tujuh kristal tersebut dimana koformer dihubungkan dengan Etoricoxib melalui ikatan hidrogen (11). Dalam penelitian lain telah dibahas masalah hidrasi etoricoxib melalui pembentukan kokristal dengan asam glutarat, asam adipat, asam suberat, dan kaprolaktam. Kokristal asam adipat yang baru disintesis telah meningkatkan stabilitas dan tidak berubah menjadi etoricoxib hemihidrat ketika terkena air hingga 24 jam dalam keadaan bubuk/*slurry state* (12).

Dalam penelitian ini akan dilakukan pembentukan multikomponen kristal etoricoxib dengan meglumin sebagai koformer. Meglumin dengan nama *1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol* merupakan basa organik yang digunakan sebagai pengatur pH dan pelarut dalam pembuatan garam terlarut dari asam organik beryodium, terutama digunakan sebagai agen kontras sinar-X (13). Meglumin dengan pKa = 9.5 dapat membentuk adisi supramolekul dengan asam organik, sehingga meningkatkan kelarutannya dalam air. Pendekatan ini mencakup obat antiinflamasi nonsteroid seperti asam asetilsalisilat, flufenamat, dan mefenamat, serta penambahan supramolekul yang distabilkan oleh ikatan hidrogen antara

gugus hidroksil kation meglumin dan anion karboksilat. Gugus $\text{OH}\cdots\text{O}^-$ memiliki jarak pendek, sifat terarah kuat, dan energi asosiasi lebih dari 40 kJ mol^{-1} (14). Perlu diketahui bahwa meglumin adalah senyawa biokompatibel (termasuk dalam daftar zat yang umumnya dianggap aman), dikenal sebagai eksipien farmasi yang aman dan inert (15). Karena belum ada laporan terkait meglumin dan etoricoxib, berbagai hal sebelumnya juga menjadi alasan mengapa peneliti akan melakukan penelitian ini

Untuk pembentukan multikomponen kristalnya dilakukan berbasis pelarut dengan menggunakan metoda *solvent evaporation*. Hal ini dilakukan apakah dapat terbentuk kristal dan juga apakah memiliki kelarutan yang tinggi nantinya. Dalam penelitian sebelumnya etoricoxib dalam bentuk kokristalnya memiliki kelarutan yang tinggi dengan metoda *slurry* untuk asam adipat. Meglumin dalam laporannya juga pernah dilakukan metoda *solvent evaporation* dengan senyawa aktif asam mefenamat, tetapi dalam bentuk garamnya (15). Multikomponen kristal etoricoxib-meglumin dibuat dengan metode *solvent evaporation* (SE). Metode ini didasarkan pada melarutkan zat aktif dan koformer dalam campuran pelarut atau pelarut. Zat aktif dan koformer sepenuhnya dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dengan rasio stoikiometri yang tepat dan pelarut diuapkan untuk mendapatkan memperoleh multikomponen kristal

Penelitian ini menggunakan satu obat golongan NSAID: etoricoxib (ETX) sebagai bahan aktif obat dan satu aminokarbohidrat: meglumin sebagai koformer. Bentuk kristal baru ini akan dikarakterisasi dengan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), Spektrometer *fourier transform infrared* (FT-IR), *Differential Scanning Calorimeters* (DSC) dan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Semua analisis ini memberikan pengetahuan yang berharga untuk memahami sifat fisik, kimia, dan sifat lainnya dari etoricoxib serta bahan lainnya. Dengan analisis, penemuan multikomponen kristal baru dapat terungkap sehingga membantu dalam pengembangan obat yang diharapkan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan latar belakang diatas, dapat dirumuskan beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah multikomponen kristal antara etoricoxib dengan meglumin dapat terbentuk ?
2. Apakah multikomponen kristal yang terbentuk dapat meningkatkan kelarutan dari etoricoxib?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan penjelasan rumusan masalah diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengamati apakah terbentuk multikomponen kristal antara etoricoxib dengan meglumin
2. Untuk mengamati pengaruh terbentuknya multikomponen kristal ini terhadap kelarutan dari etoricoxib.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Terbentuknya multikomponen kristal etoricoxib-meglumin
2. Multikomponen kristal etoricoxib-meglumin dapat meningkatkan kelarutan etoricoxib.