

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Febuxostat (FEB) merupakan bahan aktif farmasi yang tergolong asam lemah dengan nilai  $pK_a=3,42$  dan  $pK_a=0,39$ . Senyawa ini digunakan sebagai inhibitor xantin oksidase selektif non-purin untuk mengurangi produksi asam urat (1). FEB praktis tidak larut dalam air (dengan kelarutan  $12,9 \mu\text{g/mL}$ ) dan termasuk dalam senyawa Kelas II menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) yang kelarutannya rendah namun permeabilitasnya tinggi (2). Seperti banyak obat lain dalam Kelas II BCS, kelarutan FEB yang sangat rendah dalam air menjadi faktor yang membatasi bioavailabilitas oralnya kurang dari 50% (3).

Untuk mencapai efek farmakologi, kelarutan merupakan salah satu parameter penting dalam laju absorpsi ke dalam sirkulasi sistemik. Kelarutan obat yang rendah dalam air dapat menyebabkan laju disolusi yang lambat dan penyerapan yang tidak sempurna menyebabkan bioavailabilitas yang rendah saat obat dikonsumsi secara oral. Pengurangan ukuran partikel, pembentukan multikomponen kristal, dispersi padat, penggunaan surfaktan, dan kompleksasi adalah beberapa cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa dengan kelarutan rendah (4).

Peningkatan kelarutan obat BCS kelas II untuk meningkatkan bioavailabilitas obat tetap menjadi tantangan utama dalam pengembangan obat terutama untuk formulasi oral (5). Salah satu tantangan utama dalam pengembangan bentuk padat baru FEB dengan kelarutan dan bioavailabilitas oral yang lebih tinggi adalah menciptakan produk yang lebih efektif secara farmakologis, lebih mudah diformulasikan, dan memiliki persyaratan produksi atau penyimpanan yang lebih praktis (6).

Terdapat beberapa upaya yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan febuxostat seperti pembentukan sistem dispersi padat (5), campuran eutektik (6) dan multikomponen kristal (7). Namun, dispersi padat rentan terhadap ketidakstabilan seiring waktu. Bentuk amorf dari obat, yang sering kali memiliki kelarutan lebih tinggi, dapat kembali ke bentuk kristal selama penyimpanan, yang menyebabkan penurunan kelarutan dan bioavailabilitas (8). Sedangkan sistem

eutektik sangat sensitif terhadap kondisi lingkungan seperti suhu dan kelembaban, yang dapat mempengaruhi stabilitas dan kinerja produk selama penyimpanan dan transportasi obat (9). Salah satu metode yang paling banyak dilakukan untuk meningkatkan sifat kelarutan obat-obat yang sukar larut adalah dengan memodifikasi obat-obat tersebut dalam bentuk multikomponen kristal. Multikomponen kristal memiliki keuntungan dalam memodifikasi sifat fisik zat aktif tanpa mengubah efek farmakologinya (10). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan multikomponen kristal febuxostat menggunakan metode *liquid assisted grinding* dengan asam p-toluenasulfonat sebagai koformer (7).

Dalam proses pembentukan multikomponen kristal diperlukan pemilihan koformer yang tepat. Pemilihan koformer dapat dilakukan melalui pendekatan pKa, kelarutan, dan synton. Terdapat beberapa kriteria yang perlu diperhatikan dalam pemilihan koformer yang baik. Pertama, senyawa yang dipilih berada dalam daftar FDA yang mengakui senyawa tersebut aman untuk digunakan (*FDA's list of Generally Recognized As Safe*). Kedua, senyawa tersebut memiliki gugus yang dapat mendonorkan hidrogen. Ketiga, selisih pKa antara koformer dan zat yang akan dijadikan multikomponen kristal  $\leq 3$  (11).

Asam siringat memiliki nilai pka 4,34, dengan nilai kelarutan di dalam air (5780 mg/L (25°C) serta memiliki gugus karboksilat yang dapat berfungsi sebagai titik ikatan yang membentuk ikatan non-kovalen berupa ikatan hidrogen sehingga dapat dipilih sebagai koformer (12,13). Selain itu asam siringat juga telah banyak diterapkan dalam berbagai penelitian sebagai koformer, termasuk dalam pembuatan kokristal piridoksin (14) dan kokristal riluzol (15).

Pembentukan multikomponen kristal febuxostat dengan koformer asam siringat didasarkan pada selisih derajat pKa  $\leq 3$  yang diprediksi akan terbentuk kokristal. Metode yang digunakan dalam pembentukan multikomponen kristal perlu diperhatikan agar sesuai dengan karakteristik akhir kristal yang diinginkan. Salah satu metode yang sering digunakan. *Liquid-assisted grinding* (LAG) juga dikenal sebagai *solvent-drop grinding* menggunakan sejumlah kecil cairan digunakan sebagai bahan tambahan untuk meningkatkan atau mengontrol reaksi kimia (16). Metode ini mengombinasikan teknik *neat grinding* dan *solvent evaporation*, dengan cara menggiling dua komponen pembentuk kristal dalam rasio

stoikiometri sambil menambahkan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan (17). Kelebihan dari LAG yaitu penggunaan sedikit pelarut, dan membentuk kokristal dengan kemurnian yang tinggi dengan proses pembuatan yang mudah dan cepat (18,19).

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan multikomponen kristal febuxostat menggunakan koformer asam siringat dengan metode penggilingan basah (*liquid assisted grinding*) yang bertujuan untuk membentuk multikomponen kristal yang dapat meningkatkan laju disolusi febuxostat. Karakterisasi padatan seperti FTIR, PXRD, DSC, dan SEM akan dilakukan untuk konfirmasi terbentuknya multikomponen kristal. Selain itu uji kelarutan dan uji disolusi dilakukan untuk menilai efektivitas multikomponen febuxostat – asam siringat yang terbentuk mempunyai peningkatan laju disolusi dibandingkan dengan febuxostat tunggal.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah multikomponen kristal febuxostat dapat terbentuk dengan koformer asam siringat menggunakan metode penggilingan basah ?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan multikomponen kristal febuxostat terhadap laju disolusi febuxostat ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk membentuk dan mengkarakterisasi multikomponen kristal febuxostat - asam siringat sebagai koformer
2. Untuk menentukan pengaruh pembentukan multikomponen kristal febuxostat terhadap laju disolusi

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1.  $H_0$  = Multikomponen kristal febuxostat-asam siringat tidak memiliki laju disolusi yang berbeda dibandingkan dengan febuxostat murni  
 $H_1$  = Multikomponen kristal febuxostat-asam siringat memiliki laju disolusi yang berbeda dibandingkan dengan febuxostat murni.