

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gliklazid atau [1-(3-azabicyclo (3,3,0) okt-3-yl)-3-p-tolylsulfonylurea] adalah obat golongan sulfonilurea generasi kedua yang dapat digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus yang tidak tergantung insulin. Gliklazid berupa serbuk kristal putih, praktis tidak larut dalam air dan memiliki pKa sebesar 5,8 (1). Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik atau disebut juga dengan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Gliklazid termasuk ke dalam kelas kedua dengan kelarutan rendah serta daya tembus membran yang tinggi (2).

Obat-obat yang memiliki kelarutan yang kecil di dalam air akan menyebabkan jumlah obat yang diabsorpsi akan menjadi kecil juga (3). Obat-obat yang memiliki masalah kelarutan dikatakan juga sebagai obat-obat yang memiliki permasalahan pada proses absorpsinya. Hal ini dikarenakan bahwa obat yang diberikan secara peroral hanya akan dapat diabsorpsi oleh tubuh apabila sudah dalam bentuk terdistribusi secara molekul pada tempat proses absorpsi berlangsung, sehingga diperlukan suatu usaha untuk memperbaiki permasalahan ini agar obat dapat memberikan efek yang diinginkan. Salah satu upaya untuk mengatasi permasalahan ini adalah dengan cara meningkatkan kelarutan sehingga dapat mempercepat laju disolusi obat tersebut.

Berbagai upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi Gliklazid telah dilakukan, diantaranya adalah pembentukan garam, pembentukan *prodrug*, micronisasi mekanik, pembentukan partikel mikro atau partikel nano dan pembentukan dispersi padat (4).

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 adalah suatu kristal dengan dua atau lebih molekul berbeda, yang berada dalam kisi kristal (5).

Dalam proses pembentukan multikomponen kristal diperlukan pemilihan koformer yang tepat. Sebelumnya penelitian mengenai peningkatan laju pelarutan

gliklazid telah dilakukan dengan menggunakan asam benzoat, asam itakonat (6), asam suksinat, asam tartarat (7) dan nikotinamida (8) sebagai koformer.

Ada beberapa kriteria saat pemilihan koformer yang baik. Pertama, senyawa yang akan dipilih merupakan senyawa yang berada dalam daftar FDA mengenai senyawa yang telah diakui aman untuk digunakan (FDA's list of Generally Recognized As Safe) (9). Kedua, memiliki gugus pendonor dari ikatan hidrogen. Ketiga, memiliki selisih  $pK_a \leq 2$  dengan zat yang akan dibuat multikomponen kristalnya (10).

Asam Siringat atau *asam 4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoat* merupakan salah satu koformer yang dapat dipilih karena memiliki gugus karboksilat sebagai *bonding sites* yang akan membentuk ikatan *non kovalen* berupa ikatan hidrogen dengan Gliklazid. Asam Siringat juga aman digunakan serta memiliki selisih  $pK_a \leq 2$  dengan senyawa Gliklazid. Selain itu, Asam Siringat juga telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian sebagai koformer, beberapa diantaranya seperti dalam pembuatan kokristal piridoksin (11), kokristal kafein (12) dan kokristal riluzol (13).

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan multikomponen kristal gliklazid dengan penggunaan asam siringat sebagai koformer dan metoda yang dipilih adalah metoda *dry grinding* dan *solvent drop grinding*. Hasil yang diharapkan pada penelitian adalah dapat meningkatkan kelarutan dan profil disolusi dari gliklazid sehingga menjadi lebih baik dan dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah multikomponen kristal gliklazid dengan *asam siringat* sebagai koformer dapat terbentuk?
- 1.2.2. Apakah multikomponen kristal gliklazid dengan koformer *asam siringat* dapat meningkatkan kelarutan dari gliklazid?
- 1.2.3. Apakah multikomponen kristal gliklazid dengan koformer *asam siringat* dapat meningkatkan laju disolusi dari gliklazid?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui apakah terbentuk multikomponen kristal antara gliklazid dengan menggunakan asam siringat sebagai koformer

1.3.2 Untuk mengetahui pengaruh multikomponen kristal terhadap kelarutan dari gliklazid.

1.3.3. Untuk mengetahui multikomponen kristal terhadap laju disolusi dari gliklazid.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Mengatasi masalah kelarutan dan disolusi dari gliklazid yang dapat mempengaruhi bioavaibilitasnya sehingga didapatkan formulasi baru dari gliklazid yang memiliki kelarutan dan profil disolusi yang lebih baik.

