

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.1 Latar Belakang

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisiko kimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu pada proses absorpsi obat (Shargel and Yu, 2005).

Salah satu contoh obat dengan sifat fisiko kimia yang kurang baik adalah trimethoprim. Trimethoprim mempunyai kelarutan sangat rendah dalam dan menurut *Biopharmaceutical Classification System*, trimethoprim diklasifikasikan kedalam obat kelas II yang berarti mempunyai kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Hanson *et al.*, 2012).

Trimethoprim bekerja menghambat enzim dihidrofolat reduktase untuk reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat (Craig *et al.*, 1973). Dengan demikian bakteri kekurangan asam di- dan tetrahidrofolik esensial dalam biosintesis (wisell *et al.*, 2008). Trimethoprim digunakan melalui berbagai rute seperti intramuskular, intravena dan oral serta memiliki tolerabilitas gastrointestinal tinggi dan efek samping yang rendah, namun kelarutan dalam air yang rendah dari trimethoprim mengurangi ketersediaan hayati dengan formulasi oral (Hanson *et al.*, 2012).

Trimethoprim bersifat basa dengan mereaksikan trimethoprim dengan asam akan terjadi pembentukan garam. Pada beberapa penelitian telah dilakukan modifikasi dalam upaya memperbaiki kelarutan dari trimethoprim, diantaranya pembentukan multikomponen kristal trimethoprim dengan nikotinamida dan pembentukan kompleks inklusi trimethoprim dengan siklodeskrin, dimana dapat memperbaiki sifat fisiko kimia dari trimethoprim (Hanson *et al.*, 2012).

Pembentukan multikomponen kristal tidak hanya tergantung pada bahan obat saja, tapi juga pada zat tambahan atau koformer untuk memungkinkan terjadinya interaksi antara gugus fungsional keduanya sehingga terbentuk ikatan non kovalen, terutama ikatan hidrogen (Alatas *et al.*, 2014). Asam sitrat termasuk dalam golongan senyawa organik yang dikenal sebagai asam trikarboksilat karena mengandung tiga gugus karboksil. Asam sitrat mudah larut dalam air dan asam lemah (Ciriminna *et al.*, 2017).

Multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisiko kimia obat, termasuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati suatu obat yang memiliki kelarutan yang kurang baik (Alatas *et al.*, 2014). Pada penelitian ini dilakukan preparasi multikomponen kristal trimethoprim dengan menggunakan asam sitrat sebagai koformer dan hasil yang diharapkan adalah kelarutan trimethoprim menjadi lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari uraian di atas, maka permasalahan yang timbul yaitu:

1. Apakah multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation* bisa terbentuk?
2. Apakah terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation*?
3. Apakah terjadi perubahan efektivitas antibakteri dari multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Membuktikan terbentuknya multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation*
2. Membuktikan peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation*
3. Membuktikan perubahan aktivitas antibakteri dari multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation*

1.4 Hipotesis

1. Diduga multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan metode *solvent evaporation* dapat terbentuk.
2. Diduga multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dengan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi trimethoprim.
3. Diduga multikomponen kristal trimethoprim dan asam sitrat dapat meningkatkan efektivitas antibakteri dari trimethoprim.