

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam P-Metoksisinamat (APMS) merupakan turunan asam sinamat yang diperoleh dari hidrolisis etil *P*-metoksisinamat (EPMS). APMS memiliki aktivitas farmakologis sebagai analgesik, dan antihiperqlikemik dengan meningkatkan sekresi insulin, glikolisis, dan mengurangi glukoneogenesis. Namun, APMS merupakan bahan aktif yang sulit larut dengan kelarutan 0,71 mg/mL dalam air pada suhu 25°C (Isadiatuti *et al.*, 2021; Adisakwattana *et al.*, 2005).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting karena mempengaruhi pelepasan, pengangkutan, dan laju penyerapan obat di saluran cerna (Zaini, 2011). Kelarutan Bahan Aktif Farmasi (BAF) yang rendah merupakan masalah utama dalam pengembangan obat baru karena mempengaruhi laju disolusi obat, dan ketersediaan hayati (Wicaksono *et al.*, 2021; Thakuria *et al.*, 2013). Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk memperbaiki bioavailabilitas dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi APMS. Berbagai metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan BAF, antara lain dispersi padat, kokristal, *cosolvent*, dan pembentukan garam (Thakuria *et al.*, 2013).

Multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisikokimia obat, termasuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu obat yang memiliki kelarutan yang kurang baik. Multikomponen kristal terdiri atas campuran solvat, hidrat, garam, kokristal dan eutektik (Setyawan, 2019). Salah satu upaya peningkatan kelarutan dan laju

disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan efek farmakologi yakni dengan memodifikasi bentuk melalui pembentukan multikomponen kristal seperti garam dan kokristal (Alatas *et al.*, 2020)

Kokristal merupakan bahan kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen padat dengan perbandingan stoikiometri yang terikat secara non-kovalen, dan semua komponen tersebut terbentuk padat pada suhu kamar. Kokristal sendiri merupakan metode modifikasi bahan padat kristalin untuk mengubah sifat fisik bahan terutama sifat kelarutan obat. Mekanisme kokristal dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi yaitu dengan menurunkan energi kisi kristal dan meningkatkan afinitas kisi kristal terhadap pelarut (Thakuria *et al.*, 2013).

Pembentukan kokristal memerlukan koformer yang merupakan bahan tambahan yang dapat meningkatkan efektivitas kerja masing-masing komponen penyusun kokristal, memperbaiki karakter fisikokimia serta mengatasi efek samping penggunaan dari salah satu BAF. Pemilihan koformer dalam pembentukan kokristal dapat dilakukan melalui pendekatan sinton supramolekuler dan pendekatan komputasi. Pendekatan sinton supramolekuler digunakan untuk memprediksi interaksi koformer-BAF dalam membentuk ikatan hidrogen, sedangkan pendekatan komputasi digunakan untuk memprediksi energi minimal yang diperlukan dalam pembentukan kokristal (Thakuria *et al.*, 2013). Semakin kecil energi minimal maka kokristal akan semakin mudah terbentuk (Siswandi *et al.*, 2015).

Koformer yang digunakan pada penelitian ini adalah Asam Suksinat. Asam suksinat merupakan senyawa *inert*, mudah larut dalam air, dan tidak toksik (Limwikrant *et al.*, 2012). Asam suksinat memiliki gugus dikarboksilat yang dapat berperan sebagai akseptor elektron atau pendonor elektron yang baik terutama pada reaksi supramolekular dalam pembentukan kokristal (Lin *et al.*, 2014; Fuias *et al.*, 2015).

Penelitian terkait penggunaan asam suksinat sebagai koformer telah dilaporkan berhasil meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, pada pembentukan kokristal loratadin–Asam suksinat menggunakan perbandingan molar 2:1 yang menunjukkan adanya peningkatan kelarutan sebesar 10,24 kali dan laju disolusi sebesar 1,14 kali senyawa loratadin (Setyawan *et al.*, 2019). Dan pada pembentukan kokristal Ketokonazol-Asam suksinat (1:1) dengan metode penggilingan (*grinding*) dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi (Najih *et al.*, 2018).

Solvent drop grinding merupakan salah satu metode pembuatan yang umum digunakan dalam pembuatan multikomponen kristal, metode ini memiliki keuntungan yaitu besarnya peluang untuk menghasilkan multikomponen kristal, pada metode ini juga dapat menghasilkan multikomponen kristal dalam waktu yang singkat. Metode *solvent drop grinding* dilakukan dengan cara mencampurkan secara bersamaan kedua komponen yang terdiri dari bahan aktif dengan koformer dengan penambahan pelarut dalam jumlah yang kecil. Tujuan ditambahkan pelarut yaitu berfungsi sebagai katalis atau meningkatkan laju pembentukan multikomponen kristal (Karagianni *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pembuatan multikomponen kokristal Asam P-Metoksisinamat dengan koformer Asam Suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding* (SDG). Kemudian dilakukan evaluasi karakterisasi fisikokimia, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Fourier Transform Inframerah* (FTIR), dan *Scanning Electron Microscop* (SEM), serta dilakukan uji disolusi.

1.1 Rumusan Masalah

1. Apakah multikomponen kristal asam p-metoksisinamat dengan koformer asam suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat terbentuk?
2. Apakah multikomponen kristal ini dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari asam p-metoksisinamat?

1.2 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah terbentuk multikomponen kristal antara asam p-metoksisinamat dengan koformer asam suksinat.
2. Untuk mengetahui pengaruh multikomponen kristal asam p-metoksisinamat terhadap kelarutan dan laju disolusi.

1.3 Manfaat Penelitian

1. Penelitian pembuatan multikomponen kristal asam p-metoksisinamat dengan koformer asam suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding* ini diharapkan dapat dijadikan masukan dan informasi dalam mengembangkan formulasi suatu obat untuk meningkatkan ketersediaan hayati.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai disolusi obat yang dapat ditingkatkan dengan metode *solvent drop grinding*.
3. Hasil penelitian multikomponen kristal asam p-metoksisinamat dengan koformer asam suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding* ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan kepada Mahasiswa/I UNIDHA Padang.

