

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sediaan farmasi dengan pemberian oral untuk mencapai konsentrasi terapeutik dipengaruhi oleh kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati. Obat yang beredar di Indonesia banyak dalam bentuk oral dan mendorong perusahaan obat untuk memproduksinya. Obat oral yang memiliki disolusi yang rendah sering membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk memperbaiki efektifitas obat yang rendah agar mencapai konsentrasi terapeutik. Namun peningkatan dosis obat sebagai alternatif merupakan solusi yang kurang aman sehingga peneliti telah banyak melakukan modifikasi sifat fisikokimia, dan teknik lainnya untuk meningkatkan laju disolusi (Sagala, 2019). Penentuan laju disolusi suatu obat merupakan parameter yang penting dalam memformulasi suatu sediaan obat. Laju disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Gozali dkk., 2012).

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat, ligan dari reseptor PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptors α*) sehingga digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010). Asam fenofibrat bersifat lipofilik dan sukar larut dalam air menyebabkan rendahnya disolusi dan bioavaibilitas dalam darah, sehingga perlu ditingkatkan disolusi dan bioavaibilitasnya (Ling *et al.*, 2013).

Berbagai usaha untuk meningkatkan laju disolusi antara lain pembuatan dispersi padat, kompleks inklusi obat dengan pembawa, dan multikomponen kristal. Multikomponen kristal dapat diartikan sebagai komponen kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Multikomponen kristal diklasifikasikan menjadi solvat, hidrat, garam, dan kokristal (Grothe *et al.*, 2016). Multikomponen kristal merupakan teknologi rekayasa pada kristal dalam pembentukan fase baru dan mengubah sifat fisikokimia suatu obat sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi. Teknik ini tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari suatu zat aktif tetapi hanya meningkatkan sifat fisika seperti laju disolusi (Zaini *et al.*, 2011).

Dalam pembentukan multikomponen kristal diperlukan koformer diperlukan sebagai bahan tambahan untuk pembentukan multikomponen kristal. Koformer yang digunakan dalam pembentukan multikomponen kristal harus tidak memberikan efek farmakologi, tidak toksik, dapat mudah larut dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat. Golongan koformer terdiri dari golongan gula, golongan asam amino, golongan asam karboksilat, dan golongan lain (Yadav *et al.*, 2009). L-proline merupakan golongan asam amino dipilih sebagai koformer yang mampu membentuk multikomponen kristal yang cukup stabil (Fucke *et al.*, 2012). Koformer yang memiliki kemampuan dalam pembentukan multikomponen kristal meliputi asam karboksilat, amida, karbohidrat, asam amino, dan alkohol. Adapun penelitian sebelumnya yang

menggunakan L-proline sebagai koformer dengan zat aktif natrium diklofenat dapat meningkatkan laju disolusi multikomponen kristal natrium diklofenat-L-proline menggunakan medium dapar fospat pH 6,8 menunjukkan bahwa disolusi berlangsung cepat pada pH intestinal dengan peningkatan disolusi tercapai pada menit ke 5, dibandingkan dengan natrium diklofenat murni peningkatan disolusi baru terlihat pada menit ke 45 (Nugrahani *et al.*, 2020).

Dasar kemungkinan dalam pembentukan multikomponen kristal dapat diprediksi dari ikatan hidrogen yang terbentuk, dimana atom H yang bersifat elektropositif pada gugus karboksil yang berasal pada asam fenofibrat berikatan dengan N (Nitrogen) yang bersifat elektronegatif pada gugus amina yang berasal dari L-proline.

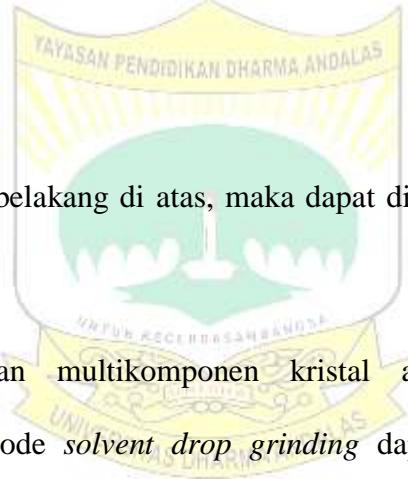
Metode pembentukan multikomponen kristal yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Solvent drop grinding*. Metode ini banyak disukai karena ramah lingkungan, ekonomis, sederhana dan efektif. *Solvent drop grinding* merupakan salah satu metode pembuatan yang umum digunakan dalam pembuatan multikomponen kristal, metode ini memiliki keuntungan yaitu besarnya peluang untuk menghasilkan multikomponen kristal, kemampuan dalam mengendalikan produksi polimorf dan kristalinitas produk yang baik. 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 dan 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). Multikomponen kristal yang terbentuk akan dikarakterisasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetric* (DSC), difraksi sinar-X, spektroskopi FT-IR, dan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dengan menggunakan teknik *solvent drop grinding* dan hasil yang diharapkan adalah meningkatnya profil disolusi asam fenofibrat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :



Apakah pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai disolusi obat dapat ditingkatkan dengan metode *solvent drop grinding*.
2. Sebagai dasar penelitian selanjutnya untuk pengembangan modifikasi sediaan asam fenofibrat dengan ketersediaan hayati yang lebih baik lagi.

