

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa aktif biologis dari *Kaempferia galanga L.* yang dapat menghambat enzim siklooksigenase (Sadono dan Hasmono, 2000). APMS memiliki sifat sangat sukar larut dalam air, dengan kelarutannya 0,712 mg/ mL pada suhu 25°C dan pKa 4,11 (HMDB, 2016). Berdasarkan data kelarutan tersebut APMS memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Depkes RI, 2014). Senyawa yang memiliki kelarutan rendah akan menyebabkan laju disolusi rendah, jumlah yang diabsorpsi kecil, dan memiliki bioavailabilitas yang rendah pula (Shargel *et al.*, 2012).

APMS sebagai turunan dari Etil *p*-Metoksisinamat (EPMS) yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai antiinflamasi (antiradang) dan analgesik pada penggunaan secara topikal melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) secara non selektif (Sadono dan Hasmono, 2000). Selain itu, aktivitas farmakologis dari APMS juga menghambat sintesis prostaglandin sebagai mediator utama dari inflamasi, melalui penghambatan enzim sillooksigenase yang berfungsi mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan (Hasanah *et. al.*, 2011). Prostaglandin merupakan molekul pembawa pesan pada proses inflamasi (radang) (Tjay dan Rahardja, 2007).

Biopharmaceutical Classification System (BSC) adalah model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan dalam kondisi yang ditentukan. Upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang telah dilakukan ialah

pengaturan pH, pembentukan garam, penambahan kosolven dan surfaktan, pembentukan siklodekstrin, nanopartikel, kokristal, dan dispersi padat. Bahan aktif farmasi yang mempunyai kelarutan rendah namun memberikan permeabilitas yang tinggi termasuk ke dalam BCS kelas II. (K. Jo *et al*, 2019).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia penting untuk memprediksi kemampuan absorpsi obat di dalam saluran cerna (Khadka *et al.*, 2014). Kelarutan obat menjadi faktor penentu dari laju disolusinya, dimana laju disolusi yang rendah akibat dari kelarutan rendah obat seringkali menyebabkan obat-obat yang diberikan secara oral memiliki ketersediaan hayati yang buruk (Kawabata *et al.*, 2011).

Multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisiko kimia obat, termasuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu obat yang memiliki kelarutan yang kurang baik. Multikomponen kristal terdiri atas garam, hidrat, solvat, campuran eutektik, solid solution, amorf, dan kristal (Setyawan, 2019).

Multikomponen kristal terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif dan koformer yang berinteraksi dalam kisi kristal melalui ikatan non-kovalen, terutama ikatan hidrogen dan dapat mempertahankan aktivitas zat aktif (Setyawan, 2019). Teknik ini mempunyai kelebihan yaitu tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari zat aktif, tetapi hanya meningkatkan sifat fisika zat tersebut seperti kelarutan, dan laju disolusi (Alatas *et al.*, 2014).

Salah satu cara meningkatkan kelarutan obat adalah dengan menggunakan metode kokristalisasi yang merupakan modifikasi kristal bahan obat dengan penambahan koformer. Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan metode

pelarutan dan metode grinding. Metode pelarutan terdiri dari beberapa metode yaitu, metode evaporasi, metode reaksi kristalisasi, dan metode pendinginan. Metode grinding dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode *dry grinding* dan *solvent drop grinding* (BS Sekhon, 2009).

Kokristalisasi merupakan metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan pada aktivitas farmakologi (He,2008). Kokristal yang dihasilkan akan memiliki sifat fisikokimia yang lebih unggul dari zat aktif farmasi tersebut (Zaini *et al*, 2011).

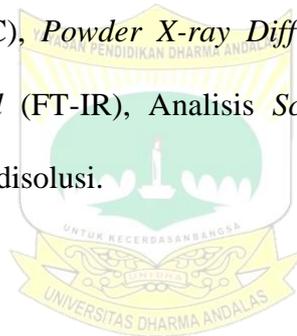
Dalam proses pembentukan kokristal, selain penggunaan zat aktif obat juga terdapat multikomponen lainnya yaitu koformer (Chadha, 2011). Koformer merupakan molekul sebagai agen pembentuk kokristal. Dalam upaya peningkatan laju kelarutan koformer harus memiliki sifat tidak toksik dan inert secara farmakologi, mudah larut dalam air, mampu membentuk ikatan hidrogen, mampu meningkatkan kelarutan senyawa obat dalam air, kompatibel secara kimia dan tidak membentuk ikatan kompleks dengan obat (Agustiani dkk, 2015).

Urea merupakan senyawa organik yang tersusun dari unsur karbon, hidrogen, oksigen dan nitrogen dengan rumus kimia CON_2H_4 atau $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$. Urea memiliki kelarutan yang bagus dalam air dengan kelarutan 1080 g/L dengan titik leleh $133^\circ\text{-}137^\circ\text{C}$. (Farmakope Indonesia, edisi III). Urea dapat digunakan sebagai zat yang dapat membantu meningkatkan kelarutan zat lain. Selain itu, urea sangat larut dalam air, dan juga tidak toksik jika berada dalam jumlah yang normal dalam tubuh manusia (James C. Ball.,2001).

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya oleh Ursulla Yulananda Anugra- heni (2020) tentang Prediksi Pengaruh Pembentukan Kokristal Asam *p*-

Metoksisinamat (APMS) Asam Suksinat Dengan Metode Penguapan Pelarut Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusi dibuat dengan perbandingan stoikiometri 3:3 mol dengan penguapan perlahan. Hasil karakterisasi dengan DSC dan XRD menunjukkan adanya penurunan energi kisi kristal APMS. Energi kisi yang rendah akan memudahkan pelarut masuk ke dalam kisi kristal sehingga kelarutan dan laju disolusi APMS menjadi meningkat.

Berdasarkan hal ini maka peneliti ingin melakukan penelitian tentang pembuatan multikomponen kristal asam *p*-metoksisinamat dengan koformer urea menggunakan metode *solvent drop grinding*. Senyawa multikomponen Kristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *Analisis Termal Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Powder X-ray Diffraction* (XRD), *Spectroscopy Fourier Transform Infrared* (FT-IR), *Analisis Scanning Electron Microscopy* (SEM), uji kelarutan dan uji disolusi.



1.2 Rumusan Masalah

- 1 Apakah multikomponen kristal Asam *p*-Metoksisinamat dan Urea dengan menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat terbentuk?
- 2 Apakah multikomponen kristal Asam *p*-Metoksisinamat dan Urea dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari Asam *p*-Metoksisinamat?

2.1 Tujuan Penelitian

- 1 Untuk mengetahui apakah terbentuk multikomponen kristal antara Asam *p*-Metoksisinamat dan Urea dengan metode *solvent drop grinding*
- 2 Untuk mengetahui pengaruh multikomponen kristal Asam *p*-Metoksisinamat dan Urea terhadap kelarutan dan laju disolusi dari Asam *p*-Metoksisinamat

2.1 Mafaat Penelitian

- 1 Penelitian pembuatan multikomponen kristal Asam *p*-Metoksisinamat dengan koformer Urea 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*.

