

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Niclosamide (NIC) 5-Kloro-N-2-kloro-4-nitrofenil)-2-hidroksibenzamid merupakan obat anthelmintik yang banyak digunakan untuk mengobati penyakit anti inflamasi dan antivirus pleiotropik. NIC memodulasi fosforilasi oksidatif pelepasan dengan jalur sinyal dalam proses biologis manusia (Al-kuraishy dkk., 2021). Aktivitas farmakologis dan prospek terapeutik *niclosamide* pada penyakit dan kanker manusia dan merangkum mekanisme molekuler terkait jalur persinyalan, menunjukkan bahwa *niclosamide* adalah pemain terapeutik yang menjanjikan dalam berbagai penyakit manusia, termasuk kanker (Wang dkk., 2022). NIC terutama digunakan untuk mengobati *cestoda* (cacing pita) seperti *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepsis nana* (Kappagoda dkk., 2011).

NIC, merupakan asam salisilat anilin dengan fitur struktural yang terkait dengan aktivitas farmakologis pleiotropik (Junyi, 2022). NIC memiliki kelarutan tidak terlalu larut dalam air (5-8 µg/mL), pada suhu 20 °C, sedikit larut dalam 7 bagian eter, etanol (22 mM), kloroform, aseton dan DMSO (hingga 10 mM). Kelarutan yang rendah dalam air menyebabkan buruknya bioavailabilitas yang membatasi penggunaan *niclosamide* dalam terapi klinis (Suraj, 2021). Beberapa penelitian melaporkan bahwa *niclosamide* dan garam etanolaminnya (NEN) memiliki aktivitas anti tumor pada banyak jenis kanker, seperti kanker kolorektal (CRC), kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker prostat, dengan mengatur proliferasi, migrasi, invasi, dan apoptosis sel tumor (Barbosa, 2019).

Multikomponen kokristal merupakan dua atau lebih komponen kristal yang berinteraksi antara setiap senyawa yang memiliki ikatan molekuler berupa atom, ion atau molekul yang dapat berupa garam, kokristal, solvat, dan hidrat dimana teknik ini dapat mengubah sifat fisikokimia dari bahan obat (Setyawan, 2019). Salah satu upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan efek farmakologi yakni dengan memodifikasi bentuk melalui pembentukan kristal multikomponen seperti garam dan kokristal (Kumar, 2020).

Kokristal merupakan bentuk padatan yang mengandung dua atau lebih molekul yang berbeda dalam kisi kristal yang sama dan terbentuk dari interaksi non-kovalen terutama ikatan hidrogen yang terdiri dari zat aktif farmasi (API) dengan koformer (Tilborg, 2014). Koformer harus bersifat tidak toksik, aman, serta tidak memiliki efek samping yang merugikan yang tercantum dalam daftar *Generally Regarded as safe* (GRAS) yang juga disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat (Hornedo, 2016).

Penelitian ini dilakukan untuk pembentukan multikomponen kristal *niclosamide* dengan asam suksinat. Asam suksinat merupakan senyawa inert, yang mudah larut dalam air dan tidak toksik (Setyawan, 2019). Asam suksinat mempunyai rumus molekul $C_4H_6O_4$ dengan bobot molekul (BM) 118,1 g/mol dengan nilai pKa 4,21 dan berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih yang larut dalam air dan etanol 96% dan memiliki titik lebur $184^{\circ}C-187^{\circ}C$ (Najih, 2018). Asam suksinat telah dilaporkan dapat membentuk kokristal kletokonazol-asam suksinat (1:1) dengan metode penggilingan (*Grinding*) (Najih YA, 2018). Pembentukan kokristal loratadin-asam suksinat (2:1) dengan *neat grinding* (Setyawan, 2019).

Pembentukan multikomponen kristal *niclosamide* dan asam suksinat berpotensi untuk meningkatkan kelarutan yang rendah dalam air yang menyebabkan buruknya bioavailabilitas. Metode yang digunakan adalah metode *solvent drop grinding* dilakukan dengan menambahkan secara bersamaan bahan *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) dan koformer yang ekuivalen serta dengan sedikit pelarut sebagai katalisator untuk mempercepat pembentukan kristal (Karagianni, 2018).

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian tertarik untuk melakukan penelitian tentang pembuatan multikomponen kristal *niclosamide*-asam suksinat dengan menggunakan teknik *solvent drop grinding* dan hasil yang diharapkan adalah meningkatkan profil disolusi *niclosamide*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah multikomponen kristal *niclosamide* dengan asam suksinat dapat terbentuk?
2. Apakah multikomponen kristal ini dapat meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari *niclosamide* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk membentuk multikomponen kristal *niclosamide* dengan asam suksinat.
2. Untuk mengetahui pengaruh pembentukan multikomponen kristal *niclosamide* dengan asam suksinat terhadap laju disolusi dan kelarutan *niclosamide*.

1.4 Manfaat Penelitian

Untuk menambah wawasan dalam pembentukan multikomponen kristal *niclosamide* dengan asam suksinat yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari *niclosamide*.

