

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pemberian obat secara oral merupakan rute pemberian obat yang banyak digunakan karena kemudahan dalam pemberiannya (Sagala, 2019). Namun, hampir 40% obat di pasar menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air (Takagi *et al.*, 2006). Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah akan lebih sukar diabsorpsi sehingga tidak dapat mencapai efek terapi yang diharapkan. Salah satu obat yang kelarutannya rendah adalah furosemid. Furosemid merupakan loop diuretik yang termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV dengan kelarutan rendah dan permeabilitas rendah (Banik *et al.*, 2016).

Di bidang farmasi, obat-obatan yang memiliki masalah dengan kelarutan, merupakan tantangan besar untuk mengembangkan obat dan bentuk sediaan obat untuk menunjukkan profil yang baik dalam kelarutan, disolusi, dan dalam sediaan farmasi (Hu *et al.*, 2004). Bahan aktif farmasi (BAF) yang dimodifikasi menjadi kokristal dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air (Zaini *et al.*, 2011). Sehingga untuk meningkatkan kelarutan, furosemid telah dimodifikasi ke dalam bentuk kokristal (Goud *et al.*, 2012).

Kokristal didefinisikan sebagai kompleks dari dua senyawa atau lebih yang saling terikat dalam suatu kisi kristal melalui ikatan nonkovalen, biasanya ikatan hidrogen (Hairunnisa *et al.*, 2019). Kokristal terdiri atas bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer. Kokristal dimanfaatkan untuk meningkatkan sifat fisikokimia bahan

aktif farmasi (BAF) tanpa mengubah struktur molekul dan aktivitas farmakologi. Sifat fisikokimia yang telah berhasil ditingkatkan berupa kelarutan, stabilitas, ketersediaan hayati, dan sifat mekanis (Setyawan dan paramita, 2019).

Pembuatan kokristal dapat dilakukan dengan beberapa teknik, yaitu penguapan, penggilingan, sonikasi, dan peleburan (Schultheiss dan Newman, 2009). Dalam penelitian ini, dilakukan pembuatan kokristal furosemid dengan metode *neat grinding* dengan koformer asam tartrat. Koformer yang digunakan dalam pembentukan kokristalisasi harus aman digunakan pada produk obat, biasanya adalah senyawa-senyawa yang tergolong dalam *Generally Recognized as Safe* (GRAS) yang dapat ditambah secara langsung dalam makanan (Setyawan dan Paramita, 2020). Asam tartrat dalam US FDA dinyatakan aman dan termasuk dalam kategori *Generally Recognize as Safe* (GRAS). Berdasarkan analisis sinton, asam tartrat merupakan koformer yang potensial untuk furosemid. Dilihat dari struktur kimianya, asam tartrat memiliki empat donor dan enam akseptor ikatan hidrogen sehingga dapat digunakan sebagai koformer dalam proses kokristalisasi (Wouters *et al.*, 2012). Asam tartrat dipilih sebagai koformer didasarkan pada sifat kelarutannya yang baik dalam air. Selain itu, asam tartrat mengandung gugus C=O dan OH yang berperan sebagai akseptor dan donor ikatan hidrogen, sehingga dengan adanya gugus C=O dan OH ini akan diperoleh kemungkinan terbentuknya ikatan hidrogen dengan gugus NH dan C=O dari furosemid. Sehingga dalam penelitian ini digunakan koformer asam tartrat.

Pembuatan kokristal dengan metode *neat grinding* yaitu dengan mencampur bahan aktif dan koformer dengan rasio stoikiometri tertentu dan digerus secara

manual menggunakan mortar dan stamper, *ball mill* atau *vibratory mill* (Sopyan, 2020). Metode *neat grinding* memiliki beberapa keuntungan, antara lain lebih ramah lingkungan karena tidak menggunakan pelarut, prosesnya tidak bergantung suhu dan dapat dilakukan pada suhu ruang (Setyawan dan Paramita, 2019).

Dalam penelitian Goud (2012), kokristal furosemid dengan koformer kafein dapat terbentuk menggunakan metode *liquid assisted grinding*, dan dapat meningkatkan kelarutan sebanyak 6 kali dibandingkan furosemid murni. Namun, metode kokristalisasi dengan penambahan pelarut memiliki batasan pada pembuatan skala kecil, dan tidak sesuai dengan konsep *green chemistry*, terutama jika digunakan pada proses peningkatan skala produksi (*scale up*), karena penggunaan pelarut dalam jumlah yang lebih besar. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan metode *neat grinding* dalam pembentukan kokristal, dengan asam tartrat sebagai koformer untuk melihat apakah kokristal furosemid dapat terbentuk dengan koformer lain.

Seperti ayat Al-Qur'an dibawah ini:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي

"dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku" (Surah Asy-Syu'ara' ayat 80). Ayat ini menjelaskan bahwa Allah yang menyembuhkan manusia apabila mereka sakit. Allah berkuasa menyembuhkan penyakit apa saja yang diderita oleh seseorang. Meskipun begitu, manusia juga harus mencari tahu cara untuk mencapai kesembuhan tersebut.

Berdasarkan hal tersebut diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi terjadinya interaksi fisik yang bertendensi membentuk kokristal furosemid-asam tartrat serta pengaruhnya terhadap kelarutan furosemid.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi interaksi fisik antara furosemid dengan asam tartrat berdasarkan profil diagram fasa?
2. Apakah terjadi pembentukan kokristal antara furosemid dengan asam tartrat berdasarkan karakterisasinya?
3. Bagaimana kelarutan kokristal furosemid-asam tartrat?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui interaksi fisik antara furosemid dengan asam tartrat berdasarkan profil diagram fasa.
2. Mengetahui apakah terjadi pembentukan kokristal antara furosemid dengan asam tartrat berdasarkan karakterisasinya.
3. Mengetahui kelarutan kokristal furosemid-asam tartrat.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan kokristal furosemid-asam tartrat dengan kelarutan yang lebih baik sehingga dapat dilakukan pengembangan formulasi sediaan oral furosemid.