

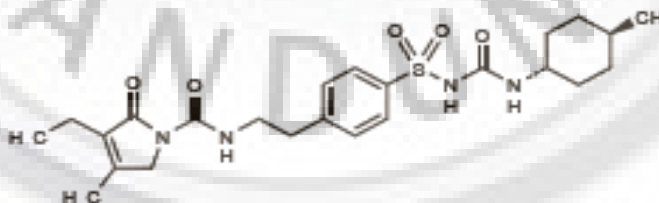
BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Tinjauan Bahan Aktif dan Koformer

1.1.1 Glimepirid (GMP)

GMP merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel β Langerhans pankreas (Syarif, 2007). GMP termasuk ke dalam obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), dimana obat ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Biswal dkk, 2009). Secara kimia GMP mempunyai nama 1H-Pyrrole - 1 - carboxamide, 3 - ethyl - 2,5 - dihydro -4 - methyl - N - [2[4[[[(4 - methylcyclohexyl) amino] carbonyl] amino] sulfonyl] phenyl] ethyl] - 2 - oxo, trans -1 - [[p-[2(3 - ethyl - 4 - methyl -2 - oxo - 3 - pyrroline - 1 - carboxamido) ethyl] phenyl] sulfonyl] - 3 -(trans - 4 - methylcyclohexyl) urea.



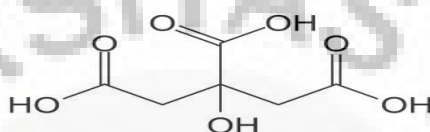
Gambar I.1 : Struktur Kimia Glimepirid (Anonim, 2009)

GMP berbentuk serbuk kristal putih atau putih kekuningan, aglomerasi, sangat hidrofob dan praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformamida, sangat sedikit larut dalam metal alkohol. GMP

memiliki rumus molekul $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dengan bobot molekul 490,62 dan melebur pada suhu 204-207°C (Farmakope Amerika Edisi 30, 2007).

1.1.2. Asam Sitrat (AST)

Asam sitrat ($C_6H_8O_7$) adalah asam organik yang banyak digunakan dalam makanan, minuman, deterjen dan obat-obatan. Nama IUPAC asam sitrat adalah asam 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat.



Gambar 1.2 Struktur Asam Sitrat (Wouters, *et al.*, 2012)

Asam sitrat memiliki bobot molekul 192,12, pKa 3,09; 4,75; 6,41 dan melebur pada suhu 153°C. Asam sitrat berbentuk hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering. Asam sitrat sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter (Depkes RI, 1995).

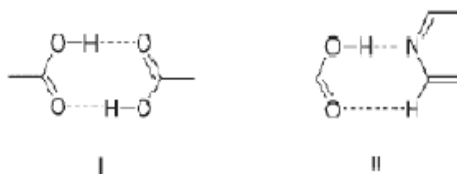
1.2. Kokristal

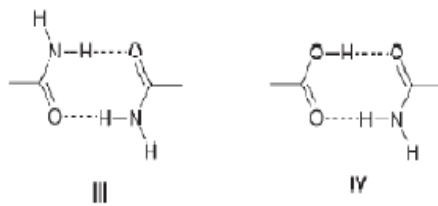
Kokristal adalah material yang mengandung dua atau lebih molekul berbeda yang membentuk satu fase kristalin baru (Trask dan Jones, 2005). Dalam ilmu farmasetika dikenal dengan senyawa molekular atau kompleks antarmolekular (Vishweshar, 2009). Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara farmasi dalam sebuah kisi kristal. Begitu pula dengan zat aktif obat yang

digunakan dalam kokristalisasi agar dapat membentuk suatu kokristal harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara non kovalen dengan koformer.

Agen kokristalisasi atau disebut juga dengan koformer untuk kokristalisasi dalam upaya peningkatan laju kelarutan harus memiliki sifat sebagai berikut, tidak toksik dan inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara non kovalen contohnya ikatan hidrogen dengan obat, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air dan kompatibel secara kimia dengan obat. Koformer dapat berupa zat tambahan pada makanan, pengawet, eksipien farmasi dan zat aktif lain (Yadav, Shete, Dabke, Kulkarni dan Sakhare, 2009). Beberapa contoh koformer yang sering digunakan dalam pembentukan kokristal, yaitu sakarin, turunan asam karboksilat (asam fumarat, asam suksinat, asam tartrat) dan amida (nikotinamida).

Pembentukan kokristal dapat memperbaiki beberapa sifat yang dimiliki oleh suatu zat seperti kelarutan, laju pelarutan (disolusi), bioavailabilitas dan stabilitas fisik. Fase multi-kristal yang dihasilkan akan mempertahankan aktivitas intrinsik zat aktif obat namun disisi lain memiliki sifat fisikokimia yang berbeda (Mirza, Miroshnyk, Heinamaki dan Yliruusi, 2008). Ikatan hidrogen yang merupakan interaksi non kovalen adalah suatu kunci dalam pembentukan kokristal (Sekhon, 2009). Berikut ikatan hidrogen yang sering dijumpai dalam kokristalisasi :





Gambar 1.3 Ikatan Hidrogen dalam Kokristalisasi
(Vishweshwar, Weyna, Shattock, dan Zawarotko, 2009)

Dalam gambar 1.3.I terlihat adanya suatu ikatan hidrogen karena interaksi non kovalen gugus donor dengan gugus akseptor proton yang berasal dari asam karboksilat membentuk formasi homosinton. Begitu pula pada gambar 1.3.II terjadi suatu ikatan hidrogen antara gugus amida yang membentuk formasi homosinton. Gambar 1.3.III menggambarkan terjadinya suatu ikatan hidrogen antara asam karboksilat dengan piridin yang membentuk suatu formasi heterosinton. Dan pada gambar 1.3.IV ikatan hidrogen terjadi antara asam karboksilat dengan amida yang membentuk formasi heterosinton (Vishweshwar, Weyna, Shattock, dan Zawarotko, 2009).

1.3. Skrining Pembentukan Kristal

Beberapa teknik pembentukan kokristal yang umum digunakan adalah sebagai berikut :

1.3.1. Teknik Pelarutan

a. Teknik Penguapan Pelarut (*Solvent Evaporation Tehnique*)

Dalam teknik pembuatan kokristal ini, dua komponen yang equivalen terdiri dari zat aktif obat dan koformer dilarutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut. Kemudian, untuk memperoleh keadaan lewat jenuh maka

larutan tersebut diuapkan sampai pelarutnya habis menguap. Kokristal merupakan residu hasil penguapan tersebut (Chandramouli *et al*, 2012; Qiao *et al*, 2011).

b. Teknik Reaksi Kristalisasi

Reaksi kristalisasi ini dilakukan dengan menambahkan sejumlah komponen zat ke dalam larutan zat lain yang sudah jenuh atau mendekati jenuh sehingga larutan akan menjadi lewat jenuh dan terjadi proses kristalisasi. Kokristal diperoleh dari hasil reaksi tersebut. Metode ini efektif untuk larutan dengan konsentrasi komponen yang tidak ekuivalen dan ketika satu komponen larutan menjadi lewat jenuh dengan penambahan komponen lainnya (Qiao *et al*, 2011).

c. Teknik Pendinginan

Metode ini melibatkan suhu dalam proses kokristalisasi. Metode ini cocok untuk membuat kokristal dalam skala besar. Dimana sejumlah besar komponen yang merupakan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut yang kemudian dipanaskan untuk memastikan kedua komponen tersebut benar-benar larut. Lalu larutan didinginkan untuk memperoleh keadaan lewat jenuh. Kokristal akan mengendap saat larutan mencapai keadaan lewat jenuh (Qiao *et al*, 2011).

1.3.2. Teknik Peleburan (*Melting Tehnique*)

Metode ini dilakukan dengan meleburkan dua pembentuk kokristal bersama-sama kemudian didinginkan hingga terbentuknya kokristal. Jika kokristal tidak terbentuk dari peleburan, butiran hasil leburan dapat digunakan dalam larutan kristalisasi untuk membentuk kokristal (Chandramouli *et al*, 2012).

1.3.3. Teknik Penggilingan (*Grinding Tehnique*)

a. Teknik *Neat* atau *Dry Grinding*

Metode ini dilakukan dengan menyampurkan kedua komponen equivalen penyusun kokristal secara bersama-sama lalu menggerusnya atau menggilingnya dengan lumpang dan alu atau dengan *ball mill* atau *vibratory mill* (Qiao *et al*, 2011).

b. Teknik *Solvent Drop Grinding*

Dalam metode ini dilakukan dengan penggerusan sejumlah koformer dan ditambahkan sejumlah kecil pelarut dalam proses pencampurannya. Metode ini dikembangkan untuk meningkatkan kecepatan pembentukan kokristal. Metode ini juga memiliki keuntungan lain seperti meningkatkan hasil kokristal yang terbentuk, kemampuan dalam mengontrol terbentuknya polimorf, pembentukan kristalinitas yang lebih baik dan dapat diaplikasikan untuk pembentukan kokristal dalam skala besar. Metode ini juga meningkatkan selektifitas kokristalisasi (Chandramouli *et al*, 2012).

1.4. Karakterisasi Kokristal

Karakterisasi kokristal adalah bagian yang penting untuk karakterisasi sifat dasar fisikokimia dari suatu kokristal. Karakterisasi kokristal dapat dilakukan dengan analisis *Powder X-ray diffraction* (PXRD), analisis termal dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) dan analisis gugus fungsi dengan spektroskopi inframerah (Qiao *et al*, 2011).

1.4.1. Difraksi Sinar X

Difraksi sinar-X adalah salah satu teknik dalam karakterisasi kristal. Salah satu kegunaan dari metode ini adalah kemampuan dalam membedakan material yang bersifat kristal dan amorf. Jika seberkas sinar-X dijatuhkan pada kristal, maka bidang kristal itu akan membiaskan sinar-X dengan panjang gelombang yang sama dengan jarak antar kisi dalam kristal. Sinar yang dibiaskan akan ditangkap oleh detektor kemudian diterjemahkan sebagai sebuah puncak difraksi. Semakin banyak bidang kristal yang terdapat dalam sampel, semakin kuat intensitas pembiasan yang dihasilkannya (Chorkendorff and Niemantsverdriet, 2003).

Teknik difraksi sinar-X menjadi sangat penting dalam farmasi karena merupakan metode yang paling mudah dan cepat untuk memperoleh informasi tentang struktur kristal. Karena mayoritas senyawa obat dijumpai dalam bentuk kristal, maka pola serbuk senyawa ini sering dipakai sebagai sidik jari untuk menentukan jenis strukturnya (Soewandhi, 2006).

Pada teknik difraksi sinar-X terjadi penghamburan foton sinar-X oleh atom-atom dalam kisi kristal. Dalam karakterisasi, difraksi digunakan untuk identifikasi fase kristalografik, dimana data yang dihasilkan berupa grafik difraksi. Grafik dari suatu kristal yang sempurna adalah sangat sempit. Teknik difraksi sinar-X dapat digunakan untuk mengestimasi perkiraan ukuran partikel (Chorkendorff and Niemantsverdriet, 2003).

1.4.2. Analisis Termal Dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Beberapa perubahan secara fisika dan kimia dapat disebabkan oleh perubahan suhu dan metode yang dapat mengkarakterisasi pemanasan atau pendinginan sampel disebut sebagai analisis termal. Beberapa metode yang telah umum digunakan diantaranya adalah *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan *Thermogravimetry Analysis* (TGA). Pada prinsipnya, metode termal dilakukan dengan cara memanaskan sampel dalam kondisi tertentu dan mengamati adanya perubahan fisik dan kimia yang muncul, seperti titik lebur, kapasitas panas, kinetika dekomposisi pada zat-zat farmasi dan lain-lain (Martin *et al*, 1990).

Jika suatu bahan dipanaskan atau didinginkan, terdapat perbedaan pada struktur atau komposisinya. Hal ini dihubungkan dengan penukaran panas. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan alat yang digunakan untuk mengukur jumlah energi yang diabsorpsi atau dibebaskan oleh sampel saat dipanaskan, didinginkan atau dipertahankan pada suhu konstan. Energi ini dihubungkan dengan perbedaan dalam aliran panas antara sampel dengan standar (Soewandhi, 2006).

Pengukuran dapat kualitatif maupun kuantitatif tentang perubahan fisika dan kimia yang melibatkan proses endotermis dan eksotermis atau perubahan dalam kapasitas panas. Contoh proses endotermis adalah peleburan, pendidihan, sublimasi, penguapan dan peruraian kimia. Sedangkan yang merupakan proses eksotermis adalah kristalisasi dan degradasi (Lachman, 1970).

1.4.3. Spektroskopi Infra Merah

Aplikasi spektroskopi inframerah adalah salah satu teknik spektroskopi yang sering digunakan dalam bidang farmasi. Spektroskopi inframerah biasanya digunakan sebagai metode identifikasi senyawa, bahan aktif farmasi, eksipien dan produk obat (Bugay and Brittain, 2006).

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pada spektrum infra merahnya. Hal ini dapat dimengerti, karena macam ikatan yang berbeda, frekuensi vibrasinya tidak sama serta walaupun macam ikatan sama, tetapi mereka berada dalam dua senyawa yang berbeda, frekuensi vibrasinya juga berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda) (Harmita, 2006).

Fourier Transform Infrared (FT-IR) sudah sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi obat-koformer di dalam kokristal. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul merupakan mekanisme kerja alat ini. Struktur penggunaan secara kualitatif ini adalah penerapan yang utama dari spektroskopi infra merah di bidang farmasi (Harmita, 2006).

Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing dari obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal. Spektroskopi infrared merupakan tehnik yang penting untuk mengetahui konformasi dari kokristal yang dihasilkan dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang

ikatan C=O. Akibatnya kekuatan ikatan C=O berkurang sehingga pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (Harmita, 2006).

1.5. Kelarutan

Kelarutan adalah jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan satu bagian obat (Depkes RI, 1995). Kelarutan dapat didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler yang homogen (Martin *et al*, 1990).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Zaini *et al*, 2011).

Tabel I.1 Istilah Kelarutan



Kelarutan zat di dalam pelarut dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu: (Martin, 1990)

1. Pelarut

Bila suatu zat melarut, kekuatan tarik menarik antar molekul dari zat terlarut harus diatasi oleh kekuatan tarik menarik antara zat terlarut dengan pelarut. Ini menyebabkan pemecahan kekuatan ikatan antar zat terlarut dan pelarut untuk mencapai tarik-menarik zat pelarut.

2. Interaksi Solut dan Solven

Pada kondisi tertentu, zat mempunyai kelarutan tertentu pula. Kemampuan berinteraksi antara solut (zat terlarut) dan solven (pelarut) sangat tergantung pada sifat solut maupun sifat solven, yang dipengaruhi efek kimia, elektrik maupun struktur. Kelarutan suatu zat juga bergantung pada struktur molekulnya seperti perbandingan gugus polar dan gugus non polar dari molekul. Semakin panjang rantai non polar dari alkohol alifatis, semakin kecil kelarutannya dalam air.

Kelarutan zat terlarut dalam pelarut juga dipengaruhi oleh polaritas atau momen dipol pelarut. Pelarut-pelarut polar dapat melarutkan senyawa-senyawa ionik serta senyawa-senyawa polar lainnya.

3. pH

Bentuk terion suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut air dari pada bentuk tak terion. Kelarutan basa lemah akan turun dengan naiknya pH, sedangkan asam lemah akan meningkat dengan meningkat kelarutannya dengan naiknya pH.

4. Suhu

Kelarutan gas dalam air biasanya menurun jika suhu larutan dinaikkan. Gelembung-gelembung kecil yang dibentuk bila air dipanaskan adalah kenyataan bahwa udara yang terlarut menjadi kurang larut pada suhu-suhu yang lebih kecil. Hal yang serupa, tidak ada aturan yang umum untuk perubahan suhu terhadap kelarutan cairan-cairan dan padatan-padatan.

1.6. Disolusi

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan (Siregar, 2010). Suatu obat dapat diabsorpsi apabila obat tersebut larut di dalam cairan tempat absorpsi berlangsung. Obat yang diadministrasikan secara oral dalam bentuk tablet atau kapsul tidak dapat diabsorpsi sebelum partikel obat terlarut dalam suatu media pelarut merupakan proses disolusi (Allen *et al*, 2011).

Laju disolusi ialah jumlah zat aktif yang larut per satuan waktu dibawah kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan atau solid, suhu dan komposisi pelarut. Laju disolusi dapat menjadi tahapan yang membatasi kecepatan sebelum zat aktif diserap ke dalam darah. Dalam hal ini, sifat bentuk sediaan obat sangat penting karena mempengaruhi laju dan besarnya ketersediaan zat aktif obat dalam tubuh (Siregar, 2010).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju pelarutan yaitu : (Shargel, 2005)

1. Sifat Fisiko Kimia Obat

Sifat fisika dan kimia partikel-partikel obat padat mempunyai pengaruh yang besar pada kinetika pelarutan. Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel, karena pelarutan terjadi pada permukaan partikel, maka makin besar luas permukaan makin cepat laju pelarutan.

2. Formulasi Sediaan

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri. Sebagai contoh, bahan-bahan tambahan seperti bahan pensuspensi menaikkan viskositas pembawa obat dan oleh karena itu menurunkan laju pelarutan obat dari suspensi. Bahan pelincir tablet, seperti magnesium stearat dapat menolak air dan bila digunakan dalam jumlah besar menurunkan pelarutan.

Sebagai contoh, bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air.

3. Aspek Kondisi Percobaan

Kondisi percobaan juga mempengaruhi kecepatan melarut, seperti pelarut yang digunakan, laju pengadukan, pH dan suhu medium percobaan.