

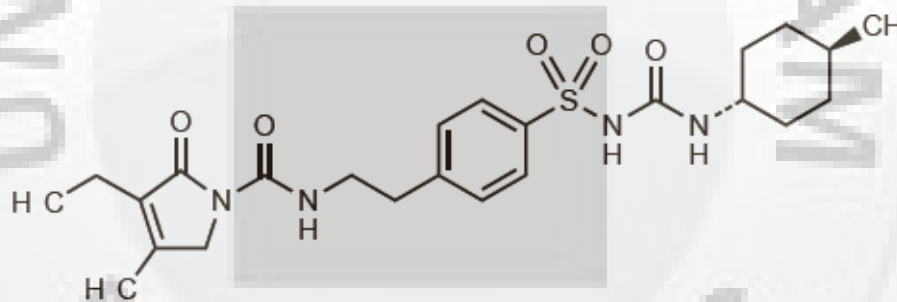
# BAB I

## TINJAUAN PUSTAKA

### 1.1 Tinjauan Bahan Aktif dan Koformer

#### 1.1.1 Glimepirid (GMP)

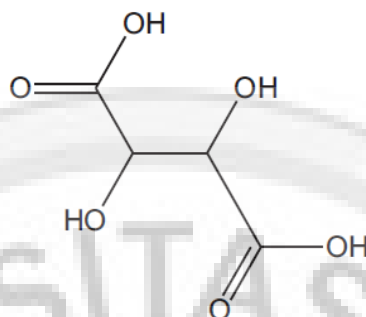
GMP merupakan golongan sulfonilurea generasi ketiga yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe II. Memiliki bobot molekul 490,617 dengan rumus molekul  $C_{24}H_{34}N_4O_5S$  dan struktur kimia sebagai berikut (USP 30<sup>th</sup> Ed., 2007 ; Sweetman, 2007 ; Massimo, 2003).



Gambar I.1 Struktur Kimia GMP (Sweetman 6<sup>th</sup> Ed.,2009)

Senyawa ini berupa bubuk kristalin putih, tidak berbau, titik lebur 207<sup>o</sup>C, bersifat asam lemah (pKa 6,2). GMP termasuk ke dalam obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), dimana obat ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Biswal dkk., 2009). GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam metanol, etanol, etilasetat, dan aseton, agak sukar larut dalam diklormetan, larut dalam dimetilformamida (Sweetman, 2007).

### 1.1.2 Asam Tartrat (AT)



**Gambar 1.2** Struktur Kimia AT (Wouters, Rome, Quere, 2011:373).

Asam tartrat (AT) merupakan kristal putih atau hampir putih, tidak berbau dan rasa sangat asam. Senyawa ini memiliki rumus kimia  $C_4H_6O_6$ , memiliki berat molekul 150,09 dan titik lebur berada pada rentang  $171 - 174^{\circ}C$ , dengan pKa 4,25 (Wouters, Rome, Quere, 2011:373). Pada suhu  $20^{\circ}C$  asam tartrat larut dalam 1:0,75 bagian air, 1:2,5 bagian etanol 95%, 1:1,7 bagian metanol, larut dalam gliserin; larut dalam 1:0,5 bagian air dengan suhu  $100^{\circ}C$  dan praktis tidak larut dalam kloroform. AT digunakan sebagai bahan tambahan pangan sebagai asidulan dan pemberi rasa, sedangkan dalam bidang farmasi AT digunakan sebagai koformer yang berfungsi meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dalam kokristalisasi (Rowe, Sheskey dan Quinn, 2009: 733).

Dilihat dari struktur kimianya, AT memiliki empat donor dan enam akseptor ikatan hidrogen sehingga dapat digunakan sebagai koformer dalam proses kokristalisasi (Wouters, Rome, Quere, 2011:373). Dalam penelitian sebelumnya, AT digunakan sebagai koformer dalam proses kokristalisasi dengan piridin betain, dimana terjadi pembentukan ikatan hidrogen antara gugus hidroksil

yang berasal dari asam tartrat dengan gugus karboksilat yang berasal dari piridin betain (Dega-Szafran, Dutkiewicz, 2010). Selain itu, telah dilakukan pembuatan kokristal karbamazepin dan AT dengan peningkatan kelarutan yang signifikan (Rizkianna, 2012).

## 1.2 Kokristal

Kokristal merupakan material padat, terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda dengan dihubungkan oleh ikatan antarmolekul seperti ikatan hidrogen dan Van der Waals (Zaini, *et al.*, 2011:205). Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara farmasi dalam sebuah kisi kristal. Untuk dapat membentuk kokristal, zat aktif yang digunakan harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Koformer atau disebut juga sebagai agen kokristalisasi yang digunakan harus memiliki sifat tidak toksik, inert secara farmakologi, mudah larut dalam air, dapat berikatan secara nonkovalen misalnya ikatan hidrogen dengan senyawa obat, dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan kompleks dengan obat. Koformer dapat berupa zat tambahan pada makanan, pengawet, eksipien farmasi dan zat aktif yang lain (Yadav, *et al.*, 2009). Beberapa contoh koformer yang sering digunakan dalam kokristalisasi diantaranya sakarin, turunan asam trikarboksilat (asam fumarat, asam suksinat, asam tartrat) dan amida (Rizkianna, 2012: 6).

Kokristalisasi dilakukan untuk memperbaiki sifat fisikokimia seperti laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut. Kokristalisasi menghasilkan kokristal dengan sifat fisikokimia yang lebih unggul (Zaini, et al., 2011: 205). Fase multi-kristal yang dihasilkan pada kokristal akan mempertahankan aktivitas instrinsik zat aktif dalam obat namun disisi lain memiliki sifat fisikokimia yang berbeda (Mirza, Miroshnyk, Heinamaki dan Yiruusi, 2008 ).

### **1.3 Metode Pembentukan Kokristal**

Beberapa teknik umum yang sering digunakan dalam pembentukan kokristal :

#### **1.3.1 Metode Penggilingan**

##### **a. Penggilingan Padat – *Neat Grinding* (NG)**

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan kedua komponen penyusun kokristal secara bersama-sama lalu menggerusnya secara manual menggunakan lumping dan alu atau secara mekanik dengan *ball mill* atau *vibratory mill* (Qiao, 2011: 6).

##### **b. Penggilingan dengan Tetesan Pelarut – *Solvent Drop Grinding* (SDG)**

Metode ini mirip dengan metode NG, perbedaanya adalah penambahan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan. Penambahan sedikit pelarut dapat meningkatkan laju pembentukan kokristal. Pelarut yang digunakan dalam metode ini setidaknya harus dapat melarutkan salah satu komponen dalam kokristal (Qiao *et al*, 2011: 6-7).

### 1.3.2 Metode Pelarutan

#### a. Metode Penguapan Pelarut – *Solvent Evaporation (SE)*

Metode ini merupakan metode yang paling sering dilakukan dalam pembuatan kokristal. Dua komponen (bahan aktif dan koformer) dengan perbandingan stoikiometri yang telah ditentukan dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut, kemudian dilakukan penguapan pelarut untuk mencapai keadaan lewat jenuh sehingga dihasilkan kokristal. Prinsipnya adalah ketika dua molekul berbeda berada dalam satu kelompok yang dihubungkan oleh adanya ikatan hidrogen, maka akan lebih mudah melarut dibandingkan dengan molekul tunggalnya (Chandramouli *et al*, 2012: 96).

#### b. Metode Reaksi Kristalisasi- *Crystallization Reaction*

Metode 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 kokristalisasi yang menghasilkan kokristal. Metode ini efektif untuk larutan dengan konsentrasi komponen yang tidak ekuivalen dan satu komponen larutan menjadi lewat jenuh dengan penambahan komponen lainnya (Qiao *et al*, 2011: 6).

#### c. Metode Pendinginan- *Cooling Crystallization*

Metode ini melibatkan suhu dalam proses kokristalisasi. 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. Kemudian larutan didinginkan untuk memperoleh keadaan lewat jenuh. Kokristal akan mengendap saat larutan

mencapai keadaan lewat jenuh. Metode ini cocok untuk pembuatan kokristal dalam jumlah besar (Qiao *et al*, 2011).

### **1.3.3 Metode Pelelehan – *Melting Method***

Metode ini dilakukan dengan meleburkan bahan aktif farmasi dan koformer secara bersamaan kemudian didinginkan hingga kristal terbentuk (Chandramouli *et al*, 2012: 96).

## **I.4 Metode Karakterisasi**

### **1.4.1 *Differential Scanning Calorimetry (DSC)***

DSC digunakan untuk mempelajari perubahan termodinamika dari suatu material saat dipanaskan. DSC dapat mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan dan desolvasi atau dehidrasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik (titik lebur) dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995:1-59). DSC merupakan metode analisis yang melibatkan pengukuran aliran panas yang diterima (endotermik) atau dilepaskan (eksotermik) dalam sampel sebagai fungsi dari waktu atau temperatur sistem.

Instrumen DSC dengan desain *double furnace* memiliki dua pinggan identik masing-masing untuk sampel dan pembanding. Kedua pinggan dipanaskan dengan laju pemanasan tertentu. Untuk menjaga laju pemanasan atau temperatur agar pada kedua sistem sama, pada saat terjadi proses endotermik seperti pelelehan dibutuhkan energi termal yang lebih tinggi pada sampel dibanding dengan pembanding. Sedangkan pada eksotermik seperti rekristalisasi, dibutuhkan energi termal yang lebih rendah. Data yang diperoleh dari analisis menggunakan

DSC diantaranya energi termal dan data titik leleh. Perbedaan aliran energi termal pada sampel dengan pembanding inilah yang dibuat plot sebagai fungsi temperatur atau waktu menjadi termogram (Saunders dan Gabbot, 2011).

#### **1.4.2 Powder X-Ray Diffraction (PXRD)**

Sinar X merupakan spektrum gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang 1000-0,1Å. Sinar X dapat dihasilkan dengan memanaskan filamen (katoda) sebagai sumber elektron yang kemudian ditembakkan dengan tegangan 40-50 kV menuju anode yang biasanya berupa logam Cu, Mo, Cr atau Ag. Sinar-X akan dihamburkan ketika berinteraksi dengan elektron dalam suatu atom dan terjadi interferensi dari hamburan tersebut. Intensitas hamburan bergantung pada jumlah elektron dalam atom dan sudut hamburan.

Pada metode PXRD, radiasi sinar X monokromatik yang ditembakkan menuju serbuk sampel akan dihamburkan oleh sebagian serbuk, sehingga akan dihasilkan pola difraksi satu dimensi. Skala horizontal yang biasanya digunakan adalah  $2\theta$  (theta).

Instrumen PXRD terdiri atas sumber sinar-X, tempat sampel, detektor dan sistem untuk mengubah sudut  $\theta$ . Sampel ditembak dengan sinar-X dengan sudut  $\theta$  dan berkas sinar yang dihamburkan akan dideteksi oleh detektor pada jarak  $2\theta$ . Pengukuran dilakukan dengan meningkatkan sudut  $\theta$  dimana nilai sudut detektor tetap sebesar  $2\theta$  (Darusman, 2014: 9-12).

Hasil dari analisis menggunakan PXRD diantaranya adalah pola difraksi sinar X dan persen kristalinitas. Tiap bentuk kristal dari senyawa bersifat unik dan menghasilkan pola difraksi yang unik pula, sehingga pola difraksi merupakan

suatu sidik jari senyawa yang khas. Oleh karena itu difraksi sinar – X merupakan teknik yang dapat dipilih untuk mengidentifikasi bentuk polimorfisme yang berbeda. Sedangkan persen kristalinitas menggambarkan seberapa banyak puncak-puncak tajam yang terdapat pada pola difraksi. Semakin banyak puncak tajam maka menunjukkan bentuk yang semakin bersifat kristalin.

#### 1.4.3 *Fourier Transform Infra Red (FT-IR).*

Analisis gugus fungsi dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red (FT-IR)*. Pemilihan FT-IR didasarkan atas kemampuan analisisnya yang sangat cepat dan mempunyai kepekaan yang tinggi sehingga dapat memantau seluruh daerah spektrum infra merah dari setiap puncak yang terelusi dengan kecepatan tinggi.

Daerah inframerah dibagi menjadi 3 sub daerah yaitu :

1. Sub daerah inframerah dekat ( $\lambda = 780 \text{ nm} - 2,5\mu\text{m}$ ;  $\nu = 14290 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ )
2. Sub daerah inframerah sedang ( $\lambda = 2,5\mu\text{m} - 1,5 \mu\text{m}$  ;  $\nu = 4000 - 666 \text{ cm}^{-1}$ )
3. Sub daerah inframerah jauh ( $\lambda = 15\mu\text{m} - 50 \mu\text{m}$  ;  $\nu = 666 - 200 \text{ cm}^{-1}$ )

Biasanya dalam spektrum inframerah terdapat banyak puncak, artinya puncak yang ada jauh lebih banyak daripada puncak yang diharapkan dari vibrasi pokok, sehingga perlu diperhatikan letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam) dan intensitas (kuat atau lemah).

FT-IR sering digunakan untuk karakterisasi interaksi obat-koformer di dalam kokristal. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam struktur molekul merupakan mekanisme dari alat ini. Data FT-IR dapat menghasilkan spektrum dari kokristal. Adanya perubahan bentuk



spektrum masing-masing dari obat dan koformer dengan kokristal yang terbentuk. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum inframerah adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal yang sebelumnya tidak ada pada spektrum serapan baik obat dan koformer. 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, 2006:47-48).

### **I.5 Kelarutan dan Laju Disolusi**

Kelarutan secara kuantitatif didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif merupakan interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler yang homogen (Martin,1990).

Disolusi, secara fisikokimia adalah proses dimana zat padat memasuki fasa pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Uji disolusi digunakan untuk berbagai alasan dalam pengembangan produk baru, untuk pengawasan mutu dan untuk membantu menentukan ketersediaan hayati suatu obat.

Absorpsi obat dari tempat ekstravaskular dipengaruhi oleh sifat fisikokimia produk obat. Untuk obat dengan kelarutan rendah dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap paling lambat, dan menjadi tahapan penentu kecepatan absorpsi untuk mencapai bioavailabilitas obat (Shargel dan Yu, 2005). Kecepatan pelarutan memberikan informasi tentang profil proses melarut per

satuan waktu. Hukum yang mendasarinya telah ditemukan oleh Noyes dan Whitney sejak tahun 1897 dan diformulasikan secara matematik sebagai berikut:

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DS}{vh} (c_s - c_t)$$

Keterangan:

- $\frac{dc}{dt}$  = Kecepatan pelarutan / laju disolusi (perubahan per satuan waktu)
- D = Koefisien difusi bahan obat dalam bahan pelarut (lapisan difusi)
- S = Luas permukaan
- h = Tebal lapisan difusi yang mengelilingi partikel bahan obat
- v = Volume larutan
- C<sub>s</sub> = Kelarutan (konsentrasi jenuh bahan dalam bahan pelarut)
- C<sub>t</sub> = Konsentrasi zat terlarut pada waktu t

Dari persamaan matematis diatas, dua parameter yang dapat diukur secara efektif untuk meningkatkan laju disolusi obat secara signifikan adalah luas permukaan (S) dan kelarutan (C<sub>s</sub>). Kedua parameter tersebut dapat dikendalikan, mudah diukur dan telah diteliti secara luas. Modifikasi pada tebal lapisan difusi (h) atau koefisien difusi (D) tidak praktis dan kurang berguna dari sudut pandang bioavailabilitas obat. Ketebalan lapisan difusi hanya dapat dikurangi dengan meningkatkan secara dramatis laju pengadukan, kondisi tersebut tidak relevan dan aplikatif pada lingkungan in vivo. Demikian juga dengan koefisien difusi yang merupakan fungsi temperatur, diameter molekul dan viskositas medium. Semua parameter tersebut konstan dibawah kondisi in vivo. Oleh karena itu metode yang direkomendasikan untuk meningkatkan laju disolusi secara efektif adalah peningkatan kelarutan atau luas permukaan (Abdou, 1989).