

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kelarutan dan laju disolusi merupakan parameter yang sangat penting dalam perancangan suatu bentuk dari sediaan farmasi, khususnya obat oral. Obat oral dengan kelarutan rendah seringkali membutuhkan dosis tinggi untuk meningkatkan absorpsi dan efektivitas guna mencapai konsentrasi terapeutik. Obat dengan kelarutan dan permeabilitas tinggi, saat ini baru mencapai 8% sisanya masih tergolong memiliki kelarutan yang rendah (Patel dkk., 2012). Acetaminophen merupakan obat antipiretik dan analgesik yang umum digunakan untuk meredakan sakit kepala, mengurangi rasa nyeri dan demam dikalangan masyarakat. Namun, acetaminophen merupakan salah satu obat yang tergolong memiliki kelarutan rendah dalam air dengan kelarutan 14 mg/mL pada suhu 25°C, sehingga perlu adanya peningkatan kelarutan untuk mendapatkan efek terapi yang cepat (Goodarzi dkk., 2016).

Peningkatan dosis pada obat merupakan solusi alternatif yang kurang baik untuk digunakan, maka dari itu para peneliti telah mengembangkan modifikasi sifat fisika, kimia, dan modifikasi lainnya untuk meningkatkan laju disolusi. Teknik tersebut antara lain: pembentukan kompleks, penambahan surfaktan, penambahan kosolven, pembentukan *prodrug* dan manipulasi keadaan padat (Savjani dkk., 2012b). Diantara semua teknik peningkatan kelarutan tersebut, teknik pembentukan kompleks inklusi merupakan teknik yang paling tepat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi, kelarutan dalam air, dan bioavailabilitas obat yang rendah dalam air (Challa dkk., 2005). Kompleks inklusi adalah teknologi partikel dengan menggunakan mekanisme penjebakan senyawa obat pada bagian non polar (*guest*) ke dalam rongga (*host*). Bagian non polar pada molekul *guest* akan berinteraksi dengan bagian non polar dari *host*. Molekul inang (*host*) yang paling umum digunakan adalah siklodekstrin (Cheirsilp dan Rakmai, 2017). Terdapat beberapa metode pembentukan kompleks inklusi antara lain: *co-precipitation, kneading method, spray drying, colloid grinding, supercritical fluid.*

Teknik *co-precipitation* merupakan teknik yang paling sederhana, mudah dilakukan, efisien dan cocok untuk senyawa yang tidak mudah larut dalam air (Jiaojiao dkk., 2022).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang diperoleh dari degradasi enzimatis salah satu polisakarida yaitu pati dengan permukaan luar hidrofilik dan rongga sentral agak hidrofobik. Molekul siklodekstrin terdiri dari enam hingga delapan unit  $\alpha$ -D-glukopiranososa masing-masing dilambangkan dengan  $\alpha$ -,  $\beta$ - dan  $\gamma$ - siklodekstrin, yang berbeda pada ukuran cincin dan kelarutannya. Siklodekstrin memiliki keistimewaan yang terletak pada struktur cincinnya dan mempunyai kemampuan untuk melindungi *guest molecule* ke dalam kaviti siklodekstrin. Hal tersebutlah yang mengakibatkan siklodekstrin sering digunakan untuk memodifikasi sifat fisika kimia molekul seperti kelarutan, bioavailabilitas dan stabilitas yang banyak digunakan pada bidang farmasi, kosmetik dan industri makanan (Crini, 2014).

Salah satu siklodekstrin yang banyak digunakan pada bidang farmasi yaitu,  $\beta$ -siklodekstrin ( $\beta$ -CD) karena mudah didapatkan, harga relatif murah serta memiliki ukuran rongga yang lebar sehingga cocok untuk berbagai molekul tamu (*guest*) (Sinha dkk., 2005). Molekul *guest* yang masuk ke dalam rongga *host* harus mempunyai ukuran molekul yang lebih kecil dari diameter rongga *host*. Mekanisme dari pembentukan kompleks inklusi secara umum yaitu pertama dengan perpindahan air dari rongga siklodekstrin. Ikatan hidrogen menjadi meningkat akibat keluarnya air menuju bagian luar siklodekstrin. Molekul *guest* masuk ke dalam rongga siklodekstrin, terjadilah interaksi hidrofobik antara rongga dalam siklodekstrin dengan molekul *guest* (Vikas dkk., 2018).

Sebelumnya penelitian mengenai kompleks inklusi telah dilakukan oleh Charumanee (2004), mengenai pembentukan kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan menggunakan metode pengeringan beku, *grinding* dan *sealed heating* dengan rasio molar 1:1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kompleks inklusi amorf acetaminophen dengan  $\beta$ -siklodekstrin berhasil diperoleh dengan metode pengeringan beku dan *grinding*. Kompleks inklusi amorf ini menunjukkan peningkatan terhadap laju disolusi pada

obat. Namun, sifat yang ditingkatkan tidak dapat bertahan lama karena ketidakstabilan pada keadaan amorf.

Penelitian lainnya mengenai kompleks inklusi telah dilakukan oleh El-Kemary, dkk. (2011) mengenai pembuatan kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD beserta turunannya, yang dilakukan dengan menggunakan metode *co-precipitation* dengan rasio molar 1:1. Hasil percobaan menunjukkan bahwa molekul paracetamol mampu membentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -CD, 2-hidroksipropil- $\beta$ -CD (HP- $\beta$ -CD) and 2,6-dimetil- $\beta$ -CD (Me- $\beta$ -CD). Kompleks inklusi yang dihasilkan menunjukkan nilai konstanta asosiasi yang diperoleh yaitu  $1,48 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ,  $1,89 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$  dan  $2,10 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$  untuk kompleks paracetamol dengan  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD dan Me- $\beta$ -CD, maka nilai konstanta kesetimbangan kompleks inklusi meningkat dengan urutan Me- $\beta$ -CD > HP- $\beta$ -CD >  $\beta$ -CD.

Namun, kelarutan dari  $\beta$ -CD dalam air masih relatif rendah yaitu 18,5 mg/mL pada suhu 25°C dibandingkan dengan siklodekstrin lainnya (Szejtli, 1998). Kelarutan yang rendah ini disebabkan oleh adanya ikatan hidrogen intramolekul antara gugus-gugus hidroksil yang mampu mencegah terjadinya formasi ikatan hidrogen dengan molekul air yang berada di sekelilingnya, sehingga kelarutan menjadi rendah dalam air (Bestari, 2014). Modifikasi siklodekstrin dapat menjadi solusi untuk meningkatkan sifat fisiko-kimia serta kapasitas inklusi dari siklodekstrin, dengan pembentukan garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida yang memiliki kelarutan lebih tinggi.

Menurut Muderawan, dkk. (2005a) garam-garam amonium  $\beta$ -CD klorida yang mudah larut dalam air, mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida ( $\beta$ -CD-NH<sub>3</sub>Cl) dan mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida ( $\beta$ -CD-NH<sub>2</sub>PrCl), dapat disintesis dari  $\beta$ -CD melalui mono-6-(p-toluenasulfonil)- $\beta$ -siklodekstrin (CD-OTs). Bertitik tolak dari permasalahan dan latar belakang di atas, maka penelitian ini akan melakukan preparasi dengan metode *co-precipitation* dan karakterisasi kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -CD klorida, dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -CD klorida yang dapat digunakan untuk meningkatkan sifat fisikokimia dari acetaminophen.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dijelaskan sebelumnya, perumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah *co-precipitation* dapat digunakan untuk preparasi kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida?
2. Berapakah nilai konstanta asosiasi kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida?
3. Bagaimana karakteristik dari kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan pada rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui metode *co-precipitation* dapat digunakan dalam preparasi kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida.
2. Menentukan nilai konstanta asosiasi kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida.
3. Mengetahui karakteristik kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat berupa:

1. Manfaat teoritis. Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pada perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kimia, khususnya terkait dengan metode preparasi, nilai konstanta asosiasi dan karakteristik dari kompleks inklusi acetaminophen dengan  $\beta$ -CD, garam

mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida sehingga mampu dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya.

2. Manfaat praktis. Penelitian ini diharapkan mampu sebagai sumber data bagi tenaga kesehatan untuk meningkatkan kelarutan pada obat acetaminophen melalui kompleks inklusi dengan  $\beta$ -CD, garam mono-6-amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida dan garam mono-6-propil amonium  $\beta$ -siklodekstrin klorida.

