

Bab I

Pendahuluan

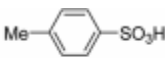
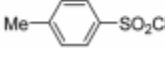
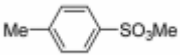
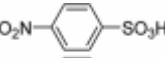

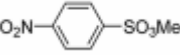
1.1 Latar Belakang

Sulfonate ester telah dikenal sebagai *Potential Genotoksik Impurities* (PGI) dalam farmasi (Kasper & Müller, 2015). Senyawa ini terdapat di dalam *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs) telah meningkat secara signifikan selama beberapa dekade terakhir dan banyaknya obat baru yang sedang dikembangkan. Peningkatan penggunaan asam kuat semacam ini kadang-kadang dianggap berasal dari penurunan kelarutan kandidat obat baru dalam air. Secara umum, API yang mempunyai titik leleh rendah sering kali digunakan deformasi plastis selama pemrosesan skunder yang dapat menyebabkan penggumpalan dan agregasi, sehingga mempengaruhi kinerja aliran dan kompresibilitas. Garam sulfonate biasanya menghasilkan API versi titik leleh yang lebih tinggi dibandingkan dengan garam API lainnya yang selain keunggulan pemrosesan dapat meningkatkan stabilitas (Cheeseman et al., 1999).

Garam sulfonat adalah garam yang banyak menawarkan modifikasi yang berguna dari sifat fisiko kimia bahan aktif farmasi yang mengandung gugus dasar sehingga penggunaannya pada saat tertentu dapat menawarkan keuntungan yang sangat signifikan dibandingkan bahan dasar lainnya (David P. Elder & Snodin, 2009). Asam sulfonat dapat bereaksi dengan alkohol dengan berat molekul rendah seperti metanol, etanol, atau isopropanol untuk membentuk sulfonate ester yang sesuai. Sulfonate ester adalah produk yang dihasilkan berasal dari reaksi tak terduga antara asam sulfonat yang digunakan sebagai bahan dasar pembentukan garam dan agen alkohol dalam rantai pendek yang digunakan dalam proses sintetik yang sama. Sulfonat ester ini memiliki potensi yang dapat menyebabkan genotoksistas, dan oleh karena itu potensi keberadaannya menimbulkan kekhawatiran, alkohol semacam itu biasanya digunakan sebagai pelarut selama pembentukan garam dan dalam langkah awal sintesis obat. Karena keserbagunaan sintetisnya, turunan sulfonat adalah reagen yang umum dan

berguna dalam industri farmasi, terutama dalam reaksi yang memerlukan inisiasi ion karbonium. Contoh senyawa tersebut adalah mesilat (methanesulfonat), triflat (trifluoromethanesulfonat), tosilat (p-toluenesulfonat), nosilat (4nitrobenzenesulfonat), dan besilat (benzenesulfonate). Ketika salah satu prekursor GTI yang tercantum dalam tabel dibawah digunakan dalam sintesis API, ada kemungkinan pembentukan ester genotoksik. Hal ini dikarenakan terjadinya penyebab dan menimbulkan dampak

Table 1. 1 Kotoran Sulfonate Ester Secara Umum dan Prekusornya.

GTI - Precusor	Genotoxic Sulfonic Ester	Penamaan
Me-SO ₃ H	Me-SO ₃ Me	Mesylate (Ms)
Me-SO ₂ Cl		
F3C-SO ₃ H	F3C-SO ₃ Me	Triflate (Tf)
F3C-SO ₂ Cl		
 		Tosylate (Ts)
 		Nosylate (Ns)

buruk bagi manusia yaitu terjadinya karsinogenisitas dan mutagenisitas aktual atau mungkin dari penyebab potensi pengotor genotoksik (Li et al., 2020). Ambang batas yang harus diperhatikan terhadap toksikologi (*Threshold of Toxicological Concern*) yang biasa disebut (TTC) adalah 15µ g / hari yang disarankan oleh *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use* (ICH) untuk individu pengotor genotoksik selama durasi pengobatan jangka panjang (> 10 Tahun). Selain itu, cara yang dilakukan untuk mengendalikan PGI berdasarkan dengan pemahaman produk dan proses serta menggunakan prinsip-prinsip manajemen resiko yang mengharuskan industri farmasi untuk menerapkan kontrol proses serta mengembangkan metode yang memungkinkan memantau nasib PGI selama sintesis kimia (Benigni et al., 2013).

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, terdapat beberapa masalah sebagai berikut:

1. Kurangnya informasi mengenai sulfonate ester pada produk farmasi.
2. Kurangnya informasi tentang ambang batas keamanan sulfonate ester pada produk farmasi.

1.3 Batasan Masalah

Artikel ini memiliki batasan-batasan masalah sebagai berikut:

1. Kandungan sulfonate ester yang terdapat pada bahan aktif farmasi dapat diterima dengan jumlah yang telah ditentukan.
2. Pengidentifikasian pengotor *genotoxic* pada produk farmasi salah satunya adalah pada obat.

1.4 Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas, terdapat beberapa masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana sulfonate ester dapat terbentuk pada produk farmasi ?
2. Faktor-faktor apakah yang dapat menyebabkan terbentuknya sulfonate ester?
3. Berapakah jumlah sulfonate ester yang dapat diterima oleh tubuh ?

1.5 Tujuan Praktik Kerja Lapangan

Artikel ini dibuat dengan tujuan:

1. Mengetahui dan mempelajari terbentuknya serta faktor-faktor yang menyebabkan terbentuknya sulfonate ester pada produk farmasi.
2. Mengetahui dan mempelajari ambang batas keamanan yang disebabkan oleh sulfonate ester.

1.6 Manfaat Praktik Kerja Lapangan

Artikel ini memiliki manfaat sebagai berikut:

1. Bagi Penulis:
 - a. Menambah wawasan ilmu pengetahuan, pengalaman, serta pemahaman dari sumber penelitian yang didapatkan.
 - b. Mengasah dan mempraktekkan kemampuan yang telah diperoleh selama perkuliahan.
2. Bagi Ilmu Pengetahuan:
 - a. Mengetahui sifat dan jenis sulfonate ester pada produk farmasi dengan tingkat toksisitas yang berbeda-beda.
 - b. Hasil *review* dapat memberikan informasi pH, suhu dan waktu yang optimal tentang sulfonate ester
3. Bagi Masyarakat:
 - a. Menambah wawasan ilmu pengetahuan tentang sulfonate ester dan keamanannya.
 - b. Menambah wawasan ilmu pengetahuan tentang sulfonate ester.

1.7 Waktu PKL

Table 1. 2 Table Pelaksanaan Praktek Kerja Lapangan

No.	Kegiatan	Tahun					
		2020					2021
		Juli	Agustus	Oktober	November	Desember	Januari
1	Penentuan Topik	■					
2	Pengerjaan	■	■				
3	Penyusunan Laporan			■	■	■	
4	Revisi Laporan				■	■	■
5	Ujian PKL					■	■