

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia terkenal dengan beragamnya tanaman obat dan telah menjadi budaya Indonesia untuk memanfaatkan tanaman obat untuk berbagai tujuan terapi. Tanaman budidaya yang mudah ditemukan di Indonesia yaitu kencur (*Kaempferia galanga* Linn.). Pemanfaatan rimpang pada kencur terus berkembang dapat digunakan untuk mengobati batuk, radang lambung, bengkak, muntah-muntah, sakit kepala, dan nyeri. Dalam rimpang kencur terdapat senyawa etil *p*-metoksisinamat (EPMS) diisolasi dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn.) dan dihidrolisis dengan kalium hidroksida menghasilkan asam *para*-metoksisinamat (APMS) (Ekowati *et al.*, 2012).

APMS memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, hepatoprotektif, antidiabetes, antihiperqlikemi, dan analgesik (Ekowati dan Diah., 2013; Sharma, 2011; Adisakwattana *et al.*, 2005). APMS merupakan senyawa golongan ester yang memiliki cara kerja seperti NSAID (*NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs*). APMS sebagai analgesik dan antiinflamasi bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Penghambatan pada enzim siklooksigenase akan menghambat sintesis prostaglandin yang merupakan mediator terjadinya inflamasi (Ekowati dan Diah, 2013).

APMS memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,712 mg/mL pada suhu 25°C (hmdb, 2019). Menurut Farmakope Indonesia edisi V, kelarutan APMS termasuk sangat sukar larut air (Depkes RI, 2014). Kelarutan merupakan salah satu parameter fisika kimia penting yang berpengaruh terhadap absorpsi obat di sistem pencernaan pada pemakaian per oral (Volgyi, 2010). Sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan APMS.

Beberapa metode dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, antara lain dengan modifikasi kimia (pembentukan *prodrug* dan pembentukan garam), alternatif komposisi pelarut (penyesuaian pH, kosolven, peningkatan pembasahan), sistem pembawa (siklodekstrin, pembentukan *micelle*, emulsi,

mikroemulsi, liposom, polimer amphiphilik) dan modifikasi fisik (nanokristal, dispersi padat, kokristal) (Tiwari *et al.*, 2009). Konsep kokristal berkembang di bidang farmasi sebagai pendekatan baru untuk memperbaiki karakter fisikokimia bahan aktif farmasi (BAF) tanpa mengubah struktur kristal dan aktivitas farmakologi. Pembentukan kokristal memiliki kelebihan dibandingkan metode lain yang sebelumnya telah dikembangkan seperti garam, maupun modifikasi fasa amorf, solvat, dan polimorf (Setyawan *et al.*, 2017). Pembentukan kokristal memberikan potensi yang baik pada peningkatan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, stabilitas fisik, stabilitas kimia, kompresibilitas, dan higroskopisitas suatu BAF (Alatas *et al.*, 2013). Kokristalisasi dapat meningkatkan kelarutan karena kokristal yang terbentuk akan menurunkan kisi kristal dan meningkatkan afinitas terhadap solven (Thakuria *et al.*, 2013). Selain itu pembentukan kokristal lebih ekonomis dan tidak toksik (Stoler dan Warner, 2015).

Kokristal merupakan fasa kristalin yang terdiri dari dua atau lebih molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen dalam rasio stoikiometri tertentu (Thakuria *et al.*, 2013). Kokristal dibentuk dengan menggabungkan suatu molekul obat dengan molekul koformer yang berikatan secara hidrogen dalam kisi kristal (Mukherjee *et al.*, 2011). Metode preparasi kokristal yang banyak digunakan dapat diklasifikasikan menjadi (1) metode yang menggunakan pelarut (penguapan pelarut, kristalisasi larutan dengan pendinginan, lumpuran, dan penambahan anti pelarut); dan (2) metode padatan (penggilingan, penggilingan dibantu pelarut, sonikasi) (Karanggianni *et al.*, 2018).

Metode preparasi kokristal yang umum digunakan yaitu penguapan pelarut dan penggilingan. Metode penguapan pelarut yang biasa disebut dengan penguapan pelarut secara perlahan melibatkan dua atau lebih molekul dengan perbandingan stokiometri tertentu. Metode ini dapat memfasilitasi terbentuknya ikatan hidrogen antara dua molekul, dan menghasilkan lebih banyak kokristal dan relatif menghasilkan ukuran kokristal yang lebih homogen dibandingkan dengan metode yang lain, selain itu metode ini dapat dilakukan pada suhu ruangan (Setyawan, *et al.*, 2017).

Koformer yang dipilih dapat berupa BAF lain untuk meningkatkan efektivitas kerja masing-masing BAF, memperbaiki karakter fisikokimia maupun mengatasi efek samping dari salah satu BAF (Alamansa *et al.*, 2017). Pemilihan koformer umumnya didasarkan pada pendekatan sinton. Pendekatan dilakukan pada gugus-gugus tertentu yang dapat membentuk ikatan supramolekuler yang dibentuk oleh gugus fungsi spesifik dan membentuk 'supramolekul' di dalam struktur kokristal. Terdapat dua macam

interaksi sinton yaitu homosinton dan heterosinton. Homosinton merupakan interaksi yang terjadi antara dua gugus fungsional yang sama jenisnya, sedangkan heterosinton merupakan interaksi yang dibentuk oleh dua gugus fungsional yang berbeda (Qiao *et al.*, 2011). Selain itu dalam pembentukan kokristal juga dapat memperhatikan energi minimal yang dihasilkan, semakin kecil energi yang dihasilkan maka semakin besar kemungkinan terbentuknya kokristal. Interaksi antara BAF dan koformer akan membentuk kisi kristal dengan energi yang lebih rendah dibanding kisi kristal sebelumnya, adanya gugus-gugus fungsi yang dapat berinteraksi dengan molekul air pada koformer berperan dalam meningkatkan afinitas BAF dengan air yang dapat meningkatkan kelarutan BAF tersebut (Thakuria *et al.*, 2013).

Koformer yang digunakan pada penelitian ini adalah kafein. Kafein merupakan suatu senyawa yang termasuk dalam golongan heterosiklik aromatik. Yang memiliki gugus karbonil yang berpotensi berikatan hidrogen dengan karboksilat yang terdapat pada APMS. Pada penelitian Latif (2018) pembentukan kokristal parasetamol dan kafein dengan metode penguapan pelarut dengan perbandingan 1:1 menunjukkan peningkatan pada kelarutan dan disolusinya. Setelah dilakukan prediksi dengan menggunakan aplikasi *HyperChem* terhadap kemungkinan ikatan yang dapat terjadi antara APMS dengan kafein, diperoleh kemungkinan akan terbentuknya ikatan hidrogen antara OH karboksilat dari APMS dengan O yang dimiliki oleh kafein. Interaksi yang terjadi merupakan interaksi heterosinton dimana interaksi ini merupakan formasi terkuat dalam pembentukan kokristal (Gozali *et al.*, 2012). Selain itu, energi yang diperlukan dalam membentuk ikatan tersebut tergolong rendah yaitu $-4955,7677$ kcal/mol (*HyperChem*), hal ini berarti bahwa ikatan hidrogen antara APMS dengan kafein dapat terbentuk dengan mudah karena tidak memerlukan energi terlalu besar.

Berdasarkan latar belakang tersebut dilakukan penelitian pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein dengan perbandingan koformer 1:1 melalui metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS. Untuk menentukan terbentuknya kokristal maka diperlukan uji karakterisasi. Uji karakterisasi yang banyak dilakukan pada penelitian sebelumnya yaitu uji termal menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar X Serbuk (DSXS), dan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi kristal. Dari hasil uji karakterisasi tersebut dilakukan studi literatur untuk memprediksi pengaruh pembentukan kokristal terhadap kelarutan dan laju disolusinya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang telah dijabarkan pada latar belakang maka diangkat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap peningkatan kelarutan APMS?
2. Bagaimanakah prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap peningkatan laju disolusi APMS?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi APMS melalui prediksi studi literatur.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi untuk pengembangan sediaan APMS dengan menerapkan sistem kokristal menggunakan koformer kafein guna meningkatkan kelarutan dan laju disolusi APMS sehingga berpengaruh dalam peningkatan bioavailabilitas APMS dalam tubuh.