

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kencur (*Kaempferia galanga* L.) diketahui secara empiris memiliki efek antiinflamasi. Kencur memiliki kandungan utama yaitu etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yakni sebesar 31,77% yang di dalam tubuh akan mengalami hidrolisis menjadi senyawa aktif biologis asam *p*-metoksisinamat (APMS), senyawa ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase, sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin akan terganggu (Sadono H. D, 2000).

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik hingga mencapai respon farmakologis. Kelarutan obat dalam air yang rendah akan mempengaruhi pelepasan, pengangkutan, dan laju absorpsi di saluran cerna (Savjani *et al.*, 2012; Horter dan Dressman, 2001). Salah satu obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air adalah Asam *p*-metoksisinamat (APMS) yaitu 0,71 mg/mL pada suhu 25°C yang berarti APMS sangat sukar larut dalam air (HMDB, 2017). Kelarutan yang buruk tersebut dapat menyebabkan bioavailabilitas senyawa ini dalam tubuh rendah sehingga efek yang ditimbulkan menjadi tidak optimal. Beberapa metode yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan suatu Bahan Aktif Farmasi (BAF) adalah dengan modifikasi sifat kimia dan struktur dari bahan aktif seperti membentuk garam dan kokristal (Schultheiss dan Newman, 2009).

Berdasarkan dari beberapa cara tersebut, pembentukan kokristal memberikan potensi yang baik terhadap 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). Keuntungan lain pembentukan kokristal yaitu lebih ekonomis dan tidak toksik (Stoler dan Warner, 2015).

Kokristal merupakan material kristal homogen yang secara struktural mengandung dua atau lebih komponen padat pada suhu kamar yang disatukan oleh gaya non kovalen seperti ikatan hidrogen dan ikatan *van der waals* dalam jumlah stoikiometri tertentu (Alatas *et al.*, 2013). Kokristal terdiri dari satu BAF dengan molekul nonaktif yang disebut koformer (Almansa *et al.*, 2017). Pembentukan ikatan kimia antar molekul BAF dan koformer dapat mengubah sifat fisikokimia BAF tanpa mengubah aktivitas farmakologisnya (Alatas *et al.*, 2013). Studi mengenai rekayasa kristal umumnya melibatkan fenomena pengenalan molekul atau sinton supramolekuler (Shan dan Zawotroko, 2008; Shan dan Zaworotko, 2010). Sinton supramolekuler diartikan sebagai unit-unit struktur di dalam supermolekul yang dibentuk melalui interaksi intermolekuler. 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). Di dalam desain kokristal, formasi supramolekuler heterosinton merupakan formasi paling kuat dalam pembentukan kokristal (Gozali *et al.*, 2012).

Teknik pembentukan kokristal pada BAF telah banyak diteliti, salah satunya kokristal antara parasetamol dengan koformer kafein dengan metode penguapan pelarut terbukti menghasilkan laju disolusi lebih baik daripada pembuatan kokristal dengan metode *solvent drop grinding* (Latif *et al.*, 2018). Kafein telah berhasil berfungsi sebagai koformer pada pembentukan kokristal Parasetamol-kafein, serta merupakan senyawa yang

dikenal aman. Senyawa ini memiliki gugus fungsional (gugus karboksilat, keto-amida dan nitrogen dasar) yang menjadikannya sebagai kandidat yang baik untuk membentuk ikatan hidrogen antar molekul dalam pembentukan kokristal. (Latif *et al.*, 2018).

Pada penelitian sebelumnya, senyawa turunan asam sinamat seperti APMS telah dilakukan beberapa pengembangan formulasi menggunakan metode kokristal, hasilnya sejumlah turunan asam sinamat, *transinamic acid*, *4-methylcinnamic acid*, *4-methoxycinnamic acid* (APMS), dan *3,4-methoxy cinnamic acid*, dengan *cocrystallizers*, *dipyridyl*, *iso-nicotinamide*, dan *nicotinamide* berhasil dimodifikasi kristal oleh dua metode yang berbeda yaitu rekristalisasi dan *solvent drop grinding* (Lorenzo *et al.*, 2015). Untuk pembentukan kokristal dari APMS pada penelitian ini dipilih kafein sebagai koformer. Karena 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 karbonil 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. Hal ini berarti bahwa ikatan hidrogen antara APMS dengan kafein dapat terbentuk secara spontan. Hal inilah yang mendasari percobaan ini bahwa kafein memiliki potensi untuk membentuk kokristal dengan bahan aktif APMS melalui ikatan hidrogen. Selain itu, pembentukan kokristal suatu BAF dengan koformer kafein telah dilakukan oleh Latif *et al.*, (2018), terbukti berhasil membentuk kokristal dengan beberapa metode.

Metode terpilih dalam pembuatan kokristal APMS-Kafein pada penelitian ini yaitu dengan metode penguapan pelarut seperti yang telah dilakukan oleh Latif *et al.*, (2018), dengan koformer berupa kafein. Hasil yang diperoleh dari pembentukan kokristal tersebut yaitu dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas BAF secara signifikan. Metode penguapan pelarut dilakukan dengan melarutkan dua komponen yang ekuivalen terdiri dari zat aktif obat dan koformer dalam satu pelarut atau campuran pelarut. Keadaan lewat jenuh diperoleh dengan cara menguapkan larutan tersebut sampai pelarut tak tersisa. Kokristal merupakan residu dari hasil penguapan tersebut (Qiao *et al.*, 2011). Keuntungan metode ini adalah dapat dilakukan pada suhu kamar. Proses penguapan yang dilakukan secara perlahan akan menghasilkan jumlah produk kokristal yang lebih banyak (Fucke *et al.*, 2012). Terbentuknya kokristal dapat dibuktikan dengan melakukan karakterisasi menggunakan spektroskopi inframerah (IR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), difraksi sinar X serbuk (DSXS) dan *scanning electron microscope* (SEM) (Setyawan *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian ini akan dilakukan pembentukan kokristal APMS dengan Kafein pada perbandingan 1:1 yang dibuat dengan melalui metode penguapan pelarut. Kokristal kemudian dikarakterisasi menggunakan spektroskopi inframerah (IR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar X Serbuk (DSXS) dan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi dan karakteristik dari produk kokristalisasi. Analisis dilakukan dengan membandingkan hasil karakterisasi dari produk kokristalisasi dengan campuran fisik APMS-Kafein (AK), APMS (A), dan Kafein (K).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kokristal APMS-kafein yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan perbandingan molar 1:1 dapat terbentuk?
2. Bagaimana karakteristik fisikokimia (sifat termal, kisi kristal, karakter ikatan, dan morfologi permukaan) kokristal APMS-kafein yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan perbandingan molar 1:1 dikarakterisasi menggunakan IR, DSC, DSXS dan SEM?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan terbentuknya kokristal APMS-kafein yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan perbandingan molar 1:1.
2. Menentukan karakteristik fisikokimia (sifat termal, kisi kristal, karakter ikatan, dan morfologi permukaan) kokristal APMS-kafein yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan perbandingan molar 1:1.

1.4 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk pengembangan formulasi obat khususnya bahan aktif APMS untuk meningkatkan efektivitas proses produksi dalam rangka memperbaiki sifat kelarutan APMS dengan pembentukan kokristal menggunakan koformer kafein dengan metode penguapan pelarut.