

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kencur (*Kaemferia galanga L.*) merupakan salah satu jenis tumbuhan yang mudah ditemukan di Indonesia. Kandungan utama kencur adalah etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yang di dalam tubuh mengalami hidrolisis menjadi bahan aktif farmasi asam *p*-metoksisinamat (APMS) (Sadono dan Hasmono, 2000). APMS memiliki aktivitas klinik sebagai antiinflamasi, hepatoprotektif, antidiabetes, antihiperglikemi, dan analgesik (Adisakwattana *et al.*, 2005; Sharma, 2011; Ekowati dan Diyah, 2013). APMS memiliki sifat sangat sukar larut air dengan nilai kelarutan sebesar 0,712 mg/mL pada suhu 25°C (Wishart, 2018).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting karena mempengaruhi pelepasan, pengangkutan, dan laju penyerapan obat di saluran cerna (Zaini, 2011). BAF dengan kelarutan yang rendah dalam air akan memiliki bioavailabilitas yang rendah dalam tubuh (Smith *et al.*, 2011). Kelarutan APMS yang rendah dalam air menyebabkan bioavailabilitasnya rendah dalam tubuh. Maka dari itu, diperlukan suatu upaya untuk memperbaiki bioavailabilitas dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi APMS. Peningkatan kelarutan dapat dilakukan melalui beberapa metode, antara lain dengan modifikasi kimia (pembentukan garam), alternatif komposisi pelarut (penyesuaian pH, kosolven, peningkatan pembasahan), sistem pembawa (siklodekstrin, pembentukan *micelle*, emulsi, mikroemulsi, liposom, polimer amfifilik) dan modifikasi fisik (nanokristal, dispersi padat, kokristal) (Tiwari *et al.*, 2009). Salah satu metode sederhana yang dikembangkan di industri farmasi guna

meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi (BAF) tanpa mengubah aktivitas farmakologi BAF adalah metode pembentukan kokristal (Setyawan *et al.*, 2017). Kokristal merupakan fasa kristalin, yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat bahan aktif dan koformer yang saling terikat dalam kisi kristal karena adanya interaksi nonkovalen pada rasio stoikiometri tertentu (Thakuria *et al.*, 2013; Bavishi dan Borkhataria, 2016). Mekanisme kokristal dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi yaitu dengan menurunkan energi kisi kristal dan meningkatkan afinitas kisi kristal terhadap pelarut (Blagden *et al.*, 2007; Thakuria *et al.*, 2013). Pembentukan kokristal memerlukan koformer yang merupakan bahan tambahan atau BAF lain yang dapat meningkatkan efektivitas kerja masing-masing komponen penyusun kokristal, memperbaiki karakter fisikokimia serta mengatasi efek samping penggunaan dari salah satu BAF (Alamansa *et al.*, 2017). Suatu bahan tambahan dapat digunakan sebagai koformer dengan syarat memiliki tergolong sebagai bahan tambahan obat atau *generally recognized as safe* (GRAS) (Blagden *et al.*, 2007). Pemilihan koformer dalam pembentukan kokristal dapat dilakukan melalui pendekatan sinton supramolekuler dan pendekatan komputasi. Pendekatan sinton supramolekuler digunakan untuk mengetahui memprediksi interaksi koformer-BAF dalam membentuk ikatan hidrogen, sedangkan pendekatan komputasi digunakan untuk memprediksi energi minimal yang diperlukan dalam pembentukan kokristal (Thakuria *et al.*, 2013). Semakin kecil energi minimal maka kokristal akan semakin mudah terbentuk (Siswandi *et al.*, 2015). Pemilihan koformer juga mempertimbangkan selisih nilai pKa BAF dan koformer. Selisih pKa antara BAF dan koformer yang terlalu besar (lebih dari tiga), memungkinkan terjadinya pembentukan garam (Kumar dan Nanda, 2017). Koformer yang digunakan pada penelitian ini adalah asam suksinat. Asam suksinat merupakan senyawa inert, mudah larut dalam air, dan tidak toksik (Limwikrant *et al.*, 2012). Asam suksinat

memiliki gugus dikarboksilat yang dapat berperan sebagai akseptor elektron dan atau pendonor elektron yang baik terutama pada reaksi supramolekular dalam pembentukan kokristal (Lin et al., 2014; Fuliş et al., 2015). Penelitian terkait penggunaan asam suksinat sebagai koformer telah dilakukan terhadap pembentukan kokristal loratadin dengan perbandingan molar 1:1, yang menunjukkan adanya peningkatan kelarutan sebesar 10,24 kali dan laju disolusi sebesar 1,14 kali senyawa loratadin (Pratiwi, 2018). Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode, diantaranya penguapan pelarut (*solvent evaporation*), penggilingan (*grinding*), teknologi cairan super kritis (*supercritical fluid*), lumpuran (*slurry*), dan *hot melt extrusion* (Rodriguez-Hornedo et al., 2006; Setyawan et al., 2014; Permatasari et al., 2015;). Metode pembentukan kokristal yang dipilih pada penelitian ini adalah metode penguapan pelarut. Metode penguapan pelarut dilakukan dengan melarutkan koformer dan bahan aktif pada pelarut tunggal atau pelarut campuran, kemudian diuapkan hingga seluruh pelarutnya menguap. Residu dari hasil penguapan tersebut merupakan kokristal yang terbentuk (Vitthalrao, 2013). Metode penguapan pelarut memfasilitasi terbentuknya ikatan hidrogen antara dua molekul, menghasilkan lebih banyak kokristal dengan ukuran yang homogen dan dapat dilakukan pada suhu ruangan (Setyawan et al., 2017). Terbentuknya ikatan hidrogen selama pembentukan kokristal, dapat meningkatkan kemampuan kokristal untuk berinteraksi dengan molekul air sehingga kelarutan dan laju disolusi BAF akan meningkat (Sathisaran et al., 2018).

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi suatu BAF dapat diketahui melalui pengujian kelarutan dan laju disolusi secara eksperimental di laboratorium. Namun karena adanya pandemi COVID-19, penelitian secara eksperimental di laboratorium harus dihentikan sehingga tidak dilakukan uji kelarutan dan uji disolusi. Penentuan pengaruh pembentukan kokristal

APMS-asam suksinat terhadap kelarutan dan laju disolusi, dilakukan melalui prediksi berdasarkan analisis data karakterisasi kokristal APMS-asam suksinat dan penelusuran literatur.

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian mengenai prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS berdasarkan data karakterisasi termogram DSC?
2. Bagaimana prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS berdasarkan data karakterisasi difraktogram DSXS?
3. Bagaimana prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS berdasarkan data karakterisasi fotomikrograf SEM?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang diangkat, maka penelitian ini ditujukan untuk:

1. Memprediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap

kelarutan dan laju disolusi APMS berdasarkan data karakterisasi fisikokimia termogram DSC.

2. Memprediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS berdasarkan data karakterisasi fisikokimia difraktogram DSXS.
3. Memprediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS berdasarkan data karakterisasi fisikokimia fotomikrograf SEM.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan data dan informasi mengenai prediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat terhadap kelarutan dan laju disolusi, yang diharapkan dapat menjadi masukan bagi pengembangan sediaan APMS.