

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kencur (*Kaempferia galanga* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang sering digunakan oleh masyarakat Indonesia (Subositi *et al.*, 2020). Kandungan utama rimpang kencur adalah etil *p*-metoksisinamat (EPMS) (31,77%) yang di dalam tubuh mengalami hidrolisis menjadi senyawa aktif biologis yaitu asam *p*-metoksisinamat (APMS), senyawa ini memiliki aktivitas antiinflamasi (Sadono dan Hasmono, 2000). APMS memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,71 mg/mL pada suhu 25°C dan pKa sebesar 4,11 (HMDB, 2020). Berdasarkan data kelarutan tersebut, APMS dapat digolongkan sebagai bahan yang sangat sukar larut (Departemen Kesehatan RI, 2020).

Administrasi obat secara oral merupakan rute penghantaran obat yang paling nyaman karena memiliki beberapa keuntungan yaitu kepatuhan pasien tinggi, efektivitas biaya produksi, dan risiko sterilitas rendah (Krishnaiah, 2012). Tantangan utama dalam mendesain bentuk sediaan oral adalah bioavailabilitas obat yang rendah. Bioavailabilitas oral bergantung oleh beberapa faktor meliputi kelarutan dalam air, permeabilitas obat, laju disolusi, dan metabolisme presistemik. Penyebab yang paling sering dari bioavailabilitas obat yang rendah adalah kelarutan dan permeabilitas obat yang rendah. Lebih dari 40% senyawa kimia obat yang dikembangkan oleh industri farmasi bersifat tidak larut air termasuk salah satunya adalah APMS (Savjani *et al.*, 2012). Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik sehingga dapat memberikan respon farmakologis. Absorpsi, distribusi, bioavailabilitas, dan profil farmakokinetik obat yang dikonsumsi secara oral bergantung pada kelarutan dari bahan aktif (Shah *et al.*, 2017). Obat dengan kelarutan yang rendah memiliki laju absorpsi obat yang lambat sehingga menyebabkan konsentrasi obat dalam sirkulasi tidak mencapai target. Permasalahan kelarutan merupakan tantangan utama dalam formulasi obat (Savjani *et al.*, 2012).

Teknik peningkatan kelarutan dapat dikategorikan menjadi modifikasi fisika, modifikasi kimia, dan metode lainnya. Contoh metode peningkatan kelarutan dengan modifikasi fisika adalah dengan mereduksi ukuran partikel obat seperti pembentukan mikronisasi, nanosuspensi, modifikasi habit kristal (polimorf, amorf, dan kokristalisasi),

dan dispersi padat. Contoh metode peningkatan kelarutan dengan modifikasi kimia seperti modifikasi pH, kompleksasi, dan pembentukan garam. Metode lain yang digunakan seperti penambahan surfaktan, kosolvensi, dan hidrotrofi (Savjani *et al.*, 2012). Masing-masing teknik tersebut memiliki keunggulan dan kerugian serta faktor-faktor tertentu (seperti sifat bahan obat, sifat bahan tambahan yang dipilih, metode yang digunakan untuk mengembangkan bentuk sediaan) yang harus diperhatikan saat pemilihan teknik tersebut (Kumar dan Nanda, 2017).

Dari beberapa teknik di atas, kokristal merupakan metode yang potensial untuk meningkatkan kelarutan obat dengan berbagai keunggulan. Kokristal adalah kristal yang homogen secara struktural mengandung dua atau lebih komponen dengan jumlah stoikiometri tertentu, terikat bersama melalui interaksi lemah biasanya ikatan hidrogen (Aekaroy dan Salmon, 2005). Pembentukan kokristal dapat meningkatkan sifat fisikokimia dari bahan aktif antara lain laju disolusi, kelarutan intrinsik, dan higroskopisitas (Douroumis *et al.*, 2017). Bentuk kristalin lebih disukai karena cenderung lebih stabil, reproduibel, dan mudah untuk dimurnikan dibandingkan bentuk padatan lain seperti padatan amorf dan larutan padat (Shan dan Zaworotko, 2008). Keuntungan dari pembentukan kokristal antara lain tidak perlu membentuk atau memutus ikatan kovalen, dapat diaplikasikan pada seluruh tipe molekul bahan aktif (terionisasi atau tidak terionisasi) dan mampu meningkatkan sifat fisikokimia dan farmakokinetik tanpa mempengaruhi farmakologi bahan aktif (Bavishi dan Borkhataria, 2016). Kokristal terdiri dari dua komponen yaitu bahan aktif farmasi dan koformer (Qiao *et al.*, 2011).

Pemilihan koformer yang tepat untuk dapat membentuk kokristal dengan bahan aktif tertentu merupakan tahapan yang penting (Abramov, *et al.*, 2012; Qiao, *et al.*, 2011). Persyaratan untuk koformer antara lain termasuk dalam klasifikasi senyawa *Generally Recognized as Safe* (GRAS) atau bahan yang umumnya aman dan selisih pKa antara bahan aktif dan koformer tidak lebih dari 3 (Thakuria *et al.*, 2013; Qiao *et al.*, 2011). Kunci utama dalam penentuan koformer adalah adanya pembentukan ikatan supramolekular sinton antara gugus fungsi koformer dan Bahan Aktif Farmasi (BAF) (Miroshnyk *et al.*, 2009). Supramolekular sinton dikategorikan menjadi dua yaitu homosinton dan heterosinton (Fukte *et al.*, 2014). Secara umum ikatan heterosinton lebih stabil dibanding homosinton (Qiao *et al.*, 2011). Contoh ikatan supramolekular sinton yang terdapat pada pembentukan kokristal adalah ikatan antara gugus asam karboksilat

dengan nitrogen, asam karboksilat dengan amida dan alkohol dengan piridin (Karagianni *et al.*, 2018).

Salah satu koformer yang umum digunakan dalam pembentukan kokristal adalah asam suksinat. Asam suksinat diklasifikasikan sebagai bahan tambahan GRAS oleh FDA yang dapat membentuk kokristal dengan banyak BAF (Zaini *et al.*, 2020). Asam suksinat telah dipelajari sebagai pembentuk kokristal karena adanya kecenderungan gugus asam karboksilatnya untuk membentuk ikatan hidrogen ganda dengan amida dan amino-pirimidin (Issa *et al.*, 2009). Beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan pembentukan kokristal dengan koformer asam suksinat. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam suksinat dengan perbandingan 1:1 oleh Wicaksono *et al.*, (2019) dan pembentukan kokristal piperin-asam suksinat dengan perbandingan 2:1 oleh Zaini *et al.*, (2020) mengindikasikan terbentuknya fase kristalin baru dan peningkatan kelarutan BAF yang signifikan. Untuk mengidentifikasi koformer komplementer yang dapat membentuk kokristal dengan BAF diperlukan langkah skrining (Malamatari *et al.*, 2017). Cara sederhana yang dapat dilakukan adalah melakukan prediksi ikatan hidrogen antara BAF dan koformer secara komputasi menggunakan aplikasi *Chem3D* (Budiman *et al.*, 2018). Dengan menggunakan *Chem3D* dapat diprediksi ikatan hidrogen yang terbentuk disertai energi total yang menyatakan kestabilan ikatan yang terjadi (Wisudyaningsih *et al.*, 2019). Untuk menentukan perbandingan molar BAF dan koformer yang digunakan, dapat dilakukan skrining dengan membangun diagram fasa (Yamashita *et al.*, 2012). Berdasarkan skrining pembentukan kokristal APMS-asam suksinat yang telah dilakukan menggunakan diagram fasa biner, menunjukkan pada perbandingan APMS-asam suksinat 1:1 berada diantara dua titik eutektik dimana masing-masing komponen melebur menjadi satu komponen dan terjadi interaksi kimia atau pembentukan kokristal (Maharani, 2020).

Kokristal umumnya dapat dibentuk dengan metode penguapan pelarut, penggilingan (*grinding*) dan lumpuran (*slurry*) (Vishweshwar *et al.*, 2006; Blagden *et al.*, 2007). Metode penguapan pelarut merupakan metode konvensional yang paling umum digunakan (Barikah, 2018). Namun, pada metode ini memiliki kelemahan yaitu diperlukannya pelarut dalam jumlah banyak, keterbatasan dalam skalabilitas (Karagianni *et al.*, 2018) dan diperlukan dua komponen dengan kelarutan yang serupa untuk dapat membentuk kokristal (Blagden *et al.*, 2007). Pembentukan kokristal dengan metode lumpuran (*slurry*) yaitu dengan menambahkan sejumlah kecil pelarut ke dalam campuran

fisik BAF dan koformer (Rahman *et al.*, 2017), namun pada metode ini sulit dilakukan *scale-up* (Rodrigues *et al.*, 2018). Pembentukan kokristal dengan penggilingan (*grinding*) tidak membutuhkan pelarut namun seringkali teknik ini tidak mengarah pada pembentukan kokristal atau konversinya tidak sempurna dan dapat terjadi kerusakan kristal akibat terbentuknya beberapa bentuk amorf (Karimi-Jafari *et al.*, 2018; Ahuja *et al.*, 2020).

Radiasi gelombang mikro merupakan metode yang saat ini dikembangkan baik dalam pembuatan kokristal atau sintesis senyawa kimia. Gelombang mikro merupakan gelombang elektromagnetik pada rentang frekuensi 0,3-300 GHz yang membentuk interaksi “pemanasan dielektrik” dengan material polar atau terpolarisasi (Ahuja *et al.*, 2020). Pemanasan dielektrik pada gelombang mikro menggunakan kemampuan cairan dan padatan untuk mengubah radiasi elektromagnetik menjadi panas sebagai pendorong terjadinya reaksi kimia (Ravichandran dan Karthikeyan, 2011). Pemanasan radiasi gelombang mikro diketahui mampu membentuk kokristal lebih cepat, memberikan sumber energi yang lebih efisien dan mudah untuk dilakukan *scale up* (Pagire *et al.*, 2013). Kokristalisasi menggunakan radiasi gelombang mikro dapat membentuk kokristal dengan cara yang lebih ramah lingkungan atau disebut sebagai *Green Chemistry* (Rodrigues *et al.*, 2018) karena dalam reaksinya menggunakan sedikit atau bahkan tanpa katalis dan hasil yang diperoleh lebih besar dibandingkan metode konvensional (Gangrade *et al.*, 2015)

Efektivitas reaksi kimia dengan sumber energi radiasi gelombang mikro bergantung pada kemampuan bahan (pelarut atau pereaksi) untuk mengabsorpsi energi gelombang mikro dan mengubahnya menjadi panas. Kemampuan senyawa tertentu untuk mengubah energi elektromagnetik menjadi panas pada frekuensi dan suhu tertentu ditentukan oleh faktor kehilangan dielektrik ($\tan \delta$), di mana media reaksi dengan nilai $\tan \delta$ tinggi dibutuhkan untuk absorpsi gelombang elektromagnetik yang efisien dan menghasilkan pemanasan yang lebih cepat (Kappe, 2004). Dengan penambahan media reaksi, pemanasan gelombang mikro akan meningkatkan pergerakan molekular, peluang tumbukan molekular dan interaksi antara molekul terlarut dan pelarut (Ahuja *et al.*, 2020). Penambahan media reaksi cair pada pembuatan kokristal dapat mempercepat reaksi kinetik dengan membasahi permukaan komponen padat (Karimi-Jafari *et al.*, 2018). Media reaksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metanol karena metanol memiliki nilai $\tan \delta$ yang diklasifikasikan tinggi yaitu 0,659 (Kappe, 2004). Pembuatan

kokristal kafein-asam maleat 1:1 dengan mediasi metanol telah dilakukan dengan metode radiasi gelombang mikro menunjukkan keberhasilan terbentuknya kokristal ditandai dengan peningkatan kelarutan kafein hingga 10 kali dari kelarutan kafein tunggal pada air (Pagire *et al.*, 2013). Perbedaan konsentrasi media reaksi yang ditambahkan akan berpengaruh terhadap karakteristik fisikokimia dari kokristal, dimana peningkatan konsentrasi media reaksi akan meningkatkan laju pembentukan kokristal dan konversi kokristal yang sempurna. Pada konsentrasi media reaksi yang sangat kecil, pembentukan kokristal tidak efisien dikarenakan laju reaksi yang rendah (Friscic *et al.*, 2009). Belum terdapat penelitian sebelumnya mengenai efek konsentrasi metanol terhadap pembentukan kokristal yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro sehingga, pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan kokristal menggunakan metode radiasi gelombang mikro tanpa dimediasi metanol dan dengan dimediasi metanol dalam berbagai konsentrasi yaitu 5% b/b dan 10% b/b untuk mengetahui pengaruh metanol dan konsentrasinya terhadap karakteristik fisikokimia kokristal yang terbentuk. Mengetahui efek perbedaan konsentrasi media reaksi dalam proses kokristalisasi dapat membantu proses identifikasi awal untuk mengetahui kondisi yang optimal dalam proses kokristalisasi di skala yang lebih besar (Friscic *et al.*, 2009).

Tujuan dari karakterisasi kokristal adalah untuk menyelidiki sifat fisika, kimia dan kristalografi dari kokristal. Umumnya, karakterisasi meliputi analisis konformasi struktur kimia dan kristalografi dari ikatan sinton supramolekular yang terbentuk dan sifat termal kokristal (Qiao *et al.*, 2011). Karakterisasi sifat fisikokimia kokristal dapat dilakukan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar-X Serbuk (DSXS), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) spektrofotometer, dan *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Setyawan *et al.*, 2014).

Berdasarkan penjelasan latar belakang di atas, pada penelitian ini dilakukan pembuatan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 menggunakan metode radiasi gelombang dengan berbagai konsentrasi metanol yaitu 0% b/b, 5% b/b, dan 10% b/b. Selanjutnya dilakukan karakterisasi yaitu meliputi analisis dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar-X Serbuk (DSXS), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) spektrofotometer, dan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Analisis hasil dilakukan dengan membandingkan hasil kokristal APMS-asam suksinat yang terbentuk dengan campuran fisik APMS-asam suksinat, APMS, dan asam suksinat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro dapat terbentuk?
2. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi metanol pada 5% dan 10% b/b terhadap karakteristik fisikokimia kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menghasilkan kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro yang dibuktikan dengan uji karakterisasi menggunakan DSC, DSXS, FTIR, dan SEM
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi metanol pada 5% dan 10% b/b terhadap karakteristik fisikokimia kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro yang dibuktikan dengan uji karakterisasi menggunakan DSC, DSXS, FTIR, dan SEM

1.4 Manfaat

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai pengaruh konsentrasi metanol terhadap karakteristik fisikokimia kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro sehingga dapat menjadi data untuk mengembangkan pembentukan kokristal APMS ataupun sediaan farmasi lain yang lebih efisien dan ramah lingkungan.