

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Indonesia memiliki sekitar 30000 jenis tumbuhan dan masyarakat pada umumnya telah menggunakan sekitar 800—1200 jenis tumbuhan sebagai bahan baku obat (Hidayat, 2006). Bahan baku tumbuhan obat berasal dari berbagai sumber, yang sebagian besar terutama masih bergantung pada hutan alam, meskipun beberapa jenis diantaranya telah dibudidayakan. Hal ini perlu menjadi catatan penting, karena diperkirakan sekitar 80% masyarakat dunia masih menggunakan tumbuhan sebagai sumber obat (Máthé, 2015).

Potensi tumbuhan obat di kawasan hutan Indonesia sangat tinggi karena tingginya tingkat keanekaragaman hayati terutama pada hutan tropis yang belum teridentifikasi. Selain itu, di Indonesia masih terdapat sejumlah hutan primer yang masih terjaga kondisinya yang relatif masih luas. Sebagai ilustrasi, saat ini terdapat sekitar 9600 spesies tumbuhan yang diketahui mempunyai khasiat obat, namun hanya sekitar 200 spesies saja yang dimanfaatkan sebagai bahan baku untuk industri obat tradisional (Nugroho, 2017).

Cara termudah untuk meningkatkan sifat kristal, kelarutan, dan stabilitas suatu senyawa adalah memodifikasinya dalam bentuk garam. Akan tetapi, ternyata pembentukan garam ini menjadi kurang efektif karena aplikasi ini hanya berlaku pada zat-zat aktif tertentu saja. Kokristal merupakan alternatif dari garam ketika zat aktif tidak memiliki sifat fasa solid yang sesuai atau tidak bisa dibentuk menjadi garamnya karena tidak adanya sisi yang dapat diionisasi (*ionizable sites*) (Serajuddin, 2007)

Salah satu teknik yang sedang banyak diperbincangkan oleh para peneliti untuk meningkatkan kelarutan adalah kokristal. Kokristal dapat menjadi alternatif dalam desain bentuk padatan obat karena memiliki potensi dalam merubah sifat fisik dari BAF (Bahan Aktif Farmasi) seperti halnya kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas tanpa mempengaruhi sifat farmakologinya serta dapat diterapkan untuk senyawa – senyawa seperti asam, alkali, netral dan ionic (Aakeröy et al, 2004)

Pembentukan kokristal memberikan potensi yang baik terhadap peningkatan sifat-sifat fisika pada suatu senyawa seperti kelarutan ekuilibrium, laju disolusi, dan stabilitas fasa solid. Kokristal juga dapat memperbaiki sifat penting lain dari zat aktif seperti laju alir, kompresibilitas dan higroskopisitas (Lu and Rohani, 2010). Pembentukan kokristal dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan meningkatkan ketersediaan hayati dengan memperbaiki kelarutan dari bahan aktif farmasi yang digunakan untuk membuat suatu formula obat tanpa mengubah aktivitas farmakologinya (Alatas, et al., 2014). Selain itu, teknik kokristalisasi dapat digunakan pada semua bahan aktif farmasi baik yang bersifat asam, basa maupun molekul yang tidak terionisasi, hal tersebut menjadi salah satu kelebihan dari teknik kokristalisasi (Zaini et al., 2011).

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,

lumpur, dan penambahan anti pelarut); dan (2) metode padatan (penggilingan, penggilingan dibantu pelarut, sonikasi) (Karaggianni 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).

Pengaruh koformer dalam teknik kokristal ini menjadi faktor penentu sehingga diperlukan desain kokristal terlebih dahulu. Koformer merupakan agen dalam pembentukan kokristal yang dilaksanakan dengan cara BAF dicampurkan bersama koformer melalui berbagai metode. Koformer yang digunakan dalam pembentukan kokristal memiliki syarat yaitu tidak boleh beracun, tidak boleh memiliki reaksi yang merugikan, harus bisa diterima secara farmasi, dapat mudah larut dalam air dan hadir di dalam *United State Food and Drug Administration (USFDA)*, *Everything Added to Food in the United State (EAFUS)* serta dalam daftar *Generally Recognized As Safe (GRAS)*<sup>17,18,19</sup> (Triyana, et al, 2021).

Penelitian kimia organik bahan alam belakangan ini telah berkembang dengan pesat. Penelitian ini dominan diarahkan bagi mendapatkan senyawa-senyawa organik yang berkhasiat sebagai obat. Berbagai kajian memahami kaitan struktur molekul dengan aktivitas biologinya terus dilakukan dalam upaya mendapatkan obat baru yang lebih berkhasiat. Ada tiga kegunaan penyelidikan senyawa organik bahan alam dalam bidang perobatan, yaitu: 1. Senyawa yang telah berhasil diisolasi dari

bahan alam (organisme hidup) tersebut dapat langsung digunakan untuk obat tertentu yang berguna. 2. Senyawa yang diperoleh tersebut dapat dijadikan bahan asal untuk sintesis obat yang berguna. 3. Senyawa bahan alam dapat dijadikan model senyawa aktif farmakologi dalam sintesis obat tertentu. (Jasril, 2009)

Kuersetin merupakan salah satu senyawa bahan alam yang baru-baru ini banyak dimanfaatkan sebagai obat. Kuersetin ini termasuk dalam senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid yang banyak ditemukan dalam berbagai macam tumbuhan. Biasanya, kuersetin banyak ditemukan pada apel, teh, bawang putih, biji-bijian, kacang, buah-buahan dan sayuran berwarna hijau. Dalam segi aktivitas farmakologinya, kuersetin memiliki berbagai macam kegunaan sebagai antioksidan, antikarsinogen, antibakteri, dan antivirus. Meskipun demikian, kuersetin memiliki kelemahan dalam segi farmakokinetiknya. Kuersetin sendiri memiliki tingkat kelarutan yang rendah dalam air yang dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas ketika digunakan dalam sediaan obat.

Bahan obat yang berasal dari Senyawa alam lainnya adalah Piperin yang merupakan alkaloid utama yang diperoleh dari lada hitam dan memiliki aktivitas farmakologi yang beragam, yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi, antipiretik, antijamur, antidiare, antidepresan, antitiroid, antimutagen, antitumor, analgetik, hepatoprotektif, antihipertensi dan aktivitas farmakologi lainnya (Azajuddin et al., 2014). Piperin juga menunjukkan aktivitas sebagai bioenhancer yang dapat meningkatkan bioavailabilitas berbagai senyawa di dalam tubuh (Kesarwani and Gupta, 2013; Azajuddin et al., 2014).

Kurkumin, yang disebut juga *diferuloylmethane*, adalah senyawa aktif utama yang terkandung dalam rimpang kunyit. Kurkumin memiliki beberapa efek terapeutik di antaranya adalah antioksidan, anti-inflamasi, antikanker, anti-parkinson

dan anti-alzheimer. Meskipun memiliki potensi yang sangat baik sebagai bahan obat, kurkumin mengalami kendala dalam penggunaan klinis karena kelarutannya dalam air yang buruk. Hal ini mempengaruhi bioavailabilitasnya bila diberikan secara per oral. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin serta bioavailabilitasnya; di antaranya adalah penggunaan sistem nanopartikel, liposom, nanopartikel lipid padat, kompleks inklusi, dan misel polimer. Pendekatan tersebut sebagian besar menggunakan penerapan nanoteknologi dengan penggunaan polimer

Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian Studi Litertur **Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Bahan Obat Yang Berasal Dari Senyawa Alam Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusinya.**

## **1.2 Rumusan Masalah**

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

1. Bagaimana Pengaruh pembentukan ko-kristal bahan obat yang berasal dari senyawa alam yang terdiri Kuersetin, Piperin, Kurkumin dan APMS terhadap peningkatan kelarutan ?.
2. Bagaimana Pengaruh pembentukan ko-kristal bahan obat yang berasal dari senyawa alam yang terdiri Kuersetin, Piperin, Kurkumin dan APMS terhadap peningkatan laju disolusinya ?.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal bahan obat yang berasal dari senyawa alam yang terdiri Kuersetin, Piperin, Kurkumin dan APMS terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi melalui prediksi studi literatur.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

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