

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan dan disolusi merupakan parameter dasar yang berkaitan dengan proses pengaturan laju absorpsi dan bioavailabilitas suatu obat sediaan oral (Khadka *et al.*, 2014). Laju disolusi yang rendah akibat kelarutan yang buruk merupakan faktor yang menyebabkan suatu obat yang diberikan secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah, sehingga efek terapeutik yang dihasilkan kurang optimal (Tambosi *et al.*, 2018). Lebih dari 40% obat yang telah diproduksi dan diedarkan di pasaran oleh industri farmasi masuk dalam kategori obat dengan kelarutan yang buruk atau sukar larut, dan berdasarkan fakta, 80-90% obat yang sedang dikembangkan oleh tim research and development (R&D) pipeline memiliki masalah pada kelarutan bahan obat yang rendah dalam air, kelarutan yang rendah merupakan salah satu faktor pendukung terjadinya kegagalan pada uji klinis (*Clinical Trial*) (Padrela *et al.*, 2018)

Asam p-metoksisinamat (APMS) adalah senyawa turunan dari etil p-metoksisinamat yang berasal dari tanaman kencur (*Kaempferia galanga* Linn.) (Isadiartuti, *et al.*, 2021), dan memiliki efek analgesik dan antiinflamasi dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) sehingga produksi dari prostaglandin menjadi terhambat (Ekowati & Diyah, 2013). Selain itu, APMS juga memiliki efek farmakologi sebagai antidiabetes, antikanker, hepatoprotektif dan neuroprotektif (Płowuszyńska & Gliszczyńska, 2021). Namun, APMS memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu 0,712 mg/mL pada suhu 25°C (Isadiartuti, *et al.*, 2021), sehingga tergolong sebagai bahan aktif yang sukar larut (Depkes RI, 2020). Karena tergolong bahan aktif yang sukar larut, maka diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS.

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi dapat dilakukan melalui beberapa modifikasi, yaitu modifikasi fisik, modifikasi kimia dan modifikasi-modifikasi lain. Modifikasi fisik meliputi: reduksi ukuran partikel seperti mikronisasi dan nanosuspensi, modifikasi bentuk kristal seperti pembentukan polimorf dan kokristal, dispersi obat dalam

pembawa seperti campuran eutektik, dispersi padat, dan teknik kriogenik. Modifikasi kimia meliputi: pembentukan *buffer*, pembentukan kompleks, pembentukan garam, dan struktur misel (Savjani *et al.*, 2012).

Dalam beberapa tahun terakhir, teknik pembentukan kokristal sudah banyak digunakan di bidang farmasi (Biscaia *et al.*, 2021). Kokristalisasi adalah salah satu metode yang dapat diandalkan untuk memodifikasi sifat fisik dari bahan aktif farmasi seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas, higroskopisitas, dan kompresibilitas tanpa mengubah mekanisme kerjanya (Ancheria *et al.*, 2019). Berdasarkan pedoman FDA tahun 2018, Kokristal adalah bahan kristal yang tersusun dari dua atau lebih molekul yang berbeda, yang mana salah satunya adalah BAF (Bahan Aktif Farmasi), pada perbandingan stoikiometri tertentu dalam kisi kristal yang sama melalui ikatan non-ionik atau ikatan non-kovalen. Secara umum, perbandingan stoikiometri antara BAF dan koformer adalah 1:1, 1:2 atau 2:1 (Korotkova & Kratochvil, 2014; Sopyan *et al.*, 2021). Pada Kokristal, terjadi penurunan energi kisi kristal sehingga ikatan antara BAF dan koformer lebih mudah diputus dibandingkan ikatan kovalen antara molekul-molekul BAF (Thakuria *et al.*, 2013). Metode kokristal ini dapat diaplikasikan pada suatu senyawa yang bersifat asam, basa, dan netral (Sanjaymitra & Ganesh, 2018).

Koformer merupakan salah satu faktor penting yang mendukung keberhasilan proses kokristalisasi dan mempengaruhi bentuk kokristal (Buddhadev & Garala, 2021; Sopyan *et al.*, 2021). Koformer dan BAF dihubungkan oleh *shynton* (Sanjaymitra & Ganesh, 2018). Oleh karena itu, salah satu cara penentuan koformer dapat dilakukan dengan melihat interaksi antara BAF dan koformer pada tingkat molekul dengan pendekatan *supramolecular synthon* (Sanjay *et al.*, 2014). Terdapat 2 macam *Supramolecular synthon*, yaitu *homosynthon* dan *heterosynthon*. *Homosynthon* adalah interaksi antara gugus fungsi yang sama pada BAF dan koformer, sedangkan *heterosynthon* adalah interaksi antara gugus fungsi yang berbeda pada BAF dan koformer, sebagian besar kokristal yang terbentuk lebih dipengaruhi oleh *supramolecular heterosynthon* daripada *homosynthon* (Ancheria *et al.*, 2019; Vemuri & Lankalapalli, 2019). Ikatan antara BAF dan koformer dalam kokristal merupakan ikatan non-kovalen antara gugus fungsi yang ada pada BAF dan gugus fungsi pada koformer, ikatan non-kovalen tersebut dapat berupa ikatan hidrogen, gaya Van der waals, dan ikatan π - π

(Buddhadev & Garala, 2021). Gugus fungsi yang secara umum terlibat dalam pembentukan kokristal ada asam karboksilat, amida, dan alkohol yang berinteraksi membentuk ikatan hydrogen, 86% kokristal yang sudah ada di CSD (*Cambridge Structural Database*) dibentuk oleh ikatan hidrogen (Karagianni *et al.*, 2018; Vemuri & Lankalapalli, 2019). Ikatan hidrogen terbentuk apabila gugus fungsi antara BAF dan koformer dapat bertindak sebagai donor dan aseptor proton (Sanjay *et al.*, 2014).

Untuk memprediksi pembentukan kokristal dapat dilakukan melalui ΔpK_a . pK_a mengindikasikan kemampuan suatu asam untuk memberikan proton, ketika $\Delta pK_a = pK_a$ (BAF) – pK_a (koformer) bernilai negatif maka tidak terjadi proses donor proton dan kemungkinan besar kokristal dapat terbentuk. Namun, apabila $\Delta pK_a > 3$ maka kemungkinan besar terbentuk garam (Sathisaran & Dalvi, 2018). Menurut FDA, garam akan terbentuk jika nilai $\Delta pK_a \geq 1$ dan apabila $\Delta pK_a \leq 1$ maka akan terbentuk kokristal, indikasi lain adalah apabila $\Delta pK_a \geq 2,7 - 3$ maka kemungkinan terbentuknya garam lebih tinggi daripada kokristal (Cerreia Vioglio *et al.*, 2017). Pembentukan kokristal APMS-kafein dalam penelitian ini memenuhi kriteria di atas, pK_a dari APMS adalah 3,887 (Chemdraw, 2020), dan pK_a dari Kafein adalah 10,4 (Pubchem, 2021), sehingga diperoleh $\Delta pK_a = - 6,51$.

Koformer dapat berupa bahan tambahan (*excipients*), BAF yang lain, dan bahan pengawet (*Preservative*). Koformer yang digunakan harus bersifat *non-toxic*, dan masuk *Generally Recognize As Safe* (GRAS). Berdasarkan *United State Food and Drug Administration* (USFDA), terdapat 3000 daftar senyawa dalam “Everything added to Food in The United State” (EAFUS) yang aman dan dapat digunakan dalam produksi obat, sehingga dapat digunakan sebagai koformer dalam kokristal, beberapa koformer tersebut antara lain: kafein, asam suksinat, sakarin, dan nikotinamida (Sanphui *et al.*, 2012; Sopyan *et al.*, 2021). Penggunaan kafein sebagai koformer sudah banyak di kombinasikan dengan beberapa BAF seperti Paracetamol, Furosemid, Quercetin, Niclosamide, Myricetine dan Hesperetin (Chaudhari *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2021; Ren *et al.*, 2019; Sanphui *et al.*, 2012).

Penggunaan kafein sebagai koformer pada quercetin dalam perbandingan stoikiometri (1:1) dapat meningkatkan kelarutan 14 kali lebih tinggi dan bioavailabilitas oral meningkat 2,6 kali lebih tinggi dari pada quercetin murni (Ren *et al.*, 2019). Kelarutan pada suhu 37°C dari kokristal niklosamida-kafein sebesar 56,7 mg/L, nilai tersebut lebih tinggi

dibandingkan kelarutan niklosamida murni yaitu 42,8 mg/L, dan laju disolusi dari kokristal niklosamida-kafein 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laju disolusi niklosamida murni (Sanphui *et al.*, 2012).

Beberapa metode yang digunakan dalam proses preparasi kokristal antara lain: metode penguapan pelarut, penggilingan padat dan cair (*Grinding*), kokristalisasi dengan bantuan ultrasound, dan radiasi gelombang mikro (*microwave*) (Pagire *et al.*, 2013a; Sathisaran & Dalvi, 2018). Pada penelitian kali ini akan digunakan metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro (*microwave*).

Pada umumnya, metode penguapan pelarut adalah metode yang sering digunakan. Dalam metode ini, BAF dan koformer dilarutkan dalam pelarut yang sama dan pelarut dibiarkan menguap secara perlahan (Nawatila *et al.*, 2017). Oleh karena itu, pemilihan pelarut harus diperhatikan, jika kelarutan kedua komponen (BAF dan koformer) tidak sama maka akan terjadi pengendapan pada salah satu komponen dengan kelarutan yang paling rendah (Karagianni *et al.*, 2018). Keuntungan dari metode penguapan pelarut adalah peralatan yang digunakan sederhana, kemurnian kokristal tinggi, dan kokristal yang diperoleh lebih homogen (Setyawan *et al.*, 2014). Disisi lain, metode penguapan pelarut memiliki beberapa kelemahan, seperti dibutuhkan pelarut dalam jumlah besar, terutama apabila terjadi kegagalan pada produksi dengan skala besar, dan skala produksi terbatas (Karagianni *et al.*, 2018; Sanjay *et al.*, 2014).

Metode lain yaitu radiasi gelombang mikro (*microwave*), prinsip dari metode *microwave* adalah meningkatkan pergerakan molekul sehingga terjadi eksitasi tingkat molekul akibat adanya interaksi antara radiasi microwave dan rotasi dipol molekul. Keuntungan dari metode microwave adalah pembentukan kokristal terjadi lebih cepat karena adanya penataan molekul oleh radiasi *microwave*, kokristal yang dihasilkan lebih banyak, dan metode ini ramah lingkungan (Pagire *et al.*, 2013). Efek yang ditimbulkan oleh gelombang mikro pada proses pemanasan zat dikarenakan adanya pelepasan panas dielektrik oleh gelombang mikro yang bergantung pada sifat kepolaran pelarut. Pelarut polar memiliki nilai konstanta dielektrik yang tinggi, semakin tinggi nilai konstanta dielektrik suatu molekul polar, maka absorpsi terhadap radiasi gelombang mikro semakin besar yang nantinya akan diubah menjadi energi panas (Gillespie, 2004). Oleh karena itu, untuk dapat berinteraksi

dengan gelombang mikro dibutuhkan suatu molekul yang bersifat polar. Salah satu pelarut polar adalah air dengan nilai konstanta dielektrik 79,7 (Surati *et al.*, 2012). Pelarut air tidak bersifat toksik, sehingga pembentukan kokristal APMS-kafein dengan metode gelombang mikro memiliki keunggulan sebagai *green chemistry* (Pagire *et al.*, 2013a). Selain itu, efek yang ditimbulkan oleh gelombang mikro juga dipengaruhi oleh konsentrasi dari pelarut. Semakin tinggi konsentrasi pelarut yang digunakan maka energi panas yang dihasilkan akan semakin besar karena laju tumbukan antar molekul akan meningkat seiring dengan semakin banyak nya jumlah ion yang berpindah melalui cairan (Gillespie, 2004).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, pembuatan kokristal APMS-kafein dengan metode penguapan pelarut pada perbandingan molar 1:1 dapat terbentuk dengan sempurna, dan titik lebur dari kokristal APMS-kafein adalah 155,09°C, suhu tersebut lebih rendah dibandingkan dengan titik lebur dari masing-masing bahan penyusunnya yaitu, APMS 173,55 °C dan Kafein 235,86 °C (Sari, 2020). Sehingga dapat diprediksi bahwa kelarutan kokristal APMS-kafein lebih baik dibandingkan dengan kelarutan APMS dalam bentuk senyawa tunggal (Puspita, 2020). Bentuk morfologi kristal dari kokristal APMS-kafein berbeda dengan kafein, dan ukuran kristal dari kokristal APMS-kafein lebih kecil dibandingkan dengan APMS, sehingga dapat diprediksi bahwa kelarutan dan laju disolusi dari kokristal APMS-kafein akan lebih baik dibandingkan APMS (Puspita, 2020).

Selain dengan metode penguapan pelarut, pembentukan kokristal APMS-kafein telah dilakukan dengan metode radiasi gelombang mikro. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kokristal APMS-kafein yang dibuat dengan metode gelombang mikro dengan 10% air menghasilkan kokristal APMS-kafein yang lebih stabil, hal tersebut berdasarkan data termogram DSC yang menunjukkan bahwa kokristal APMS-kafein 10% air memiliki entalpi yang paling tinggi dibandingkan dengan yang lain. Selain itu, hasil mikroskop SEM menunjukkan bahwa kokristal APMS-kafein 10% air mempunyai ukuran partikel yang lebih kecil sehingga terjadi peningkatan kelarutan (A'yuni, 2021). Hasil dari kedua metode yaitu metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro menunjukkan bahwa akan terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal APMS-kafein, tetapi belum

terdapat penelitian yang menyatakan metode paling baik dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi kokristal APMS-kafein.

Berdasarkan latar belakang tersebut, akan dilakukan penelitian terkait profil kelarutan dan laju disolusi dari kokristal APMS-kafein 1:1 dari masing-masing metode pembentukan kokristal, yaitu metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro, serta perbandingan kelarutan dan laju disolusi antara kokristal APMS-kafein dalam perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan kokristal APMS-kafein 10% air dalam perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode radiasi gelombang mikro.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka diangkat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein dalam perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein dalam perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS?
3. Bagaimana perbandingan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal APMS-kafein 1:1 antara metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein dalam perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.
2. Mengetahui pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein dalam perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.

3. Mengetahui perbandingan profil kelarutan dan laju disolusi antara kokristal APMS-kafein 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait profil kelarutan dan laju disolusi dari kokristal APMS-kafein serta dapat digunakan untuk data studi praformulasi dan pengembangan sediaan APMS dengan kokristal kafein. Selain itu, dapat dijadikan sebagai acuan dalam pengembangan sediaan farmasi yang ramah lingkungan.