

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Kencur (*Kaempferia galanga* L.) termasuk dalam famili Zingiberaceae dan digunakan sebagai tanaman obat (Subositi et al., 2020). Secara empirik, kencur digunakan sebagai obat untuk diare, gatal pada tenggorokan, pengompres bengkak atau radang, pegal-pegal, malnutrisi, rematik, sakit maag, batuk, asma, gangguan saluran pencernaan, demam, ramuan untuk meningkatkan stamina dan minuman ibu pasca melahirkan (Andriyono, 2019; Silalahi, 2019). Bagian rimpang dari tanaman kencur dapat digunakan sebagai antiinflamasi non steroid. Selain itu kencur juga memiliki sifat antikanker, analgesik, antioksidan, dan antimikroba (Silalahi, 2019). Komponen terbesar di rimpang kencur adalah etil *p*-metoksisinamat (EPMS), yaitu sebesar 38,66% (Liu et al., 2014). Senyawa etil *p*-metoksisinamat ini menghasilkan senyawa turunannya, yaitu Asam *p*-metoksisinamat (APMS) saat dihidrolisis (Fareza, 2017). APMS bertindak sebagai anti-inflamasi dan analgesik dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX 1 dan COX 2) (Isadiartuti et al., 2018).

Bioavailabilitas dapat diartikan sebagai tingkat di mana bahan aktif dari suatu obat memasuki sirkulasi sistemik dengan melintasi penghalang dari usus, hingga dapat memasuki target aksi. Bioavailabilitas ini dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan obat. Kelarutan dari obat yang buruk akan mengakibatkan penyerapan obat yang tidak baik dan juga berkaitan dengan disolusi, dimana merupakan penentu dari bioavailabilitas oral (Beg et al., 2011). Saluran pencernaan memiliki pH berbeda pada beberapa bagian dan menyebabkan obat yang diberikan melalui rute oral dengan kelarutan berbeda dari saluran cerna dapat mengakibatkan penyerapan nonlinier. Lalu, efikasi dan keamanan obat juga tidak dapat dievaluasi dengan baik. Maka dari itu, obat dengan kelarutan rendah dapat menjadi tantangan utama dalam membuat suatu sediaan obat (Kumar and Nanda, 2017).

Kelarutan APMS dalam air sebesar 0,712 mg/mL pada suhu 25°C (HMDB, 2021a). Maka dari itu perlu dilakukan modifikasi pada APMS untuk meningkatkan kelarutannya. Beberapa teknik yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan adalah mikronisasi, modifikasi kimia, penyesuaian pH, padatan dispersi, kompleksasi, kosolvensi, pelarutan

misel, hidrotropi (Vemula et al., 2010). Peningkatan kelarutan juga dapat dilakukan dengan modifikasi fisik, seperti modifikasi habit kristal seperti polimorf, bentuk amorf dan kokristalisasi (Savjani et al., 2012).

Kokrisital dapat diartikan sebagai senyawa multikomponen yang terbentuk antara BAF molekuler atau ionik (Yuan et al., 2010). Dimana merupakan material padat yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal berbeda dan dihubungkan oleh ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan *Van der Waals* (Umar et al., 2011). Keuntungan dari penggunaan kokristal sendiri, yaitu dapat meningkatkan higroskopisitas, stabilitas kimia, kompresibilitas, dan sifat alir dari senyawa (Setyawan et al., 2018). Selain itu keuntungan lainnya dari kokristal adalah memperbaiki bioavailabilitas dan permeabilitas (Kumar and Nanda, 2017).

Berdasarkan pengertian *FDA* kokristal adalah bahan kristal yang terdiri dari dua atau lebih molekul berbeda yang dapat berupa obat dan pembentuk kokristal atau koformer (Buddhadev and Garala, 2021). Pembentukan dari kokristal dengan koformer yang sesuai dapat memberikan potensi dalam perbaikan dari kelarutan melalui modifikasi struktur kristal yang mendasarinya (Karimi-Jafari et al., 2018). Selain itu juga dapat membantu mengoptimalkan sifat bahan aktif seperti kelarutan, laju disolusi, permeabilitas, dan kemampuan manufakturnya (Koranne et al., 2019). Dalam pemilihan koformer harus dapat menemukan gugus fungsi komplementer dengan bahan yang mampu membentuk ikatan hidrogen.

Beberapa parameter terpenting dalam pemilihan koformer yang sesuai untuk pembuatan dari kokrisital antara lainnya adalah pendekatan *synthon* supramolekul, *Cambridge Structural Parameter Database* atau *CSD*, ikatan hidrogen, dan kelarutan Hansen (Fukte et al., 2014). Koformer harus tidak toksik dan berstatus *GRAS* (*generally regarded as safe*) (Koranne et al., 2019). Pada penelitian kali ini, koformer yang terpilih adalah asam suksinat. Dimana, asam suksinat adalah senyawa yang *GRAS* dan sering digunakan sebagai koformer pada proses pengkokristalan dari obat (Wicaksono et al., 2019). Asam suksinat pada strukturnya memiliki dua gugus karboksilat yang dapat bertindak sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen (Setyawan et al., 2020).

Prediksi apakah suatu kokristal dan koformer dapat terbentuk atau tidak dapat dilakukan berdasarkan nilai pK_a . Dimana, jika nilai ΔpK_a lebih besar dari tiga maka akan terbentuk garam. Sedangkan pada ΔpK_a kurang dari tiga akan membentuk kokristal.

parameter ini tidak selalu akurat, tetapi dengan meningkatnya ΔpK_a akan memungkinkan peningkatan terjadinya pembentukan garam (Kumar and Nanda, 2017). pK_a dari APMS sendiri bernilai 4,11 dan asam suksinat bernilai 4,61 (HMDB, 2021a, 2021b). Dimana selisih dari pK_a APMS dan asam suksinat kurang dari tiga, sehingga dapat membentuk kokristal. Pembentukan kokristal kalsium atorvastatin dan asam suksinat sebagai koformernya dengan metode penguapan pelarut terbukti menunjukkan kelarutan dan laju disolusi yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan sebelumnya (Wicaksono et al., 2019).

BAF yang kelarutannya dalam air buruk, penting untuk dilakukan skrining sebelum dibentuk agar dapat menghasilkan kokristal yang stabil yang memungkinkan untuk supersaturasi yang lebih tinggi dan disolusi yang lebih cepat dalam air dan dapat menghasilkan bioavailabilitas yang lebih besar (Malamatari et al., 2017). Skrining dapat berupa pendekatan komputasi, dimana merupakan kombinasi dengan teknik kokristalisasi eksperimental yang efisien telah berhasil diterapkan pada beberapa senyawa obat (Prohens and Hunter, 2018). Ikatan hidrogen molekul dari struktur kristal dapat diperkirakan menggunakan *Chem3D* (Vologzhanina, 2019).

Metode pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*), penggilingan (*grinding*), slurry, ekstrusi lelehan panas (*hot melt extrusion*), pengeringan semprot (*spray drying*), teknologi fluida kritis (*supercritical fluid technology*), dan iradiasi laser (*laser irradiation*), *ultrasonic*, dan teknik radiasi gelombang mikro (Buddhadev and Garala, 2021; Pagire et al., 2013). Pada penelitian kali ini pembentukan kokristal menggunakan metode penguapan pelarut dan radiasi gelombang mikro.

Teknik penguapan pelarut merupakan metode yang sering digunakan pada proses pembuatan kokristal (Kumar and Nanda, 2017). Pada teknik ini jumlah stoikiometri dari koformer dan BAF, keduanya dilarutkan dalam pelarut yang umum digunakan (Buddhadev and Garala, 2021). Setelah dilarutkan, berikutnya dibiarkan untuk memperlambat penguapan dari pelarut (G Rajurkar, 2015). Saat proses penguapan berlangsung, maka akan dihasilkan supersaturasi yang akan menuju pada nukleasi dan akan menumbuhkan kokristal (Pawar et al., 2021). Lalu, metode ini beraksi dengan menggunakan prinsip pembentukan ikatan hidrogen yang terjadi pada BAF dan koformer komplementer (G Rajurkar, 2015). Kokristal yang diproses dengan menggunakan metode

penguapan pelarut cenderung akan menghasilkan kokristal dengan energi yang lebih rendah dan juga akan lebih homogen pada komposisi dari kristalnya (Setyawan et al., 2014).

Penggunaan metode radiasi gelombang mikro akan meningkatkan tingkat pembentukan dari kokristal (Pawar et al., 2021). Secara umum, metode ini bekerja dengan menarik energi rotasi menggunakan panjang gelombang di skala meter-mikrometer (Nugrahani et al., 2019). Gelombang mikro mampu meningkatkan mobilitas molekul dengan prosedur eksitasi rotasi molekul dengan adanya interaksi antara radiasi gelombang molekul mikro dan putaran dipol pada molekul. Pemanasan dielektrik pada gelombang mikro bergantung pada sifat dielektrik bahan. Sifat dielektrik bahan ini termasuk konstanta dielektrik, kehilangan dielektrik dan polaritas (Pagire et al., 2013).

Metode radiasi gelombang mikro atau *microwave* termasuk dalam metode “*green chemistry*” (Solares-Briones et al., 2021). Hal ini disebabkan, metode radiasi gelombang mikro ini dapat memberikan sumber energi yang efisien dan dapat digunakan secara luas dalam pembuatan organik maupun anorganik. Pembentukan kokristal dengan *green chemistry* menghasilkan kokristal dalam waktu singkat tanpa mengalami pergeseran (Pagire et al., 2013). *Green chemistry* mendorong untuk mengembangkan suatu teknik yang bebas dari pelarut atau dapat meminimalisir penggunaan pelarut. Hal ini dilakukan untuk membuat proses kokristalisasi yang ramah lingkungan (Nugrahani et al., 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dilaksanakan penelitian mengenai pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan menggunakan metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro terhadap kelarutan dan laju disolusi dari APMS.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang telah dijabarkan di latar belakang, maka beberapa rumusan masalah yang dapat diangkat adalah:

1. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode penguapan pelarut dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode radiasi gelombang mikro dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS?
3. Bagaimana perbandingan peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari APMS antara pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode penguapan pelarut dengan pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode radiasi gelombang mikro?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang sudah diangkat, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Membandingkan pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode penguapan pelarut dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS.
2. Membandingkan pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode radiasi gelombang mikro dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS.
3. Membandingkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari APMS antara pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode penguapan pelarut dengan pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1 dengan metode radiasi gelombang mikro

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan informasi lebih lanjut terkait kelarutan dan laju disolusi dari pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat dengan metode penguapan pelarut dan metode radiasi gelombang mikro, sehingga dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan sediaan obat APMS dengan metode pembuatan yang ramah lingkungan.