

## BAB I

## PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang Masalah

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa asam lemah. APMS didapatkan dari hidrolisis senyawa etil-*p*-metoksisinamat (EPMS) dalam suasana basa (Pratiwi dan Runadi, 2013). EPMS merupakan salah satu senyawa utama dari tanaman *Kaempferia galanga* L. atau kencur (Liu *et al.*, 2014). Hasil uji *in vivo* dan *in silico* membuktikan bahwa APMS memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang lebih tinggi dari asam asetil salisilat (Ekowati dan Diyah, 2013).

Nilai kelarutan APMS dalam air adalah sebesar 0,71 mg/mL pada suhu 25°C, tergolong senyawa yang sangat sukar larut dalam air (HMDB, 2022). Kelarutan APMS yang rendah ini akan menyebabkan disolusi dan bioavailabilitas obat dalam tubuh menjadi rendah, sehingga efek terapi obat menjadi rendah pula (Khadka *et al.*, 2014). Kelarutan obat harus ditingkatkan untuk mencapai efek terapi yang optimal. Terdapat beberapa cara untuk meningkatkan kelarutan obat, seperti penggunaan kosolven, surfaktan, siklodekstrin, pengecilan ukuran partikel, dan lain-lain (Williams *et al.*, 2013).

Penggunaan siklodekstrin untuk meningkatkan kelarutan APMS dilakukan dengan cara membentuk kompleks inklusi APMS-siklodekstrin. Kompleks inklusi ini akan membentuk interaksi *guest-host*. Siklodekstrin berperan sebagai *host* atau wadahnya dan akan memerangkap molekul hidrofobik, yang merupakan molekul *guest* atau tamunya (Jambhekar dan Breen, 2016). Kompleks inklusi siklodekstrin telah banyak digunakan di bidang farmasi. Kompleks inklusi siklodekstrin dapat mengubah sifat fisik, kimia, biologi, dan stabilitas dari molekul *guest* yang terperangkap. Dalam formulasi farmasi, kompleks inklusi siklodekstrin biasanya dimanfaatkan untuk meningkatkan kelarutan dan potensi terapeutik serta mengurangi dekomposisi obat sebelum memasuki jaringan (Amiri dan Amiri, 2017; Frank, 1975; Jambhekar dan Breen, 2016).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari enam atau lebih unit  $\alpha$ -D-glukopiranososa (Amiri dan Amiri, 2017). Rongga dalam dari siklodekstrin bersifat hidrofobik dan permukaan luarnya hidrofilik (Jambhekar dan Breen, 2016). Bentuk yang paling mudah didapatkan, murah, dan paling banyak kegunaannya secara umum adalah  $\beta$ -siklodekstrin ( $\beta$ CD). Namun, kelarutannya yang rendah di dalam air menyebabkan senyawa ini menjadi nefrotoksik (Bekers *et al.*, 1991; Isadiartuti *et al.*, 2021). Kelarutan

$\beta$ CD dapat meningkat setelah disintesis dan gugus hidroksilnya digantikan dengan gugus hidrofilik lainnya, seperti gugus hidroksipropil (HP $\beta$ CD) (Cagno, 2017). Kristalinitas HP $\beta$ CD jauh lebih rendah daripada kompleks  $\beta$ CD sehingga nefrotoksisitas HP $\beta$ CD jauh lebih kecil (Bekers *et al.*, 1991). Interaksi APMS-HP $\beta$ CD dalam kompleks inklusinya juga lebih kuat dibandingkan kompleks inklusi APMS- $\beta$ CD karena nilai konstanta stabilitas kompleks (K) yang lebih tinggi (Isadiartuti *et al.*, 2021).

Kompleks inklusi dapat terbentuk karena adanya ikatan atau interaksi non-kovalen, diantaranya adalah interaksi hidrofobik, gaya *van der Waals*, dan interaksi dipol-dipol (Fourmentin *et al.*, 2018). Pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan dengan beberapa metode, salah satunya adalah kompleksasi *slurry*. Penelitian Isadiartuti *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa APMS dan HP $\beta$ CD mampu membentuk kompleks inklusi dalam perbandingan 1:1. Pada metode *slurry*, kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD, siklodekstrin akan dijadikan suspensi dengan kadar bahan siklodekstrin padat mencapai 50-60%. Kompleks inklusi akan terbentuk dalam fase air jenuh. Pembentukan kompleks inklusi dengan metode *slurry* membutuhkan jumlah air yang sedikit, menggunakan reaktor kecil, dan suhu lingkungan harus stabil (Del Valle, 2004; Amiri dan Amiri, 2017).

Pembentukan kompleks inklusi APMS- $\beta$ CD dengan perbandingan molar 1:1 yang dibuat dengan metode *slurry* dilaporkan dapat meningkatkan laju disolusi APMS (Apriona, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Bulage (2017), kompleks inklusi APMS- HP $\beta$ CD dibuat dengan metode *slurry* dengan perbandingan molar 1:1, dikategorikan tidak toksik pada dosis yang diberikan secara oral. Pranoto (2017) juga meneliti aktivitas analgesik kompleks inklusi APMS dan HP $\beta$ CD. Kompleks APMS-HP $\beta$ CD dibuat dengan metode *slurry* dengan perbandingan molar 1:1. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD dengan metode *slurry* dapat meningkatkan aktivitas analgesik dari APMS karena kelarutannya yang meningkat. Kelarutan yang meningkat akan meningkatkan kecepatan absorpsi, disolusi, dan bioavailabilitas dari APMS.

Sediaan farmasi harus mampu menghantarkan bahan aktif yang memiliki khasiat dalam tubuh. Bentuk sediaan tablet sublingual dijadikan pilihan pengembangan sediaan farmasi APMS. Tablet sublingual dirancang dapat larut dengan cepat untuk memberikan efek obat yang cepat (Allen dan Ansel, 2014). Absorpsi tablet sublingual lebih tinggi 3-10 kali lipat daripada tablet oral (Narang dan Sharma, 2011). Obat yang diberikan melalui rute sublingual (bawah lidah) langsung diserap dengan cepat ke dalam sirkulasi sistemik dan tidak melalui proses *first pass metabolism* di hati. Absorpsi tablet sublingual juga

lebih cepat jika dibandingkan tablet bukal, karena lapisan epitel daerah sublingual lebih tipis (Hua, 2019).

Bahan obat yang akan dijadikan bentuk sediaan sublingual harus memiliki berat molekul yang tidak terlalu tinggi (di bawah 800 g/mol), koefisien partisi lebih besar dari 2,0, kelarutannya baik, dan mampu memberikan efek terapi dalam dosis yang rendah (Lam *et al.*, 2013). APMS memiliki berat molekul 178,18 dan koefisien partisi sebesar 2,68 (HMDB, 2021). Permasalahan kelarutannya yang buruk diharapkan dapat teratasi dengan pembentukan kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD.

Tablet sublingual dapat dibuat dengan beberapa metode di antaranya adalah cetak langsung, *freeze drying*, sublimasi, *spray drying*, *compression molding*, dan granulasi basah. Metode cetak langsung merupakan metode yang paling sederhana dan ekonomis (Pratusha dan Kamarapu, 2017). Metode cetak langsung sudah umum digunakan untuk pembuatan tablet sublingual dengan hasil kekuatan mekanik yang baik dan terdisintegrasi dengan cepat (Rathaur dan Gnanarajan, 2018). Metode cetak langsung paling cocok untuk bahan yang tidak tahan panas atau lembab. Proses pada metode cetak langsung lebih sederhana dan membutuhkan energi yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan granulasi basah. Tablet yang dihasilkan juga seringkali memiliki laju disolusi yang lebih besar daripada tablet granulasi basah. Kelemahan dari metode cetak langsung di antaranya adalah dapat mengalami segregasi, kandungan obat terbatas, bahan penyusunnya harus memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik, dan dapat terjadi aglomerasi pada proses pencampuran (Jivraj *et al.*, 2000).

Bahan tambahan yang digunakan untuk formulasi tablet cetak langsung di antaranya adalah Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi. Avicel memiliki *dilution potential*, sifat alir, kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik. Porositasnya yang tinggi juga berpengaruh terhadap meningkatnya laju disintegrasi dan disolusi tablet. (Chaerunisaa *et al.*, 2020). PVP K-30 digunakan sebagai bahan pengikat (*binder*) (Rowe *et al.*, 2009). Disintegran juga dibutuhkan dalam formulasi ini. *Sodium starch glycolate* (SSG) digunakan sebagai superdisintegran, karena mampu bekerja efektif dalam penggunaan dengan kadar yang kecil (Rishikesh *et al.*, 2012). Magnesium stearat diketahui sudah umum digunakan sebagai pelumasan dalam formulasi tablet. Magnesium stearat tidak memiliki efek toksik dalam penggunaannya sebagai eksipien obat oral (Rowe *et al.*, 2009).

Berdasarkan penelitian Fauzia (2021), dibuat tablet sublingual APMS dengan dosis setara 20 mg. Perbandingan bobot Avicel PH 102 dengan sistem bahan aktif (APMS-

HP $\beta$ CD) adalah sekitar 1:6. Jumlah Avicel PH 102 pada tablet campuran fisik (CF) dan kompleks inklusi (KI) sekitar 6 kali lebih sedikit daripada tablet APMS. Nilai rata-rata efisiensi disolusi menit ke-60 (ED<sub>60</sub>) dari tablet KI merupakan yang paling rendah dibandingkan tablet APMS dan CF. Teori pembentukan kompleks inklusi yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi menjadi berbanding terbalik dengan hasil percobaan ini. Efisiensi disolusinya tidak optimal karena tidak tampak peningkatan laju disolusi APMS dalam tablet KI jika dibandingkan dengan tablet sublingual APMS. Nilai % terlarut pada menit ke-60 dari tablet KI menunjukkan nilai tertinggi, namun perbedaannya dengan tablet APMS dan KI tidak signifikan. Jumlah Avicel PH 102 yang lebih sedikit pada formula tablet KI dan CF menjadi salah satu penyebab waktu disintegrasi lebih besar dan ED<sub>60</sub> lebih kecil dari tablet APMS. Penelitian Setyawan *et al.*, (2010) menyatakan bahwa peningkatan kadar Avicel PH 102 menyebabkan peningkatan kekerasan dan laju disolusi serta menurunkan kerapuhan dan mempercepat waktu hancur tablet. Avicel PH 102 selain sebagai pengisi, dapat juga berperan sebagai disintegran sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi tablet (Chaerunisaa *et al.*, 2020). Jumlah Avicel PH 102 untuk tablet CF dan KI perlu ditingkatkan menjadi 1:1 dengan bahan aktifnya untuk mengoptimalkan disolusi tablet.

Berdasarkan latar belakang di atas, dalam penelitian ini akan dibuat tablet sublingual APMS dengan kandungan bahan aktif 20 mg dalam bentuk campuran fisik dan kompleks inklusi dengan metode cetak langsung. Jumlah Avicel PH 102 yang digunakan 1:1 dengan APMS-HP $\beta$ CD. Karakterisasi dan evaluasi tablet yang dilakukan adalah kekerasan tablet, waktu hancur, dan uji laju disolusi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD terhadap mutu fisik tablet sublingual (kekerasan dan disintegrasi) yang dibuat dengan metode cetak langsung dengan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan sistem bahan aktif APMS-HP $\beta$ CD sebesar 1:1?
2. Bagaimana pengaruh kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD terhadap laju disolusi tablet sublingual yang dibuat dengan metode cetak langsung dengan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan sistem bahan aktif APMS-HP $\beta$ CD sebesar 1:1?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menentukan pengaruh kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD terhadap mutu fisik tablet sublingual (kekerasan dan disintegrasi) yang dibuat dengan metode cetak langsung dengan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan sistem bahan aktif APMS-HP $\beta$ CD sebesar 1:1.
2. Menentukan pengaruh kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD terhadap laju disolusi tablet sublingual yang dibuat dengan metode cetak langsung dengan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan sistem bahan aktif APMS-HP $\beta$ CD sebesar 1:1.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sebuah acuan dalam pengembangan pembuatan tablet sublingual dengan bahan aktif kompleks inklusi APMS-HP $\beta$ CD yang dibuat dengan metode cetak langsung, dengan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan sistem bahan aktif APMS-HP $\beta$ CD sebesar 1:1.