

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kaempferia galanga Linn atau kencur secara tradisional digunakan sebagai bumbu masak atau obat herbal untuk mengobati batuk, mual, dan obat penawar racun (Megantara, 2019). *Kaempferia galanga* L. mengandung minyak atsiri, saponin, polifenol, flavonoid, etil sinamat, etil p-metoksisinamat (EPMS), borneol, p-metoksistiren, dan parafin (Megantara *et al.*, 2016; Setiawan *et al.*, 2019). EPMS merupakan kandungan utama dari *Kaempferia galanga* L. yaitu sebanyak 38,6%. EPMS yang dihidrolisis secara basa menghasilkan asam p-metoksisinamat (APMS). APMS memiliki aktivitas antiinflamasi yang dibuktikan pada uji *in silico*, APMS berinteraksi dengan enzim siklooksigenase (COX) 1 dan 2. Selain itu, APMS memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar daripada asam asetil salisilat. APMS bekerja secara non selektif yaitu menghambat COX-1 dan COX-2. Hal tersebut berdasarkan dari perhitungan dosis efektif median (ED_{50}) APMS = 50,86 mg/kgBB dan ED_{50} asam asetil salisilat = 84,28 mg/kgBB. ED_{50} semakin kecil maka semakin meningkat efektivitasnya (Ekowati and Diyah, 2013; Murtihapsari *et al.*, 2021)

Kelarutan APMS dalam air sebesar 0,712 mg/mL air pada suhu 25 °C, sehingga APMS dikategorikan sebagai senyawa sangat sukar larut dalam air (HMDB, 2021; Depkes RI, 2020). Kelarutan merupakan parameter penting untuk obat dapat mencapai sirkulasi sistemik agar respon farmakologis tercapai. Obat akan diserap apabila sudah larut dalam larutan *aqueous* di tempat penyerapan. Kelarutan yang rendah dalam air menyebabkan absorpsi lambat, bioavailabilitas rendah, dan toksisitas mukosa gastrointestinal. Kelarutan dapat ditingkatkan dengan pengecilan ukuran partikel, modifikasi habit kristal, pembentukan kompleks inklusi, modifikasi pH, kosolvensi, dan hidrotropi (Savjani *et al.*, 2012).

Pembentukan kompleks inklusi merupakan salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air. Kompleks inklusi adalah kompleks kimia berupa molekul tertutup (molekul *guest*) di dalam struktur atau molekul yang lain (molekul *host*). Kompleks inklusi terbentuk dengan masuknya molekul *guest* yang bersifat nonpolar ke dalam rongga molekul lain yang disebut molekul *host* (Savjani

et al., 2012). Kompleks inklusi terbentuk karena ikatan hidrogen, tidak ada ikatan kovalen yang putus atau terbentuk, faktor termodinamika, pembentukan ikatan *van der Waals*, dan penghilangan molekul air dari rongga hidrofobik (Amiri *and* Amiri, 2018). Molekul *guest* bisa masuk ke dalam molekul *host* apabila ukuran dan bentuknya sesuai (Frank, 1975). Jika molekul *guest* berukuran lebih besar daripada molekul *host*, maka molekul *guest* tidak bisa masuk molekul *host* (Amiri *and* Amiri, 2018).

Siklodekstrin merupakan salah satu senyawa yang dapat membentuk kompleks inklusi (Amiri *and* Amiri, 2018). Peningkatan kelarutan senyawa hidrofobik dengan siklodekstrin dikarenakan permukaan luar siklodekstrin yang hidrofilik akan membentuk ikatan hidrogen dengan larutan *aqueous*. Setelah itu, bagian nonpolar dari siklodekstrin didorong ke dalam menjauhi larutan *aqueous*, dan membentuk rongga hidrofobik (Chaudhary *and* Patel, 2013). Siklodekstrin alami dan turunannya terdiri dari α -siklodekstrin, β -siklodekstrin, γ -siklodekstrin, hidroksipropil- β -siklodekstrin, β -siklodekstrin termetilasi secara acak, β -siklodekstrin SBE garam sodium, hidroksipropil- γ -siklodekstrin (Jhambekar *and* Breen, 2015). Hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP β CD) merupakan turunan dari β -siklodekstrin (β CD). HP β CD termasuk siklodekstrin hidrofilik. Siklodekstrin hidrofilik yang digunakan pada dosis oral rendah hingga sedang tidak beracun. HP β CD mudah larut dalam air dengan kelarutan lebih dari 600 mg dalam 1 mL air pada suhu 25 °C. HP β CD memiliki kelarutan dalam air yang lebih baik dan lebih aman secara toksikologi daripada β CD (Jambhekar *and* Breen, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Isadiartuti *et al* (2021), APMS- HP β CD dapat membentuk kompleks inklusi dalam perbandingan molar 1:1.

Metode *slurry complexation* merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk membentuk kompleks inklusi. *Slurry complexation* membutuhkan sedikit air, reaktor ukuran kecil, dan suhu lingkungan yang dipertahankan. Pada metode ini, kompleks inklusi terbentuk dalam fase air yang jenuh (Amiri *and* Amiri, 2018). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Apriona (2016) pembuatan kompleks inklusi APMS- β CD dengan metode *slurry complexation* dapat meningkatkan disolusi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bulage (2017) kelarutan APMS meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi HP β CD. Selain itu, terdapat perbedaan karakteristik fisik seperti perubahan suhu lebur, kristalinitas, dan pita serapan inframerah antara metode *slurry complexation* dengan

campuran fisik. Pada penelitian Pranoto (2017) kompleks inklusi APMS-HP β CD yang dibuat dengan metode *slurry complexation* memiliki % hambatan nyeri yang lebih tinggi daripada campuran fisik. Terjadinya peningkatan % hambatan nyeri menunjukkan peningkatan kelarutan obat sehingga disolusi, absorpsi, dan bioavailabilitas juga meningkat.

Bentuk sediaan dibuat untuk mencapai respon terapeutik (Aulton *and* Taylor, 2013). Kompleks inklusi APMS-HP β CD dibuat menjadi bentuk sediaan tablet sublingual, agar memudahkan pemberian (Allen *and* Ansel, 2014). Tablet sublingual adalah tablet yang diletakkan dan larut di bawah lidah, tanpa dikunyah atau ditelan. Rute sublingual memiliki *onset of action* cepat, kadar obat di aliran darah lebih tinggi karena menghindari *first-pass metabolism* di hati. Selain itu, penyerapan obat lebih cepat ke sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah (Maheshwari *et al.*, 2018; Kester *et al.*, 2012). Penyerapan melalui pembuluh darah lebih cepat daripada melalui saluran cerna (Narang *and* Sharma, 2011). Syarat obat yang dapat dibuat menjadi tablet sublingual adalah obat dengan dosis kecil, berat molekul kurang dari 800 Da (800 g/mol), koefisien partisi lebih dari 2,0, kelarutan dalam air cukup bagus, dan rasa tidak pahit (Lam *et al.*, 2014; Wang *and* Chow, 2014). APMS memiliki berat molekul 178,18 g/mol, koefisien partisi 2,68, kelarutan dalam air sangat sukar larut. Permasalahan kelarutan akan dibuat bentuk kompleks inklusi dengan HP β CD (PubChem, 2021; HMDB, 2021).

Terdapat beberapa metode pembuatan tablet sublingual yaitu cetak langsung, *compression moulding*, *freeze drying*, dan granulasi basah (Pratusha *and* Kamarapu, 2017; Parkash *et al.*, 2011). Metode yang digunakan untuk membuat tablet sublingual dalam penelitian ini adalah granulasi basah. Kelebihan dari metode ini adalah dapat meningkatkan sifat alir, mencegah segregasi, dan menghasilkan tablet yang kuat (Aulton *and* Taylor, 2013). Bahan – bahan yang digunakan untuk formulasi dengan metode ini adalah bahan aktif, pengisi, pengikat, dan disintegran (Allen *and* Ansel, 2014). Sistem bahan aktif yang digunakan ada dua, yaitu campuran fisik APMS-HP β CD dan kompleks inklusi APMS- HP β CD. Pengisi yang digunakan adalah Avicel PH 102. Avicel menyerap air dengan sangat baik (Chaerunisaa *et al.*, 2020). Pengikat yang digunakan adalah PVP-K30. Pengikat berupa cairan berfungsi untuk memfasilitasi adhesi partikel serbuk (Allen *and* Ansel, 2014). *Sodium Starch Glycolate* (SSG) digunakan sebagai disintegran yang memiliki kapasitas *swelling* hingga 300 kali volumenya dalam air. Magnesium

stearat dipilih menjadi lubrikan untuk mencegah adhesi tablet pada *punch* dan *die* selama kompresi (Allen *and* Ansel, 2014).

Penelitian Siammita (2021), dibuat tablet sublingual kompleks inklusi APMS-HP β CD menggunakan metode granulasi basah dengan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan kompleks inklusi APMS-HP β CD adalah sekitar 1:6. Hasil efisiensi disolusi (ED_{60}) tablet sublingual kompleks inklusi paling rendah dibandingkan APMS dan campuran fisik. Nilai %terlarut kompleks inklusi APMS-HP β CD paling tinggi pada menit ke-60. Hal tersebut dapat disebabkan oleh perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan kompleks inklusi yang lebih kecil dibandingkan perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan APMS (10:1). Fungsi Avicel PH 102 tidak hanya sebagai pengisi, namun dapat berfungsi sebagai disintegan. Sebuah tablet terlebih dahulu hancur agar dapat melepaskan obat ke cairan tubuh untuk didisolusi (Allen *and* Ansel, 2014). Oleh karenanya dalam penelitian ini, perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan kompleks inklusi yang sedikit akan ditingkatkan menjadi 1:1.

Berdasarkan latar belakang di atas, dalam penelitian ini dibuat tablet sublingual kompleks inklusi APMS-HP β CD dengan metode granulasi basah. Kompleks inklusi APMS-HP β CD yang digunakan setara 20 mg APMS. Perbandingan jumlah Avicel PH 102 dan APMS-HP β CD adalah sekitar 1:1. Parameter yang diamati adalah kekerasan, waktu hancur, dan disolusi tablet sublingual.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kompleks inklusi APMS-HP β CD terhadap mutu fisik (kekerasan dan waktu hancur tablet) tablet sublingual yang dibuat dengan metode granulasi basah dengan sistem bahan aktif APMS-HP β CD dan Avicel PH 102 pada perbandingan 1:1?
2. Bagaimana pengaruh kompleks inklusi APMS-HP β CD terhadap disolusi tablet sublingual yang dibuat dengan metode granulasi basah sistem bahan aktif APMS-HP β CD dan Avicel PH 102 pada perbandingan 1:1?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan mutu fisik tablet sublingual APMS-HP β CD meliputi kekerasan dan waktu hancur yang dibuat dengan metode granulasi basah dengan sistem bahan aktif APMS-HP β CD dan Avicel PH 102 pada perbandingan 1:1
2. Menentukan disolusi tablet sublingual kompleks inklusi APMS-HP β CD yang dibuat dengan metode granulasi basah dengan sistem bahan aktif APMS-HP β CD dan Avicel PH 102 pada perbandingan 1:1

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi sebagai pertimbangan dalam pembuatan formulasi tablet sublingal kompleks inklusi APMS-HP β CD dengan pengisi Avicel PH 102 perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode granulasi basah terhadap mutu fisik (kekerasan dan waktu hancur) dan disolusi.