

DAFTAR SINGKATAN

2D	=	Dua dimensi
3D	=	Tiga Dimensi
API	=	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
BCS	=	<i>Biopharmaceutics Classification Sytem</i>
DSC	=	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FDA	=	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	=	<i>Fourier Transform InfraRed</i>
GRAS	=	<i>Generally Regarded As Safe</i>
KBr	=	Kalium Bromida
LAG	=	<i>Liquid Assisted Grinding</i>
Log P	=	<i>Partition logaritmic coefficient</i>
LSD	=	<i>Least Significant Difference</i>
pH	=	Tetapan keasaman
pKa	=	Konstanta disosiasi
PXRD	=	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
SDBS	=	<i>Spectral Data Base System (organic compound)</i>
SEM	=	<i>Scanning Electron Microscope</i>
SPSS	=	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
UV-Vis	=	<i>Ultraviolet-visible</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kuersetin (*3,5,7 - trihydroxy - 2 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - 4Hchromen - 4 - one*) merupakan salah satu senyawa flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman seperti bawang merah, apel, teh, dan *lettuce* (Bischoff, 2008). Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa kuersetin merupakan senyawa bioaktif dengan potensi yang baik sebagai antioksidan, antikanker, antivirus, antiobesitas, antibakteri, dan antiinflamasi (Duenas *et al.*, 2010; Nabavi *et al.*, 2015; Kumari *et al.*, 2010; Anandam and Selvamuthukumar, 2014; Rattanachaikunsopon, 2010; Kashyap *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2019; Lin, 2019). Penelitian Conklin (2000) menyatakan bahwa aktivitas antikanker kuersetin berkaitan dengan aktivitasnya sebagai antioksidan. Penelitian-penelitian mengenai aktivitas farmakologis kuersetin yang telah dilakukan, membuat senyawa ini sangat poten untuk dikembangkan sebagai kandidat bahan obat. Tantangan dalam pengembangan kuersetin sebagai bahan obat adalah karakteristik fisika kimianya yang sukar larut dalam air (0,01 mg/mL) sehingga menyebabkan bioavailabilitas kuersetin yang rendah yaitu sebesar 17% pada tikus dan kurang dari 1% pada manusia (Wang *et al.*, 2016; Gao *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2009). Oleh sebab itu sampai saat ini belum ditemui produk obat yang menggunakan kuersetin sebagai bahan aktifnya. Penelitian ini merancang suatu produk kokristal kuersetin yang memberikan kelarutan dan disolusi yang lebih besar, dan pada akhirnya kuersetin dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat bahan aktif obat.

Kuersetin merupakan senyawa kelas II dalam klasifikasi BCS dan berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dinyatakan sebagai senyawa yang termasuk dalam

kelompok bahan *Generally Regarded as Safe* (GRAS) oleh FDA (Harwood *et al.*, 2007; FDA, 2010). Senyawa ini larut dalam etanol (4,0 mg/mL, 37°C), mudah larut dalam dimetil sulfoksida (150 mg/mL, 25°C) dan sukar larut dalam air (0,01 mg/mL, 25°C) (Wang *et al.*, 2016; Gao *et al.*, 2011). Kuersetin menunjukkan kelarutan yang meningkat pada penggunaan pelarut dengan pH alkali (Kendre *et al.*, 2014). Kuersetin memiliki permeabilitas yang baik dengan nilai log P sebesar $1,82 \pm 0,32$ (Rothwel *et al.*, 2005). Pemberian kuersetin secara oral pada tikus dengan dosis 50 mg/kg, menunjukkan bioavailabilitas sebesar 0,275 pada larutan kuersetin dan 0,162 pada suspensi kuersetin (Khaled *et al.*, 2003).

Penelitian Yang *et al.* (2017) menunjukkan terjadinya interaksi intramolekular melalui ikatan hidrogen pada struktur senyawa kuersetin. Selain itu, juga terjadi interaksi intermolekular antara molekul kuersetin. Hal inilah yang menyebabkan kuersetin memiliki kelarutan yang sangat kecil di dalam pelarut air. Karakteristik kelarutan yang rendah menyebabkan kuersetin hanya diabsorpsi dalam jumlah yang kecil dalam saluran pencernaan, sehingga memberikan bioavailabilitas yang rendah dan tidak dapat menunjukkan efek terapi yang diinginkan dengan segera pada penggunaan per oral. Oleh sebab itu diperlukan suatu metode pengembangan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi kuersetin tanpa mengubah efek terapi kuersetin. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan kuersetin yaitu dengan rekayasa kristal.

Strategi peningkatan kelarutan melalui rekayasa kristal senyawa bioaktif dengan struktur kimia yang kompleks seperti kuersetin, salah satunya dapat dilakukan dengan pembentukan kokristal farmasetik dengan menambahkan senyawa lain yang berfungsi sebagai koformer. Kokristal mengandung dua atau lebih komponen padat dalam rasio stoikiometri yang dapat membentuk kristal baru dengan sifat yang berbeda jika

dibandingkan dengan komponen penyusunnya (Yamashita *et al.*, 2013). Kokristal farmasetik terbentuk antara molekul atau ion bahan aktif dengan pembentuk kokristal (koformer) yang berupa padatan pada suhu ruang (Krisnalah, 2010). Pembentukan kristal baru terjadi melalui interaksi berbagai ikatan intermolekular termasuk ikatan nonkovalen, seperti ikatan hidrogen dan *van der Waals*, interaksi π - π^* dan elektrostatik (Santos *et al.*, 2014). Kokristal yang terbentuk akan menunjukkan karakteristik fisika dan kimia yang berbeda, tetapi tidak menyebabkan perubahan aktivitas farmakologis bahan obat yang dimodifikasi (Bruni *et al.*, 2013). Perbedaan karakteristik fisika dan kimia kristal yang baru disebabkan adanya peningkatan afinitas pelarut terhadap senyawa aktif dan perubahan kekuatan kisi kristal (Thakuria *et al.*, 2013).

Pada pembentukan kokristal bahan obat, harus digunakan koformer yang bersifat tidak toksik dan termasuk dalam kelompok bahan *Generally Regarded as Safe* (GRAS) (Bond, 2012). Dalam pemilihan koformer dapat digunakan beberapa pendekatan, antara lain pendekatan *synthon* dan pendekatan pKa. Pendekatan *synthon* merupakan pendekatan yang banyak digunakan dalam pembentukan kokristal. Pendekatan ini didasarkan atas pembentukan kokristal dengan memanfaatkan suatu fragmen molekul dari bahan aktif dan koformer untuk membentuk suatu *supramolecular synthons*.

Peningkatan kelarutan kuersetin dengan metode kokristal farmasetik telah dilakukan dengan menggunakan berbagai macam koformer (Veverka, 2015). Berdasarkan interaksi yang terjadi pada pembentukan kokristal, maka senyawa yang dapat digunakan sebagai koformer yaitu golongan asam karboksilat, amida, karbohidrat, alkohol, dan asam amino (Qiao *et al.*, 2011). Pemilihan koformer yang digunakan, dilakukan melalui pendekatan komputasi dengan menggunakan beberapa koformer yang potensial dalam pembentukan kokristal kuersetin. Pendekatan komputasi digunakan untuk melihat kemungkinan adanya interaksi melalui pembentukan ikatan hidrogen

antara kuersetin dengan koformer yang potensial. Pendekatan komputasi juga dapat bertujuan untuk memprediksi nilai energi *minimize* dalam pembentukan ikatan hidrogen antara kuersetin dengan koformer. Energi *minimize* digunakan untuk memprediksi bentuk interaksi yang paling stabil. Pendekatan komputasi dalam penelitian ini dilakukan pada delapan koformer yang diinteraksikan dengan molekul kuersetin dengan menggunakan software *Marvin Sketch 5.2.5.1* dan *ChemBioDraw Ultra 12.0*.

Terdapat berbagai teknik pembuatan kokristal antara lain pelarutan, peleburan, *slurry*, sonikasi, dan *grinding*. Perbedaan teknik pembuatan akan menghasilkan produk kokristal yang berbeda karakteristik fisika-kimianya (Schultheiss and Newman, 2009; Nanjwade *et al.*, 2011). Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa teknik pelarutan dapat menghasilkan kokristal yang lebih baik jika dibandingkan dengan metode *slurry* (Setyawan *et al.*, 2014). Metode pelarutan (*solvent evaporation method*) merupakan metode yang umum digunakan dalam pembentukan kokristal. Pada metode pelarutan, bahan aktif dan koformer dilarutkan pada pelarut yang sama dengan rasio stoikiometri tertentu. Proses pembentukan kokristal terjadi melalui tiga tahap yaitu tahap supersaturasi, nukleasi, dan tahap pertumbuhan kristal. Metode pelarutan menyediakan interaksi antara bahan aktif dengan koformer pada tingkat molekular yang mendukung pembentukan ikatan hidrogen antara kedua bahan tersebut (Sekhon, 2012).

Dalam sistem kokristal, terdapat bahan aktif dan koformer dalam suatu perbandingan stoikiometri tertentu. Perbandingan stoikiometri merupakan salah satu aspek yang harus diperhatikan dalam membuat suatu sistem kokristal. Penelitian yang dilakukan oleh Samipillai dan Rohani (2019) menyatakan bahwa perubahan rasio stoikiometri bahan aktif dan koformer dalam sistem kokristal dapat mempengaruhi karakteristik kelarutan kokristal yang dihasilkan. Penentuan rasio stoikiometri antara kuersetin dengan koformer yang dapat menghasilkan kokristal kuersetin dengan

kelarutan dan disolusi yang lebih baik, menjadi salah satu aspek yang diteliti dalam penelitian ini. Rasio stoikiometri kuersetin dan koformer yang digunakan dalam penelitian ini ditetapkan berdasarkan data yang diperoleh dari pembentukan diagram fase sistem biner kuersetin-koformer.

Dalam proses pengembangan kuersetin dengan pembentukan kokristal, perlu dilakukan studi untuk mengetahui sifat fisika kimia kuersetin yang menjadi *limiting factor* dalam menentukan kelarutan kuersetin yang pada akhirnya akan berpengaruh pada bioavailabilitasnya. Karakteristik fisika kimia yang menjadi *limiting factor* pada senyawa kuersetin salah satunya adalah kelarutan. Mekanisme yang terjadi pada proses kelarutan kuersetin dapat diketahui dengan cara menentukan parameter termodinamika kelarutan kuersetin. Informasi mengenai parameter termodinamika kelarutan kuersetin yaitu perubahan energi bebas (ΔG), entalpi (ΔH), dan entropi (ΔS) dapat membantu dalam memahami dan membandingkan mekanisme yang terjadi pada proses kelarutan kuersetin, sebelum dan setelah dibentuk dalam sistem kokristal. Selain parameter termodinamika, pengujian kelarutan kuersetin terhadap pengaruh pH juga perlu dilakukan dalam penelitian ini. Dengan memperoleh informasi kelarutan kuersetin terhadap pengaruh pH, maka akan diketahui kemampuan kuersetin untuk terlarut dalam saluran cerna yang memiliki perbedaan pH antara lambung dan usus manusia. Selain itu, berdasarkan hasil uji kelarutan kuersetin pada berbagai kondisi pH, dapat ditentukan kondisi pH optimum kuersetin untuk terlarut. Pengujian kelarutan dan disolusi kuersetin dan kokristal kuersetin dilakukan pada media dengan pH optimum yang diperoleh.

Pada proses pengembangan kokristal menjadi bentuk sediaan, terdapat dua faktor penting yang perlu diperhatikan yaitu proses produksi kokristal dalam skala besar dan stabilitas kokristal selama proses produksi maupun penyimpanan. Dasar pembentukan kokristal kuersetin adalah terjadinya ikatan hidrogen antara kuersetin dengan koformer.

Oleh sebab itu dalam penelitian ini perlu dilakukan uji stabilitas fisik kokristal kuersetin terhadap pengaruh kelembaban dan suhu.

Kuersetin merupakan senyawa yang telah terbukti dapat memberikan berbagai aktivitas farmakologis yang poten secara *in-vitro*. Tantangan yang dihadapi dalam pengembangan kuersetin sebagai kandidat obat adalah bioavailabilitasnya yang rendah pada penggunaan per oral. Hal ini disebabkan karena rendahnya kelarutan dan disolusi kuersetin. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan potensi kuersetin sebagai bahan aktif obat dengan memperbaiki sifat kelarutan dan disolusi kuersetin melalui modifikasi kristal yaitu melalui pembentukan kokristal kuersetin dengan koformer tertentu yang dapat berinteraksi dengan kuersetin melalui ikatan hidrogen. Penelitian diawali dengan penentuan koformer yang digunakan, yaitu melalui pendekatan komputasi. Proses pembentukan kokristal dilakukan dengan menggunakan metode penguapan pelarut dan digunakan tiga variasi rasio stoikiometri kuersetin-koformer. Penentuan rasio stoikiometri ini didasarkan pada diagram fase sistem biner kuersetin-koformer yang menunjukkan terjadinya kokristal yaitu dengan munculnya puncak termogram yang baru pada campuran kuersetin-koformer.

Karakterisasi kokristal kuersetin dengan tiga rasio stoikiometri dilakukan menggunakan analisis difraksi sinar-X, spektroskopi inframerah, analisis termal, morfologi permukaan kokristal yang terbentuk, uji kelarutan dan disolusi kokristal kuersetin. Pengujian pengaruh pH pelarut terhadap kelarutan kuersetin diperlukan untuk mendapatkan pH optimum yang digunakan dalam uji kelarutan dan disolusi kokristal kuersetin. Tahap terakhir dalam penelitian ini adalah uji stabilitas fisik kokristal kuersetin terhadap pengaruh kelembaban dan suhu penyimpanan.

1.2 RUMUSAN MASALAH

- a. Apakah sistem kokristal kuersetin yang dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut dalam pelarut etanol merupakan hasil interaksi intermolekuler yang melibatkan ikatan hidrogen?
- b. Apakah sistem kokristal kuersetin yang dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut dalam pelarut etanol dapat menunjukkan karakteristik fisikokimia yang berbeda dengan komponen penyusunnya?
- c. Bagaimanakah pengaruh perbedaan rasio stoikiometri sistem kokristal kuersetin yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dalam etanol, terhadap kelarutan dan laju disolusi kuersetin?
- d. Bagaimanakah pengaruh kelembaban dan suhu terhadap stabilitas fisik kokristal kuersetin yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dalam etanol?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk memperoleh kokristal kuersetin dengan peningkatan karakteristik fisikokimia, yaitu pada aspek kelarutan dan laju disolusi, serta menghasilkan kokristal yang stabil.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis interaksi molekuler yang melibatkan ikatan hidrogen dalam sistem kokristal kuersetin yang dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut dalam pelarut etanol, dengan pendekatan komputasi.
- b. Memperoleh sistem kokristal kuersetin dengan karakteristik fisikokimia meliputi kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik jika dibandingkan dengan kuersetin.