

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai respon farmakologis yang diperlukan (Coltescu et al., 2020). Kelarutan yang buruk menjadi penyebab yang paling sering dikaitkan dengan bioavailabilitas oral yang rendah (Savjani et al., 2012). Studi terbaru menunjukkan bahwa lebih dari 70% kandidat obat memiliki kelarutan yang rendah, yang diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) sebagai BCS kelas II atau IV (Sugita et al., 2021). Obat yang sukar larut dalam air, memiliki penyerapan obat yang lambat menyebabkan bioavailabilitas yang buruk dan bervariasi serta menyebabkan toksisitas mukosa gastrointestinal (J. Gupta dan Devi, 2019). Sehingga strategi peningkatan kelarutan dan disolusi dari obat yang tidak larut dalam air sangat penting dalam pengembangan sediaan oral. Salah satu metode yang biasa digunakan untuk meningkatkan kelarutan dari obat diantaranya yaitu dengan memodifikasi bentuk fisik kristal obat seperti melakukan metode amorfisasi obat (Ueda et al., 2019).

Amorfisasi merupakan teknik yang sederhana dan mudah diterapkan sebagai upaya meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi suatu obat. Dalam keadaan amorf, struktur yang dimiliki tidak beraturan serta memiliki energi bebas yang lebih tinggi, sehingga dapat menyebabkan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dalam keadaan kristalnya. Akan tetapi, suatu zat amorf akan mudah

mengalami rekristalisasi setelah dilarutkan dalam medium air dan selama penyimpanan, yang mengakibatkan adanya pengurangan konsentrasi dalam larutan (Baghel et al., 2016). Oleh karena itu, perlu dikembangkan lagi suatu strategi untuk meningkatkan kestabilan dalam penghambatan kristalisasi dari suatu zat amorf tersebut.

Amorf dispersi padat adalah suatu strategi yang digunakan dalam meningkatkan suatu kelarutan obat yang tidak larut dalam air. Amorf dispersi padat merupakan suatu dispersi padat yang bahan aktifnya didispersikan dalam matriks excipien dalam bentuk yang pada dasarnya amorf (Bhujbal et al., 2021). Dalam formulasinya polimer dan/atau surfaktan ditambahkan untuk lebih meningkatkan pelepasan dan stabilitas obat (Vo et al., 2013). Beberapa studi menunjukkan bahwa interaksi obat dan polimer dapat meningkatkan kelarutan dan menstabilkan zat amorf, seperti dalam penghambatan kristalisasi ibuprofen dalam larutan lewat jenuh ibuprofen yang mengandung nanodroplet amorf kaya ibuprofen yang secara efektif dapat dihambat oleh HPMC dengan kisaran konsentrasi HPMC 50-1000 µg/mL (Ueda et al., 2019). Berdasarkan penelitian Sari *et al.*, (2019) pada pembentukan sistem dispersi padat andrographolide-kitosan, penggunaan kitosan sebagai polimer dapat mempengaruhi karakteristik obat, seperti penurunan kristalinitas obat dan titik leleh yang lebih rendah, menyebabkan dampak yang baik terhadap kelarutan dan laju disolusi andrografolid. Semakin tinggi rasio kitosan yang digunakan dalam formula, semakin banyak bentuk bulat yang terbentuk dan semakin sedikit kristal andrografolid yang ditemukan (Sari et al., 2019).

Sehubungan dengan hasil penelitian sebelumnya, ibuprofen dan andrografolid digunakan sebagai contoh model obat yang kelarutannya

ditingkatkan oleh polimer HPMC dan kitosan (Ueda et al., 2019; Sari et al., 2019). Sementara itu, dalam penelitian ini, alfa-mangostin digunakan sebagai model obat yang tidak larut dalam air. Oleh karena itu, kedua polimer tersebut digunakan dalam penelitian ini. Kemiripan zat aktif yang digunakan pada penelitian sebelumnya dengan yang zat aktif yang digunakan pada penelitian ini dapat dilihat dari struktur dan kelarutannya yang mirip dengan alfa-mangostin. Alfa-mangostin dikenal sebagai senyawa polifenol dengan gugus -OH pada rantai sampingnya, namun kelarutan alfa mangostin yang praktis tidak larut dalam air, kemungkinan karena banyaknya jumlah karbon dalam alfa-mangostin. Demikian juga dengan ibuprofen yang praktis tidak larut dalam air (Xu et al., 2007) dan kristal andrografolid yang sukar larut dalam air (Herdianti dan Widodo., 2012). Dilihat dari strukturnya, kedua zat tersebut sama-sama memiliki gugus -OH, namun semakin banyak karbon yang terdapat dalam senyawa tersebut maka semakin non-polar senyawa tersebut (Syofyan et al., 2009). Penggunaan polimer HPMC dan kitosan larut air dapat memperbaiki kelarutan zat aktif tersebut, diharapkan kedua polimer ini juga dapat digunakan pada alfa-mangostin dalam memperbaiki kelarutan dan penghambatan rekristalisasi.

Pada penelitian ini uji penghambatan rekristalisasi terhadap alfa-mangostin telah dilakukan. Alfa-mangostin merupakan konstituen utama yang paling banyak ditemukan pada *Garcinia mangostana* L. atau buah manggis yang termasuk kedalam golongan xanton. Adanya efek antioksidan dari ekstrak kulit buah manggis menunjukkan bahwa alfa-mangostin sebagai konstituen utama memiliki potensi sebagai antioksidan (Jung et al., 2006). Kelarutan dari alfa-mangostin dalam air adalah $2,03 \times 10^{-4}$ mg/mL (NCBI, 2020). Adapun kelarutan senyawa yang dapat di

terima untuk obat adalah $>60 \mu\text{g/ml}$ (Aisha et al., 2011). Studi sebelumnya menyebutkan bahwa kelarutan alfa-mangostin di dalam air sangat rendah ($1:>10,000$) (Sumarny et al., 2015), maka dilakukan modifikasi terhadap alfa-mangostin dengan membentuk kompleks antara alfa-mangostin dan PVP sebagai polimer kemudian mengubah keadaan fisik alfa-mangostin dari kristal ke keadaan amorfnya dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dalam air (Aisha et al., 2011).

Meskipun beberapa studi telah dilakukan dalam mekanisme penghambatan rekristalisasi dari alfa-mangostin, namun dampak atau efek polimer terhadap penghambatan kristalisasi alfa-mangostin dalam dispersi padat setelah didispersikan ke dalam air masih belum diteliti lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian mengenai pengaruh polimer terhadap keadaan amorf alfa-mangostin, serta interaksi dan mobilitas yang terjadi pada polimer dalam menekan kristalisasi pada obat amorf diperlukan dalam pengembangan sediaan solid oral alfa-mangostin.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, permasalahan yang dapat diidentifikasi yaitu:

1. Apakah polimer HPMC dan kitosan larut air mampu mempertahankan kondisi amorf alfa-mangostin dalam larutan lewat jenuh?
2. Berapa waktu yang dibutuhkan untuk polimer HPMC dan kitosan larut air dapat mempertahankan konsentrasi lewat jenuh alfa-mangostin?

3. Bagaimana mobilitas dan interaksi dari alfa-mangostin dengan polimer HPMC dan kitosan larut air dalam larutan lewat jenuh?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan identifikasi masalah, penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui adanya pengaruh polimer HPMC dan kitosan larut air dalam mempertahankan kondisi amorf alfa-mangostin dalam larutan lewat jenuh.
2. Mengetahui waktu yang dibutuhkan untuk polimer HPMC dan kitosan larut air dalam mempertahankan konsentrasi lewat jenuh alfa-mangostin.
3. Mengetahui mobilitas dan interaksi dari alfa-mangostin dengan polimer HPMC dan kitosan larut air dalam larutan lewat jenuh.

1.4 Kegunaan Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai mobilitas dan interaksi alfa-mangostin dengan polimer dalam larutan lewat jenuh dan dampaknya terhadap penghambatan rekristalisasinya yang diperlukan dalam pengembangan sediaan solid oral alfa-mangostin.

1.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Formulasi Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Laboratorium Analisis Dasar-Fisikokimia Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Laboratorium Sentral Universitas Padjadjaran, Laboratorium Kimia Sekolah Tinggi Farmasi

Indonesia dan EBM Scientific and Technology, Ltd. (EBM Scitech) Bandung pada bulan Februari 2022 - selesai.