

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini penggunaan bahan alam sebagai bahan baku dalam sediaan farmasi semakin berkembang dikarenakan menghasilkan produk yang lebih aman, risiko efek samping kecil dan dapat memberikan efek yang diharapkan. Newman dan Cragg (2016) pernah melakukan *survey* terhadap produk obat di pasar global yang mencantumkan bahwa sejak tahun 1981-2016 terdapat 1.328 entitas kimia baru yang disetujui sebagai obat, diantaranya hanya ada 359 yang murni berasal dari sintetis sedangkan terdapat 549 yang berasal dari bahan alam. Walaupun efektif, tidak semua bahan alam dapat langsung dijadikan sebagai bahan aktif sediaan farmasi karena masih memiliki sifat yang sulit untuk diformulasikan sebagai sediaan obat (Calixto, 2019).

Sebut saja Etil Para Metoksisinamat (EPMS) yang merupakan salah satu bahan aktif yang dapat diisolasi dari tanaman kencur (*Kaempferia galanga* Linn.). EPMS telah dikenal memiliki banyak kegunaan dalam pengobatan, diantaranya memberikan efek analgesik, antiinflamasi, antituberkulosis, antikanker, sedatif dan repelan (Komala *et al.*, 2018). Pada pengujian *in vitro* yang dilakukan oleh Umar *et al* (2012), ditemukan bahwa EPMS dapat menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) dan 2 (COX-2) lebih baik dibandingkan Indometasin yaitu obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID). Penelitian ini juga membuktikan bahwa EPMS aman digunakan karena memiliki toksisitas yang rendah sebagaimana pemberian ekstrak *Kaempferia galanga* dengan dosis 2000 mg/kg dan 5000 mg/kg tidak menunjukkan perubahan fisiologis yang abnormal pada hewan uji (Umar *et al.*, 2014).

Dalam perkembangannya, EPMS telah banyak dimanfaatkan oleh industri sebagai sediaan kosmetik seperti produk tabir surya dan pemutih kulit. Sebagai tabir surya, EPMS seringkali dimodifikasi menjadi senyawa lain berupa oktil para metoksisinamat (OPMS) yang memiliki struktur mirip dengan EPMS namun memberikan efek yang lebih baik sebagai tabir surya. Senyawa EPMS dihidrolisis menjadi senyawa asam para metoksisinamat (APMS), kemudian APMS ini dilakukan proses transesterifikasi menjadi senyawa OPMS yang menjadi bahan baku tabir surya. Modifikasi ini dilakukan untuk meningkatkan keefektifan senyawa EPMS saat diformulasikan menjadi sediaan tabir surya (Hidajati *et al.*, 2008; Pratiwi and Runadi, 2013).

EPMS juga berpotensi digunakan dalam bentuk sediaan oral. Namun, EPMS memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Kelarutan yang buruk ini menyebabkan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah (Ekowati *et al.*, 2017). Akibatnya, zat tersebut tidak dapat melewati membran sel dan konsentrasinya dalam sirkulasi menjadi sedikit sehingga sulit memberikan efek dan menjadi tidak efektif (Savjani *et al.*, 2012). Permasalahan tersebut menyebabkan industri farmasi kurang memanfaatkan EPMS sebagai zat aktif dalam sediaan obat, khususnya obat sistemik. Kelarutan merupakan salah satu parameter penting dalam pengembangan obat, disebutkan bahwa terdapat 40% entitas kimia baru yang tidak dapat dipasarkan walaupun memiliki efek farmakodinamik yang baik akibat memiliki kelarutan dalam air yang buruk (Gohil, 2013).

Sehingga mulailah dilakukan teknik untuk meningkatkan kelarutan dari EPMS seperti yang dilakukan oleh Rachmaniar *et al* (2020) yang melakukan modifikasi EPMS menjadi kokristal guna meningkatkan kelarutannya, hasilnya kokristal EPMS memberikan peningkatan kelarutan hingga 1,5 kali lipat dari senyawa awalnya (Rachmaniar *et al.*, 2020). Teknik lain juga

dilakukan oleh Ekowati *et al* (2017) dengan pembentukan kompleks inklusi antara EPMS dengan siklodekstrin yang dapat memfasilitasi molekul obat menjadi lebih larut. Hasilnya pembentukan kompleks inklusi ini memberikan kelarutan yang meningkat (Ekowati *et al.*, 2017).

Teknik lain yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu zat adalah modifikasi bentuk zat aktif menjadi multikomponen kristal. Sistem multikomponen terdiri dari kokristal, garam serta solvat/hidrat. Bentuk-bentuk tersebut mampu memberikan andil yang cukup signifikan untuk meningkatkan kelarutan bahkan memperbaiki stabilitas fisik suatu zat. Suatu multikomponen terdiri dari zat aktif dan zat koformer. Koformer merupakan agen pengkristal yang mampu membentuk ikatan non kovalen dengan zat aktif. Tidak semua zat mampu membentuk ikatan tersebut, sehingga diperlukan skrining untuk memilih koformer yang dapat membentuk sistem multikomponen dengan zat aktif (Patole and Deshpande, 2014).

Skrining koformer dapat dilakukan secara *in siliko* untuk melihat prediksi ikatan non kovalen yang terbentuk serta energi ikatan yang dihasilkan. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dan semakin kecil energi ikatan yang dihasilkan maka zat tersebut berpotensi semakin besar membentuk sistem multikomponen (Thomas and Varkey, 2020).

Derajat Keasaman (pKa) juga dapat dijadikan parameter dalam skrining koformer. pKa dapat memprediksi transfer proton sehingga dapat membedakan bentuk kristalin yang terbentuk (kokristal/garam) (Sathisaran and Dalvi, 2018). Secara umum, reaksi asam dengan basa akan membentuk garam jika ΔpK_a ($\Delta pK_a = pK_a(\text{basa}) - pK_a(\text{asam})$) lebih besar dari 3 sedangkan jika ΔpK_a kurang dari 3 akan membentuk kokristal (Thakuria *et al.*, 2013). Pembentukan kokristal dan garam ini akan menghasilkan profil kelarutan yang berbeda dan pKa koformer yang digunakan akan menentukan jenis multikomponen kristal yang terbentuk (Tomaszewska *et al.*, 2013).

Perbedaan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Rachmaniar *et al* (2020) penelitian ini bertujuan untuk memperluas jangkauan koformer yang dapat dimanfaatkan untuk membantu peningkatan kelarutan EPMS. Serta memberikan informasi kelarutan yang lebih baik akibat pengaruh jenis multikomponen kristal yang berbeda. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Rachmaniar *et al* (2020) hanya merepresentasikan hasil dengan bentuk kokristal saja dengan satu jenis koformer.

1.2 Identifikasi Masalah

- 1.2.1 Bagaimana kelarutan multikomponen kristal EPMS dibandingkan dengan EPMS murni?
- 1.2.2 Berdasarkan koformer terpilih, manakah multikomponen kristal EPMS yang memiliki kelarutan paling baik?
- 1.2.3 Bagaimana pKa koformer dapat memengaruhi kelarutan multikomponen kristal EPMS?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Mengetahui kelarutan multikomponen kristal EPMS yang dibandingkan dengan EPMS murni
- 1.3.2 Mengetahui multikomponen kristal yang memberikan kelarutan paling baik
- 1.3.3 Mengetahui pengaruh pKa koformer terhadap kelarutan multikomponen kristal EPMS

1.4 Kegunaan Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai koformer apa saja yang dapat digunakan dalam pembuatan multikomponen kristal EPMS serta berapa pKa koformer yang dapat dipilih untuk membentuk multikomponen kristal paling larut

1.5 Metode Penelitian

Metode penelitian yang dilakukan meliputi:

1. Skrining koformer berdasarkan pKa dan secara in siliko
2. Pembuatan multikomponen kristal Etil Para Metoksisinamat (EPMS)
3. Uji kelarutan multikomponen kristal EPMS
4. Karakterisasi pembentukan multikomponen kristal EPMS menggunakan *Fourier Transformed Infrared (FTIR)*, *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* dan Mikroskop polarisasi
5. Melakukan penentuan pKa EPMS murni dan multikomponen kristal EPMS paling larut

1.6 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan pada Januari 2022 hingga April 2022. Dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.