

## I. PENDAHULUAN

Asam usnat merupakan metabolit sekunder yang ditemukan dalam lichen (Asahina & Shibata, 1971). Asam usnat yang berasal dari genus *Usnea* mempunyai aktivitas sebagai antimikroba (Cansaran, *et al.*, 2006). Asam usnat larut dalam aseton panas, alkohol, eter, larut sedikit demi sedikit dalam minyak panas, dan tidak larut dalam air (Marshak, 1947). Kelarutan asam usnat dalam air adalah  $<0,01$  g/100mL (Stark, *et al.*, 1950).

Sejak pertama kali diisolasi pada tahun 1844, asam usnat banyak dipelajari dari metabolit lichen dan sedikitnya telah tersedia dipasaran (Cansaran, *et al.*, 2006). Namun, kegunaan asam usnat dalam terapi agak terbatas karena kelarutannya yang buruk dalam air (Takai, *et al.*, 1979). Oleh perusahaan farmasi asam usnat digunakan sebagai obat luar dalam bentuk krim, contohnya krim Scabacid® produksi Kimia Farma yang mengandung asam usnat 1% yang digunakan sebagai anti skabies yang dikombinasi dengan gameksan 1% (Ritiasa, *et al.*, 2010).

Kinraide & Ahmadjian melaporkan bahwa asam usnat menyebabkan peningkatan permeabilitas membran fosfolipid. Efek ini tergantung pada pH dan konsentrasi asam usnat. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa asam usnat dapat menstimulasi permeabilitas proton dari membran lipid (Backor, *et al.*, 1998; Backor, *et al.*, 1997). Obat dengan kelarutan rendah sering menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah karena buruknya kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang akan menyebabkan bioavailabilitas oral yang rendah

(Sathigari, *et al.*, 2009) sehingga akan mempengaruhi proses absorpsi dan aktivitas terapeutik dari obat tersebut (Hadisoewignyo, *et al.*, 2011).

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan obat telah banyak dilaporkan seperti pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrug*, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat (Chiou, 1991; Abdou, 1989). Absorpsi oral dari asam usnat ditentukan oleh kecepatan disolusinya sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral asam usnat.

Metoda yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari asam usnat seperti pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin dengan peningkatan kelarutan 5x lebih tinggi dari asam usnat (Vesna, *et al.*, 2012). Salah satu metoda yang menarik dan sederhana yang baru-baru ini dapat dikembangkan dalam bidang ilmu bahan dan rekayasa kristal untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut adalah teknik kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal (senyawa molekular) dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul. Kokristal merupakan material padat yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda yang dihubungkan dengan ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan *Vander Waals* (Zaini, *et al.*, 2011).

Nikotinamida adalah bahan yang aman untuk dikonsumsi manusia, nikotinamida juga bersifat inert dan GRAS (*Generally Recognized As Safe*) sehingga aman digunakan dalam pengembangan sediaan obat (Erizal, *et al.*, 2011). Nikotinamida ( $C_6H_6N_2O$ ), yang juga dikenal sebagai Niasinamida, mempunyai

peran yang sangat penting dalam menjaga dan memperbaiki fungsi sel makhluk hidup. Sebagai komponen koenzim I, NAD<sup>+</sup> (*Nicotinamide Adenine Dinukleotide*), dan koenzim II, NADP<sup>+</sup> (*Nicotinamide Adenine Dinukleotide Phosphate*), nikotinamida terlibat dalam berbagai proses biologis, termasuk dalam produksi energi, sintesis asam lemak, kolesterol dan steroid, dan transduksi sinyal (Sunarko & Sulistinah, 2011).

Dalam industri, penerapan nikotinamida relatif cukup luas, terutama dalam industri kosmetika, farmasi, dan industri pangan (Li, *et al.*, 2011; Sunarko & Sulistinah, 2011). Di Jepang dan di Eropa, senyawa ini digunakan sebagai ingredien tidak kurang dari 30 formulasi kosmetika, termasuk sampo, pelembap, dan pemutih kulit serta lotion pembersih dan pelindung matahari (Damian, *et al.*, 2008; Sunarko & Sulistinah, 2011).

Dalam industri pangan, nikotinamida digunakan sebagai aditif/suplemen diet. Selain untuk pencegahan penyakit *pellegra*, nikotinamida digunakan juga untuk pencegahan dan pengobatan penyakit diabetes. Dalam dosis yang tepat, senyawa ini terbukti dapat mencegah diabetes mellitus tipe 1. Nikotinamida dilaporkan juga memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan bahkan antikanker. Dalam beberapa kasus, nikotinamida dikombinasikan dengan vitamin C dosis tinggi digunakan untuk terapi kanker melalui intravena (Padayatty, *et al.*, 2006).

Nikotinamida larut dalam 1 bagian air, dalam 1,5 bagian etanol, sukar larut dalam kloroform dan eter. Nikotinamida memiliki titik lebur antara 128-131°C (Departemen Kesehatan RI, 1995). Nikotinamida memiliki dua *bonding site* yang

dapat membentuk ikatan non kovalen dengan senyawa lain, yaitu gugus piridin dan gugus amida. Oleh karena itu nikotinamida dapat digunakan sebagai senyawa pembentuk kokristal (Pratiwi, 2013).

Upaya untuk meningkatkan kelarutan suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua senyawa (sistem biner) atau lebih. Interaksi fisika sistem biner umumnya terjadi pada dua materi yang bermiripan. Kemiripan tersebut umumnya berbasis pada rumus molekul dan struktur internal atau tingkat kesimetrian kisi kristalannya (Zaini, *et al.*, 2010). Interaksi yang sering ditemukan dalam teknologi farmasi berdasarkan bentuk diagram fase campuran sistem biner digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum, peritektikum (larutan padat), dan senyawa molekuler (kokristal) (Davis, 2004).

Pada penelitian kali ini dilakukan pembetukan sistem biner asam usnat dengan senyawa lain yang dapat digunakan sebagai koformer yaitu nikotinamida dengan metode kokristalisasi penguapan pelarut yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dari asam usnat. Selain itu, dilakukan juga karakterisasi sistem biner yang terbentuk dengan *Differential Thermal Analysis (DTA)*, analisis *Scanning Electron Microcopy (SEM)*, *Power X-ray Diffraction (XRD)*, analisis spektrofotometri IR, dan uji kelarutan.