

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Piperin merupakan alkaloid utama yang terdapat pada buah lada hitam (*Piper nigrum* L) yang memberikan rasa pedas yang khas pada lada. Selain digunakan sebagai bumbu masakan di banyak negara, lada juga memiliki sejarah panjang digunakan sebagai obat tradisional, yang memiliki berbagai aktivitas farmakologi (Meghwal dan Goswami, 2013). Kandungan piperin telah banyak diteliti, yaitu memiliki potensi sebagai antiinflamasi (Mujumdar *et al*, 1990), antimalaria (Thiengsusuk *et al*, 2018), imunomodulator, antitumor (Sunila dan Kuttan, 2004), antihiperlipidemia (Maneesai *et al*, 2012), dan aktivitas farmakologi lainnya. Piperin juga menunjukkan aktivitas sebagai *bioenhancer* yang dapat meningkatkan bioavailabilitas beberapa bahan aktif farmasi bila diberikan bersamaan, seperti dopamine (Singh dan Kumar, 2017), domperidone (Athukuri dan Neerati, 2017), dan obat anti-tuberkulosis (Hegeto *et al*, 2018).

Piperin memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam air (40 mg/L pada suhu 18°C (Vasavirama dan Upender, 2014), menyebabkan pemanfaatan aktivitas farmakologi dari piperin dalam sediaan farmasi terbatas (Veerareddy *et al*, 2004). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), piperin termasuk dalam obat kelas biofarmasetika II. Obat BCS kelas II memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Oladimeji *et al*, 2018). Obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi sering menunjukkan absorpsi yang rendah karena kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang buruk sehingga mengakibatkan bioavailabilitas oral yang rendah (Aungst *et al*, 2002).

Untuk mengatasi masalah yang berkaitan dengan kelarutan dan laju disolusi obat telah dikembangkan beberapa metode dengan cara memodifikasi senyawa aktif obat, baik secara fisika maupun kimia (Vimalson *et al*, 2016). Upaya yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari piperin telah dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya adalah pembentukan sistem dispersi padat (Zaini *et al*, 2022), *self-emulsifying drug delivery systems*

(SEDDS) (Shao *et al*, 2015), nanosuspensi (Zafar *et al*, 2019), dan pembentukan multikomponen kristal dengan asam suksinat (Zaini *et al*, 2020), asam nikotinat (Sari *et al*, 2019), dan nikotinamid (Auria, 2021).

Metoda lain yang saat ini dikembangkan adalah pembentukan dispersi padat multikomponen, sebagai generasi baru dispersi padat yang mampu meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati obat (De Mohac *et al*, 2020). Menurut Craig (2002) sistem dispersi padat adalah sistem dimana obat didispersikan dalam polimer dengan kelarutan air yang tinggi dan setelah dispersi padat terkena media air, pembawa hidrofilik melepaskan obat sebagai partikel yang sangat halus.

Sebelumnya telah dilakukan penelitian oleh Auria (2021) mengenai pembentukan multikomponen kristal piperin-nikotinamid menggunakan metoda *solvent drop grinding*. Nikotinamid dipilih sebagai koformer untuk membentuk kokristal, yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin. Dari penelitian tersebut didapatkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari pembentukan kokristal piperin-nikotinamid perbandingan 5:5 molar dengan peningkatan kelarutan piperin 2,5 kali lipat dan laju disolusi 2,54 kali lipat dibandingkan dengan piperin murni.

Dalam penelitian lanjutan ini, upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi kokristal piperin-nikotinamid dilakukan dengan memodifikasi multikomponen piperin-nikotinamid menjadi dispersi padat multikomponen piperin-nikotinamid menggunakan polimer HPMC. Pemakaian HPMC sebagai polimer untuk pembuatan dispersi padat banyak menunjukkan hasil yang baik, seperti peningkatan senyawa kurkumin (Yu *et al*, 2020), asam usnat (Fitriani *et al*, 2018) dan tenoxicam (Umar *et al*, 2022) karena sifat HPMC pada umumnya aman (GRAS), biokompatibilitas, biodegradabilitas dan toksisitas rendah, dan HPMC memiliki keuntungan menghambat kristalisasi dan meningkatkan permeabilitas (Yu *et al*, 2020).

Pada penelitian ini, peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari multikomponen dispersi padat ini diharapkan dapat meningkatkan ketersediaan hayati piperin dalam tubuh. Dispersi padat multikomponen yang terbentuk dikarakterisasi dengan analisis *Differential Scanning Calorimetric* (DSC), analisis

difraksi sinar-X, spektroskopi FT-IR, analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM), uji perolehan kembali, uji kelarutan, uji disolusi dan pengaruh efektivitasnya.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana terbentuknya dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid?
2. Bagaimana pengaruh dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi dari piperin?
3. Bagaimana pengaruh dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid terhadap efektivitas penurunan jumlah kolesterol pada tikus wistar jantan dibandingkan dengan piperin?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui terbentuknya dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid.
2. Mengetahui dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid yang terbentuk dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi dari piperin.
3. Mengetahui pengaruh dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid terhadap efektivitas penurunan jumlah kolesterol pada tikus wistar jantan dibandingkan dengan piperin

D. Hipotesis

1. H_1 : Terbentuknya dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid
 H_0 : Tidak terbentuknya dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid
2. H_1 : Dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid yang terbentuk dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi piperin
 H_0 : Dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid yang terbentuk tidak meningkatkan kelarutan dan disolusi piperin.

3. H_1 : Dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid memberikan peningkatan terhadap efektivitas penurunan jumlah kolesterol pada tikus wistar jantan dibandingkan dengan piperin

H_0 : Dispersi padat multikomponen piperin dan nikotinamid tidak memberikan peningkatan terhadap efektivitas penurunan jumlah kolesterol pada tikus wistar jantan dibandingkan dengan piperin

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai bukti secara ilmiah peningkatan kelarutan dan laju disolusi piperin yang tidak larut air sehingga bioavailabilitasnya menjadi lebih baik dan dapat diformulasi menjadi bentuk sediaan obat yang lebih baik, khususnya untuk pengobatan antikolesterolemia.

