

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Asam usnat merupakan salah satu metabolit sekunder yang ditemukan di dalam lichen dan merupakan senyawa turunan dibenzofuran yang memiliki sifat optis aktif. Asam usnat terkandung dalam banyak genus, diantaranya *Usnea* (Cansaran *et al.*, 2006), *Cladonia*, *Alectoria* (Cansaran *et al.*, 2008), dan *Ramalina* (Stark, 1950). Asam usnat berupa kristal kuning padat dan memiliki kelarutan pada suhu 25 °C (g/100 ml) : air < 0,01; aseton 0,77; etil asetat 0,88; dan etanol 0,02 (Stark, 1950).

Asam usnat memiliki aktivitas yang baik sebagai antimikroba, diantaranya aktif menghambat pertumbuhan *Bacillus cereus*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, dan *Candida glabrata* dengan konsentrasi hambat minimum sebesar 0,15 µg/mL (Yilmaz *et al.*, 2004). Lauterwein *et al.* (1995) melaporkan dengan konsentrasi hambat minimum 2 sampai 16 µg/mL asam usnat mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Aktivitas antimikroba asam usnat ini sudah diketahui dalam waktu yang lama, namun, kegunaan asam usnat dalam pengobatan terbatas karena kelarutannya yang buruk dalam air (Takai *et al.*, 1979).

Asam usnat termasuk obat kelas II berdasarkan *biopharmaceutical classification system* (BCS), yaitu obat yang permeabilitas membran yang tinggi tetapi memiliki kelarutan yang rendah. Asam usnat menyebabkan peningkatan

permeabilitas membran fosfolipid. Efek ini tergantung pada pH dan konsentrasi asam usnat (Kinraide *et al*, 1970). Hasil tersebut mengindikasikan bahwa asam usnat dapat menstimulasi permeabilitas proton dari membran lipid (Backor, *et al.*, 1998). Obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi ini sering menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah karena buruknya kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang nantinya akan menyebabkan bioavailabilitas oral yang rendah pula (Sathigari, 2009). Absorpsi oral dari asam usnat ini ditentukan oleh kecepatan disolusinya. Oleh karena itu diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi untuk meningkatkan bioavailabilitas peroral asam usnat.

Beberapa metoda telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari asam usnat misalnya pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin dengan peningkatan kelarutan 5 kali lebih tinggi dari asam usnat (Vesna *et al*, 2012), dan peningkatan kelarutan asam usnat dengan melarutkan asam usnat dalam larutan *micellar* surfaktan dialkylphosphocholine encer, yang menghasilkan peningkatan kelarutan asam usnat 20 kali lebih tinggi dari kelarutan asam usnat dalam air (Lukač *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 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 *Van der Waals* (Zaini *et al*, 2011). Prediksi terbentuknya

kokristal dapat dilakukan melalui teknik syntonik, penggunaan deskriptor molekul, kecenderungan terjadinya ikatan hidrogen dan model berbasis pKa (Thipparaboina *et al*, 2016). Rekayasa Synton adalah salah satu strategi yang paling banyak digunakan untuk memahami interaksi molekul. Strategi Ini melibatkan identifikasi unit struktural dalam supramolekul yang dapat diartikulasikan dan / atau dirakit untuk membentuk interaksi antarmolekul (Thipparaboina *et al*, 2016).

Piperazin merupakan senyawa organik yang larut dalam air dan etanol dan tidak larut dalam eter (Depkes, 2014). Piperazin memiliki jarak lebur antara 103°C dan 119°C (Depkes, 2014). Piperazin dikenalkan sebagai anthelmintik pada tahun 1953. Beberapa derivat piperazin juga diketahui memiliki aktivitas antimikroba yang kuat melawan *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, dan *Candida albicans* (Hamide *et al*. 1994). Piperazin memiliki gugus N-H pada strukturnya yang memungkinkan terbentuknya heterosynton dengan gugus karbonil pada asam unat dengan membentuk ikatan hidrogen antara kedua molekul.

Pembentukan kokristal asam unat dengan piperazin berpotensi membentuk *multi drug cocystal (MDC)* yang menawarkan keuntungan sinergisitas efek antimikroba yang dimiliki kedua senyawa, peningkatan kelarutan dan laju disolusi serta peningkatan bioavailabilitas. Selain itu, dilakukan juga karakterisasi kokristal yang terbentuk dengan *differential scanning calorimetry (DSC)*, analisis *scanning electron microcopy (SEM)*, analisis difraksi sinar-X, dan analisis spektroskopi IR.