

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam usnat merupakan salah satu metabolit sekunder yang ditemukan pada lichen, terutama pada genus *Alectoria*, *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina* dan *Evernia*. Lichen dan ekstrak yang mengandung asam usnat telah banyak dimanfaatkan sebagai obat, wewangian, dan kosmetik (Ingolfsdottir, 2002). Asam usnat diketahui memiliki aktivitas sebagai antimikroba (Madamombe & Afolayan, 2003), antivirus (Perry, *et al.*, 1999), antiproliferasi (Campanella, Delfini, Ercole, Iacoangeli & Risuleo G, 2002), antikanker (Mayer, *et al.*, 2005), antioksidan (Behera, Verma, Sonone & Makhija, 2005), antipiretik dan analgesik (Okuyama, Umeyama, Yamazaki, Kinoshita & Yamamoto, 1995) serta antiinflamasi (Vijayakumar, *et al.*, 2000).

Beberapa tahun belakangan, asam usnat dikembangkan pada aktifitas antiinflamasinya. Uji aktifitas antiinflamasi asam usnat ini telah dibuktikan oleh beberapa penelitian yang menyatakan bahwa asam usnat mampu menekan reaksi inflamasi dengan mengurangi aktifitas mediator inflamasi iNOS, COX-2, IL-1 β , IL-6 dan TNF- α , COX-2 (Zhijun, Guohua, Junyan & Jinlan, 2011). Sedangkan berdasarkan penelitian oleh Vijayakumar *et al.* (2000), menyatakan bahwa efektivitas asam usnat hampir setara dengan ibuprofen pada pengujian aktifitas antiinflamasi.

Meskipun demikian, penggunaan asam usnat dalam terapi masih terbatas karena kelarutannya yang rendah dalam air (0,01 g/100 ml) dan

beberapa pelarut organik (aseton 0,77 g/100 ml; etil asetat 0,88 g/100 ml; etanol 0,02 g/100 ml) pada suhu 25°C (Cocchietto, Skert & Nimis 2002). Asam usnat termasuk ke dalam kelas II berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), yaitu obat yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah di dalam air (Backor, Hudak, Ziegler & Backrovora, 1998; Backor Hudak, Ziegler & Backrovora, 1997). Kelarutan asam usnat yang rendah di dalam air menyebabkan disolusi dan bioavailabilitas asam usnat menjadi rendah, sehingga efektivitas terapinya menurun (Pramythoin, Janthasoot, Pongnimitprasert, Phrukudom & Ruangrunsi, 2004).

Beberapa upaya yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi asam usnat di dalam air, di antaranya: pelarutan miselar dengan surfaktan, kosolven, mikroenkapsulasi asam usnat dengan mikrosfer PLGA dan kompleksasi asam usnat (Kristmundsdottir, Aradottir, Ingolfssdottir & Ogmundsdottir, 2002; Lira, *et al.*, 2009; Segure-Sanchez, *et al.*, 2009). Penelitian menunjukkan bahwa mikroenkapsulasi asam usnat dan mikrosfer PLGA dapat meningkatkan kelarutan asam usnat menjadi 21 kali lebih tinggi (Costayz, *et al.*, 2002) dan pembentukan kompleks inklusi asam usnat dengan siklodekstrin mampu meningkatkan kelarutan asam usnat menjadi 23 kali lebih tinggi (Segure-Sanchez, *et al.*, 2009).

Salah satu strategi yang menarik dan sederhana saat ini dalam ilmu rekayasa kristal adalah kokristal. Kokristal adalah kompleks kristal yang terdiri dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen (Trask,

Motherwill, & Jones, 2006). Pembentukan kokristal (kokristalisasi) melibatkan penggabungan obat dengan pembawa atau bahan obat lain untuk memodifikasi sifat-sifat fisikokimia zat aktif padat, terutama masalah kelarutan dan laju disolusi. Sifat fisikokimia zat aktif obat dan sifat partikel dapat dimodifikasi dengan tetap mempertahankan aktifitas intrinsik molekul obat (Mirza, 2008).

4-Aminopiridin merupakan senyawa organik yang larut baik di dalam air yaitu 11,2 g/100 ml (USEPA/OPPTS, 2014) dan beberapa pelarut organik seperti metanol, etanol, aseton, isopropanol, asetonitril, dan etil eter pada suhu 25°C (Haynes, 2013). Secara farmakologi, 4-aminopiridin digunakan sebagai penghambat kanal kalium pada pasien *multiple sclerosis* dengan aktivitasnya sebagai antiinflamasi. (Suhera, Samalus, Altubuly & Zegallai, 2016; Franciosi, *et al.*, 2006; Mirshafiey, *et al.*, 2010). Namun aktivitas 4-aminopiridin pada dosis harian (2-3.25 mg/kg/hari) dilaporkan menimbulkan permasalahan pada fungsi ginjal dan hati pasien (King, Natha, Kenneth, Katz, & Anthony, 2012). Oleh karena itu, penurunan dosis 4-aminopiridin sangat diharapkan namun aktivitas antiinflamasi masih dapat diperoleh secara optimum.

Strategi yang biasa digunakan untuk memprediksi pembentukan kokristal adalah model berbasis ΔpK_a antara basa dan asam penyusun kokristal, energi *synthon* dan ikatan hidrogen. Nilai ΔpK_a antara 4-aminopiridin ($pK_a = 9,2$) dan asam usnat ($pK_a = 10,7$) adalah -1,5 (Lewis, 2002; Francolini, L., Vincenzo T., & Fernanda, 2013). Nilai ΔpK_a ini mendukung teori Cruz-Cabeza (2012) yang menyatakan bahwa senyawa

dengan $\Delta pK_a < -1$ berpotensi membentuk kokristal. Penggabungan asam usnat dan 4-aminopiridin menjadi kokristal diduga kuat akan membentuk *supermolecular heterosynthon* fenol-piridin dengan ikatan hidrogen antara gugus O-H...N dan *synthon* asam-piridin oleh gugus O...H-N dalam keadaan padat. Hal ini didasari oleh penelitian yang membuktikan bahwa kokristal sering terbentuk oleh energi *synthon*, diantaranya adalah gugus fenol-piridin dan asam-piridin (Desiraju, 1995).

Berdasarkan pertimbangan diatas, maka pada penelitian kali ini akan dilakukan pembentukan kokristal asam usnat dan 4-aminopiridin. 4-aminopiridin diharapkan mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam usnat dan menghasilkan efek yang sinergis sebagai antiinflamasi maupun meningkatkan aktifitas farmakologi lain dari asam usnat. Kokristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *Powder X-ray Diffraction (XRD)*, *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, spektroskopi FT-IR, *Scanning Electron Microcopy (SEM)*, uji kelarutan dan laju disolusi.

