

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia dikenal sebagai negara yang kaya akan keanekaragaman spesies tumbuhan, sekitar tujuh hingga tiga puluh ribu jenis tumbuhan memiliki potensi sebagai bahan obat. Berdasarkan data dari riset kesehatan dasar (riskesdas) tahun 2011, sekitar 49% penduduk Indonesia menggunakan obat herbal dalam pengobatan dan pemeliharaan kesehatan. Angka tersebut meningkat di tahun 2018 menjadi 59% (1). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan obat herbal masih populer di kalangan masyarakat Indonesia.

Salah satu tumbuhan yang umum digunakan sebagai obat herbal adalah rimpang kencur. Sekitar 48% rimpang kencur digunakan dalam bentuk ekstrak dan sudah dikemas menjadi produk jadi (2). Akan tetapi, ekstrak rimpang kencur memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Senyawa utama yang terkandung dalam rimpang kencur adalah etil p-metoksisinamat (EPMS) yang mencapai hampir 80% dari ekstraknya (3). EPMS sebagai senyawa mayor yang terkandung di dalam ekstrak rimpang kencur menunjukkan angka kelarutan sebesar 3 $\mu\text{g/mL}$ (4). Kelarutan yang rendah ini disebabkan karena etil p-metoksisinamat memiliki gugus ester dengan cincin benzena dan gugus metoksi nonpolar serta gugus karbonil yang berikatan dengan etil (5).

Kelarutan merupakan aspek krusial dalam proses penyerapan dan ketersediaan hayati obat di dalam darah. Kelarutan akan mempengaruhi laju disolusi obat untuk mencapai konsentrasi terapeutik di dalam sirkulasi sistemik sehingga menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan (6). Oleh karena itu, kelarutan obat yang rendah menjadi masalah fundamental dalam pengembangan obat, terutama obat yang ditujukan untuk penggunaan oral. Sediaan rute oral menjadi sediaan yang paling umum dan disukai. Hal ini dipengaruhi oleh kemudahan dalam penggunaan, efektivitas biaya, rendahnya kendala sterilitas, dan desain bentuk sediaan yang fleksibel (6).

Beberapa strategi telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat, seperti pembentukan garam atau penambahan gugus polar ataupun gugus yang

dapat diionisasi ke dalam struktur obat menghasilkan *pro-drug*. Metode tersebut memiliki beberapa kekurangan, yaitu hanya berlaku untuk obat yang bersifat asam atau basa lemah, tidak sesuai untuk obat netral. Selain itu, ketersediaan hayati obat dalam darah juga cenderung rendah dikarenakan terjadinya konversi *in vivo* obat menjadi bentuk asam atau basa (7). Metode pengurangan ukuran partikel juga digunakan untuk mengatasi masalah kelarutan, akan tetapi produk obat akan mudah karena adanya tekanan fisik dan termal selama proses pengurangan ukuran partikel (8).

Upaya peningkatan kelarutan EPMS belum banyak dilakukan. Salah satu metode yang pernah dilakukan adalah metode pembentukan ko-kristal dengan asam sitrat sebagai koformer. Hasil penelitian ini hanya meningkatkan kelarutan EPMS menjadi 1,4 kali kelarutan EPMS murni (4). Hal tersebut disebabkan oleh kristalinitas yang lebih tinggi sehingga ikatan antarmolekul yang kuat.

Penelitian lain menggunakan nanopartikel mesopori silika berhasil meningkatkan kelarutan senyawa etil p-metoksisinamat hingga 2,6 kali lipat dibandingkan senyawa murni (9). Dalam penelitian tersebut struktur kristal EPMS berubah menjadi bentuk amorf. Hal inilah yang memiliki peran penting dalam peningkatan kelarutan EPMS. Akan tetapi, proses pembentukan nanopartikel mesopori silika cukup rumit. Maka dari itu, metode dispersi padat yang memiliki prinsip mengubah bentuk kristal menjadi amorf namun lebih mudah untuk dilakukan dapat diteliti pada penelitian ini.

Dispersi padat merupakan suatu proses dispersi bahan obat yang bersifat hidrofobik ke dalam pembawa atau matriks yang bersifat hidrofilik dalam keadaan padat. Dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan suatu obat dengan mengubah bentuk partikel dari kristal menjadi amorf (10). Dalam keadaan amorf obat lebih mudah larut dalam air. Hal ini disebabkan karena rendahnya energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi kristal selama proses pelarutan sehingga dapat memaksimalkan pelepasan obat.

Salah satu teknik pembentukan dispersi padat adalah teknik *freeze drying*. Teknik ini memberikan tekanan dan suhu yang rendah selama proses pembentukan dispersi padat. Etil p-metoksisinamat memiliki sifat mudah terhidrolisis dan tidak stabil pada suhu panas dengan titik leleh 48 – 50°C (11). Oleh sebab itu, teknik

freeze drying sebagai teknik yang cocok digunakan dalam pembentukan dispersi padat pada penelitian ini. Hal tersebut juga didukung oleh penelitian yang telah dilakukan terkait penerapan dispersi padat dengan metode *freeze drying*. Penelitian tersebut menunjukkan hasil yang positif pada ekstrak jahe dengan peningkatan kelarutan dan laju disolusi ekstrak, serta perbaikan stabilitas (12).

Penelitian lain juga membuktikan bahwa dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan kencur hitam (*Kaempferia parviflora*), trimetoksiflavon sebagai senyawa penanda, dalam perbandingan polimer *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) (1:2). Peningkatan kelarutan ekstrak tersebut hampir tiga kali lipat dibanding ekstrak yang tidak dibentuk dispersi padat (13). Hal ini memperlihatkan bahwa HPMC berpotensi sebagai polimer pembawa pada penelitian ini. HPMC merupakan polimer turunan selulosa yang bersifat non-ionik dan larut dalam air (14).

Lebih dari 50% produk dispersi padat dipasarkan dengan polimer HPMC (14). Hal tersebut menunjukkan bahwa polimer ini merupakan pilihan polimer yang cocok untuk pembuatan dispersi padat secara komersial. HPMC memiliki sifat yang dapat mendukung stabilitas fisik dispersi padat dimana nilai *transision glass* (T_g) yang tinggi sehingga dapat membatasi mobilitas molekuler obat dalam matriks amorf (15). Interaksi yang kuat antara obat dan polimer mampu menjaga homogenitas dan mencegah pemisahan fasa, serta adsorpsi kelembaban yang rendah.

Dari uraian di atas, konsumsi obat herbal di Indonesia cukup tinggi, khususnya ekstrak rimpang kencur. Akan tetapi, perhatian terkait kelarutan senyawa mayor rimpang kencur, etil p-metoksisinamat, belum banyak dikaji. Sedangkan, kelarutan menjadi aspek penting dalam proses disolusi obat dan ketersediaan hayati obat di dalam darah. Oleh karena itu, peningkatan laju disolusi etil p-metoksisinamat dari rimpang kencur dengan dispersi padat menggunakan metode *freeze drying* dapat dikembangkan dalam penelitian ini. Selanjutnya, dilakukan studi terhadap karakter dispersi padat yang terbentuk berupa analisis *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), dan analisis spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FT-IR). Setelah itu, dapat dilanjutkan dengan uji disolusi untuk

mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat terhadap peningkatan laju disolusi EPMS.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah dispersi padat EPMS isolat – *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) *medium viscosity* dapat terbentuk menggunakan metode *freeze drying*?

1.2.2 Apakah laju disolusi EPMS isolat meningkat dengan pembentukan dispersi padat EPMS isolat – HPMC?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Untuk membentuk dispersi padat EPMS isolat – HPMC menggunakan metode *freeze drying*.

1.3.2 Untuk meningkatkan laju disolusi EPMS isolat – HPMC.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 H₀: Dispersi padat EPMS isolat dengan HPMC menggunakan metode *freeze drying* tidak terbentuk.

H₁: Dispersi padat EPMS isolat dengan HPMC menggunakan metode *freeze drying* dapat terbentuk.

1.4.2 H₀: Laju disolusi EPMS isolat sama dengan pembentukan dispersi padat dengan HPMC.

H₁: Laju disolusi EPMS isolat meningkat dengan pembentukan dispersi padat dengan HPMC.

