

## BAB I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Lada hitam merupakan salah satu tanaman yang memiliki banyak khasiat yang berasal dari India dan Asia tenggara (Madhavi, et al., 2009). Tanaman ini sudah digunakan sebagai obat tradisional semenjak beberapa ribu tahun yang lalu. Pada pengobatan tradisional India atau yang lebih dikenal dengan Ayurveda, tanaman ini sudah digunakan sebagai pengobatan gangguan pada lambung, merangsang pencernaan, dan mengurangi diare (Rohlof, 2016). Laporan pengobatan tradisional Cina membuktikan bahwa tanaman ini digunakan sebagai terapi pengobatan kolera, sakit perut, malaria dan kanker. Senyawa ini juga memiliki efek karmenatif dan stimulasi (Madhavi, et al., 2009).

Kandungan senyawa kimia dari tanaman ini adalah minyak atsiri, resin dan alkaloid (Madhavi, et al., 2009). Beberapa alkaloid yang terkandung dalam tanaman ini adalah piperidine, piperettin, piperanin, pipersid dan piperin. Kandungan minyak atsirinya berkisar antara 1-2,5%. Kandungan piperinnya adalah 5-9% (Madhavi, et al., 2009). Piperin merupakan salah satu senyawa utama yang memiliki banyak efek farmakologi ini mempunyai isomer cis dan trans berupa isopiperin, chavicine, dan isochavicine (Ezawa, et al., 2016).

Piperin atau (E,E)-1-[5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2,4-pentadienyl]piperidine memiliki rumus molekul  $C_{17}H_{19}NO_3$  (Saha, et al., 2013) dengan berat molekul 285. Log P = 2,25 (Sumoro, et al., 2009). Titik lebur dari zat ini adalah  $135^{\circ}C$  (Ashour, et al., 2016). Piperin berupa kristal kuning pucat. Kelarutan senyawa ini sangat sukar larut dalam air (40 mg/L pada suhu  $18^{\circ}C$ ), namun mudah larut dalam alkohol (1g/15 mL) dan eter (1 g/1,7 mL) (Vasavirama, dan Upender 2014). Piperin bersifat basa lemah, piperin mempunyai kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Shao, et al., 2014). Obat yang memiliki kelarutan rendah, dan permeabilitas yang tinggi digolongkan dalam kelas II menurut Biopharmaceutics Classification System (BCS) (Pramudhita, 2016).

Kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi merupakan salah satu sifat fisikokimia yang sangat penting dalam pengembangan bentuk sediaan padat yang berkualitas dan efektif. Laju disolusi zat aktif farmasi dalam media saluran cerna akan mempengaruhi laju absorpsi dan ketersediaan hayati zat aktif dalam sirkulasi sistemik (plasma) (Zaini et al, 2011). Metode yang dapat dimanfaatkan untuk peningkatan kelarutan obat seperti pengurangan ukuran partikel, pembentukan garam, kompleks inklusi dengan siklus ekstrin, liposom, amorfisasi, pembentukan kokristal, dan dispersi padat (Song, et al., 2013).

Kokristal dapat didefinisikan sebagai kristal kompleks dari dua atau lebih konstituen yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi non kovalen. Beberapa metode yang sering digunakan untuk membentuk kokristal adalah metode grinding dan metode pelarutan (Mirza et al., 2008). Salah satu teknik menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan adalah kokristalisasi. Teknik ini dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat-obat yang sukar larut dalam bentuk padat, dengan menggabungkan dua atau lebih komponen, dimana salah satunya bertindak sebagai host (tuan rumah) dan komponen lainnya bertindak sebagai guest (tamu) atau disebut juga koformer, yang membentuk satu kristal secara bersama-sama melalui ikatan non kovalen. Teknik kokristalisasi ini dapat membentuk campuran eutektik sederhana, larutan padat (campuran kristal atau solid solution) dan senyawa molekular (fase kokristalin baru atau padatan kokristal) (Darusman et al., 2016).

Koformer dalam upaya peningkatan laju kelarutan harus meningkatkan kelarutan obat dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen dengan obat contohnya ikatan hidrogen, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompatibel secara kimia dengan tidak membentuk ikatan kompleks dengan obat (Mirza et al., 2008). Ikatan hidrogen yang merupakan interaksi non kovalen adalah suatu kunci dalam pembentukan kokristal (Sekhon, 2009).

Sakarin mempunyai persyaratan sebagai koformer yang baik. Sakarin larut dalam pelarut alami yaitu air. Sakarin telah banyak digunakan dalam pembentukan kokristal (Rowe et al., 2009). Berdasarkan dari penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal sakarin dengan indometasin menggunakan metode pelarutan

hasil dari kokristal indometasin-sakarín menunjukkan laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan indometasin tunggal. Salah satu contoh ikatan yang terbentuk antara kokristal indometasin dengan sakarin yaitu ikatan antara gugus karboksil yang dimiliki oleh indometasin dengan gugus amida yang ada pada sakarin. Ikatan tersebut berupa ikatan nonkovalen yang tidak kuat (Basavoju *et al.*, 2008). Sakarin memiliki gugus amida yang mampu berikatan secara non kovalen dengan gugus karbonil yang ada pada piperin membentuk ikatan hidrogen sehingga membentuk kokristal.

Pada penelitian ini, pembentukan kokristal dilakukan dengan metode pelarutan. Kokristalisasi ini dapat diprediksi dengan model berbasis pKa dimana senyawa yang memiliki nilai  $\Delta pK_a < -1$  berpotensi membentuk kokristal (Cruz-Cabeza, 2012). Nilai  $\Delta pK_a$  antara sakarin pKa= 1,6 (Rowe *et al.*, 2009) dan piperin pKa= 12 (Gorgani *et al.*, 2016) adalah -10,4. Pembentukan kokristal juga dapat diprediksi dengan rekayasa synthon (kecenderungan terjadinya ikatan hidrogen), dimana sakarin memiliki gugus N-H pada strukturnya yang memungkinkan terbentuknya synthon dengan berikatan pada gugus karbonil piperin.

Berdasarkan hal di atas, pada penelitian ini akan dibuat kokristal piperin dengan sakarin menggunakan metode penguapan pelarut. Kokristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan *Powder X-ray Diffraction (XRD)*, *Differential Thermal Analysis (DTA)*, spektrofotometri IR, identifikasi dengan spektrofotometri UV-vis, uji kelarutan, dan uji disolusi.

## B. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pembentukan kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut dapat meningkatkan kelarutan piperin?
2. Bagaimanakah pembentukan kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut dapat meningkatkan laju disolusi piperin?

## C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui karakteristik kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut melalui uji XRD, DSC dan FTIR
2. Untuk mengetahui pembentukan kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut dapat meningkatkan kelarutan piperin
3. Untuk mengetahui pembentukan kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut dapat meningkatkan laju disolusi piperin

#### D. Manfaat Penelitian

1. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian, khususnya dalam bidang sains dan teknologi.
2. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan, wawasan, dan bahan perbandingan serta sebagai dasar penelitian selanjutnya untuk memperoleh hasil yang lebih baik.
3. Bagi industri farmasi, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dan sebagai tambahan referensi dalam pengembangan obat baru.

#### E. Hipotesis

H<sub>0</sub> : Pembentukan kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin

H<sub>1</sub> : Pembentukan kokristal piperin-sakarín dengan metode penguapan pelarut tidak dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin