

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa turunan asam sinamat yang memiliki gugus metoksi pada posisi para. Senyawa ini memiliki aktivitas sebagai analgetik, antiinflamasi, antidiabetes, hepatoprotektif, dan antibakteri (Isadiartuti *et al.*, 2023). Sintesis APMS dapat dilakukan melalui reaksi hidrolisis dengan mengubah etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yang berasal dari isolasi kencur (*Kaempferia galanga* L.) (Indriyanti *et al.*, 2022). Kelarutan APMS dalam air tergolong rendah, dengan nilai 0,71 mg/mL pada suhu 25°C (HMDB, 2023). Kelarutan yang rendah merupakan masalah utama dalam pengembangan obat baru karena mempengaruhi laju disolusi obat dan membatasi penyerapan obat.

Kelarutan merupakan salah satu faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi absorpsi dan efektivitas terapeutik suatu obat. Pengembangan formulasi dapat mengalami kegagalan jika obat memiliki kelarutan air yang rendah. Laju disolusi dan kelarutan zat yang rendah pada cairan gastrointestinal mengakibatkan bioavailabilitas yang tidak memadai. Upaya untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat hidrofobik masih menjadi salah satu tugas yang kompleks dalam pengembangan obat. Beberapa metode telah diperkenalkan untuk mengatasi masalah ini yaitu modifikasi fisika (dispersi padat, kokristalisasi, mikronisasi, nanosuspensi, dan lainnya), modifikasi kimia (pembentukan garam, pembentukan kompleks, perubahan pH, derivatisasi, penggunaan dapar),

penggunaan *adjuvant* seperti kosolven dan surfaktan (Dalvi *et al.*, 2015; Tekade and Yadav, 2020).

Dispersi padat merupakan produk solid yang terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif yang bersifat hidrofobik dan polimer yang bersifat hidrofilik terdispersi secara molekuler dalam bentuk partikel amorf yang dibuat dengan metode peleburan (*fusi*), pelarutan atau peleburan dan pelarutan (Gupta *et al.*, 2014). Metode dispersi padat telah terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati obat yang sulit larut dalam air karena kelebihanannya yang praktis, ekonomis, dapat memperbaiki kestabilan bahan obat, meningkatkan kelarutan obat-polimer dalam fraksi amorf serta meningkatkan kemampuan terbasahi dan porositas dari bahan obat (Trianggani dan Sulistyaningsih, 2018).

HPMC merupakan polimer hidrofilik non-ionik berbasis selulosa yang larut dalam air dan pelarut organik sehingga dapat menjadi pilihan dalam pembuatan dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi. Kelarutan HPMC dalam air memungkinkan formulasi dispersi padat dengan teknik *freeze drying*. HPMC digunakan untuk mencegah nukleasi kristal, meningkatkan supersaturasi, dan menjaga stabilitas larutan amorf pada suhu kamar. Sebagai polimer, HPMC mendominasi lebih dari 50% produk dispersi padat di pasaran. HPMC menjadi solusi signifikan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan cara meningkatkan kelarutan dan disolusi (Nair *et al.*, 2020).

Freeze drying atau pengeringan beku merupakan teknologi pengeringan non termal dengan menggunakan suhu yang rendah. Zat aktif dan polimer

dilarutkan bersama dalam pelarut yang sesuai, dibekukan dan disublimasikan untuk mendapatkan dispersi molekul terliofilisasi. Keuntungan dari *freeze drying* adalah zat aktif mengalami tekanan termal minimal selama pembentukan dispersi padat dan risiko pemisahan fase diminimalkan segera setelah larutan divitrifikasi (Mir and Khan, 2017). Keuntungan lainnya yaitu meminimalkan penyusutan dan perubahan struktural, menghilangkan air lebih cepat, mempertahankan kandungan dalam produk dan perubahan minimal pada bau, rasa dan warna (Habibi dkk., 2019).

Kelarutan APMS telah berhasil ditingkatkan dengan metode pembentukan kompleks inklusi. Studi yang dilakukan oleh Isadiartuti *et al* (2021) menunjukkan bahwa APMS dapat membentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin (β CD) dan hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP β CD). Hasilnya terjadi peningkatan kelarutan yang dilihat dari peningkatan konsentrasi β -siklodekstrin atau hidroksipropil- β -siklodekstrin. Selain pembentukan kompleks inklusi, kelarutan APMS dapat ditingkatkan dengan cara kokristal menggunakan koformer kafein (Setyawan *et al.*, 2023) dan asam suksinat (Sulistyowaty *et al.*, 2022) dengan metode *solvent evaporation*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kokristal APMS dengan koformer berhasil meningkatkan kelarutan APMS. Kokristal ini memiliki karakteristik fisikokimia yang berbeda dari campuran fisik dan bahan awalnya. Namun, penelitian sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 dengan metode *freeze drying* belum ada diteliti hingga saat ini.

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS dengan

metode *freeze drying*. Senyawa yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), analisis difraksi sinar-X, *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Scanning Electron Microcopy* (SEM), dan dilakukan uji perolehan kembali, uji kelarutan dan uji disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi pembentukan amorf pada sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 dengan metode *freeze drying*?
2. Apakah sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 dengan metode *freeze drying* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 dapat membentuk amorf yang dilihat dari perubahan karakteristik fisikokimia.
2. Untuk mengetahui pengaruh pembentukan sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 terhadap kelarutan dan laju disolusi APMS.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk menghasilkan sistem dispersi padat APMS-HPMC 2910 yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia, meningkatkan kelarutan dan laju disolusi APMS.
2. Penelitian ini juga dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan modifikasi sediaan APMS.