

## I. PENDAHULUAN

Asam usnat merupakan metabolit sekunder derivat dibenzofuran yang pertama kali diisolasi pada tahun 1844 serta disintesa antara tahun 1933 dan 1937 (Ingolfsdottir, 2002). Asam usnat berasal dari tumbuhan lichen yakni terbentuk dari simbiosis antara jamur (mycobionts) dan alga atau cyanobacteria (photobionts) (Al-Thani dan Al-Meri, 2011). Asam usnat dapat diperoleh dari berbagai spesies lichen, diantaranya *Cladonia* (Cladoniaceae), *Usnea* (Usneaceae), *Lecanora* (Lecanoraceae), *Ramalina* (Ramalinaceae), *Evernia*, *Alectoria* (Alectoriaceae) serta *Parmelia* (Parmeliaceae) (Ingolfsdottir, 2002).

Asam usnat memiliki aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antimikroba, antiprotozoa, antivirus, antiproliferatif, analgesik, antipiretik dan antiinflamasi (Ingolfsdottir, 2002). Aktifitas antiinflamasi dari asam usnat ditunjukkan dengan kemampuannya dalam mengatasi edema pada mencit (Vijayakumar, 2000). Pada pra pengobatan penyakit paru, asam usnat menunjukkan laju ketahanan paru dan keadaan edema menjadi lebih baik (Su, *et al.*, 2014).

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Asam usnat termasuk kedalam BCS kelas II, yaitu zat aktif yang memiliki permeabilitas membran tinggi tetapi kelarutan dalam air rendah (Backor, *et al.*, 1998; Cocchietto, 2002). Asam usnat memiliki nilai koefisien partisi (log P) 2,88 (Sangster, 1993) dan kelarutan <0,01 g/100 ml dalam air (O'Neil, 2001). Obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi sering menunjukkan absorpsi yang rendah karena kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang buruk

sehingga mengakibatkan bioavailabilitas oral yang rendah (Sathigari, 2009). Absorpsi oral dari asam usnat ditentukan oleh kecepatan disolusinya. Oleh karena itu diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi untuk meningkatkan bioavailabilitas peroral asam usnat.

Peningkatan kelarutan asam usnat telah dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya adalah dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan asam usnat 5 kali lebih baik (Vesna, *et al.*, 2012). Pembentukan mikroenkapsulasi asam usnat dengan mikrosfer PLGA meningkatkan kelarutan asam usnat 21 kali lebih baik (Costayz, *et al.*, 2002).

Salah satu metoda untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat yang menarik, sederhana, serta akhir-akhir ini dikembangkan adalah teknik kokristal (Zaini, *et al.*, 2011). Kokristal merupakan kompleks kristal yang terdiri dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen (Trask, *et al.*, 2006). Pembentukan kokristal dapat memperbaiki kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas serta stabilitas zat aktif. Metode pembentukan kokristal yang sering digunakan adalah metode pelarutan dan metode *grinding*. (Qiao, *et al.*, 2011).

Peningkatan kelarutan obat dengan metode kokristal telah berhasil dilakukan terhadap obat dengan kelarutan rendah diantaranya pembentukan kokristal indometasin-sakarin yang telah meningkatkan kelarutan indometasin (Basajovu, *et al.*, 2008). Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan pembentukan kokristal asam usnat dengan piperin yang memperbaiki kelarutan asam usnat sebanyak 28 kali lebih baik menggunakan metode *solvent drop grinding* (Nisak, 2017). Pada

penelitian lainnya dilakukan peningkatan kelarutan asam usnat melalui pembentukan kokristal asam usnat dengan 4- Aminopiridin menggunakan metode *solvent drop grinding* yang meningkatkan kelarutan asam usnat sebanyak 44 kali lipat (Utami, 2017). Hasil kokristalisasi menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan kelarutan asam usnat murni.

Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain dalam sebuah kisi kristal yang disebut agen kokristalisasi atau koformer. Pada penelitian ini digunakan *N-Methyl-D-glucamine* sebagai koformer untuk membentuk kokristal asam usnat. *N-Methyl-D-glucamine* adalah basa organik yang digunakan sebagai agen pengatur pH dan peningkat kelarutan suatu zat. *N-Methyl-D-glucamine* memiliki sifat mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol 95%, dan praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. *N-Methyl-D-glucamine* sering digunakan pada formulasi sediaan parenteral dan tergolong tidak toksik sebagai eksipien (Rowe, *et al.*, 2009). Sebelumnya, penggunaan *N-Methyl-D-glucamine* telah berhasil meningkatkan kelarutan suatu zat yakni dengan pembentukan garam ketoprofen dengan *N-Methyl-D-glucamine* yang dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen murni (Rahmasari, 2006).

Pada penelitian ini, pembentukan kokristal asam usnat dengan menggunakan *N-Methyl-D-glucamine* dilakukan dengan metode *Solvent Drop Grinding*. Pembentukan kokristal diprediksi menggunakan model berbasis  $\Delta pK_a$ , dimana senyawa dengan nilai  $\Delta pK_a < -1$  berpotensi membentuk kokristal (Cruz-Cabeza, 2012). Nilai  $\Delta pK_a$  antara *N-Methyl-D-glucamine* ( $pK_a = 9,5$ ) dan asam usnat ( $pK_a = 10,7$ ) adalah  $-1,2$  (Rowe, *et al.*, 2009). Selain itu, pembentukan kokristal

juga diprediksi dengan rekayasa *synthon*, dimana *N-Methyl-D-glucamine* memiliki gugus N-H pada strukturnya yang memungkinkan terbentuknya *synthon* dengan berikatan hidrogen pada gugus karbonil asam usnat (Thipparaboina, *et al.*, 2016).

Pembentukan kokristal asam usnat dan *N-Methyl-D-glucamine* diharapkan memiliki kelarutan yang lebih baik. Kokristal yang didapat akan dikarakterisasi dengan difraksi sinar-X, *Differential Scanning Colometry*, spektroskopi FT-IR, dan SEM (*Scanning Electron Microscopy*).

