

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Aktivitas biologis suatu senyawa dalam sistem biologis dipengaruhi oleh beberapa faktor. Salah satu faktor yang penting adalah parameter hidrofobik atau lipofilik. Salah satu dari parameter hidrofobik atau lipofilik adalah koefisien partisi. Kecepatan absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh koefisien partisinya.

Kecepatan absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh koefisien partisinya. Hal ini disebabkan oleh komponen dinding usus yang sebagian besar tersusun dari lipida. Koefisien partisi merupakan perbandingan jumlah senyawa dalam fase minyak dan fase air (Sri, *et al*, 2011). Dengan demikian obat-obat yang mudah larut dalam lipid akan dengan mudah diabsorpsi dan juga sebaliknya. Sehingga sangat penting menentukan koefisien partisi dari GVT-0 dalam pengembangan GVT-0 untuk memaksimalkan efek terapetiknya.

Jumlah bentuk terion dan tak terion suatu senyawa dipengaruhi oleh nilai pH lingkungan. Bentuk terion mudah larut dalam fase air, sedangkan bentuk tak terion mudah larut dalam fase lipid. Senyawa dengan jumlah bentuk tak terion lebih banyak daripada jumlah bentuk terion akan memiliki nilai koefisien partisi yang besar. Hal tersebut dikarenakan kadar dalam fase lipid lebih besar daripada kadar dalam fase air, (Sinko *et al.*, 2011). Senyawa yang larut dalam fase minyak memiliki nilai koefisien partisi yang lebih besar (Aryani, 2005).

Lipofilisitas pada pH yang berbeda adalah hal yang paling penting pada tahap awal desain dan pengembangan obat baru dalam industri farmasi. Hal ini disebabkan setelah aplikasi oral, obat menghadapi kondisi pH yang berbeda. Mulai dari 6,8 menjadi 7,3 di mulut, turun ke pH 1 hingga 3,5 di perut, pH usus halus yang meningkat dari duodenum 4-6, jejunum 6-7, ileum 7-8, dan akhirnya, pH 5,5 sampai 8 di usus besar. Oleh karena itu, memiliki dampak signifikan pada sifat fisikokimia lainnya, seperti lipofilisitas, kelarutan, dan permeabilitas. Sehingga sifat-sifat ini mempengaruhi farmakokinetik, seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi zat. Dengan demikian, sangat penting menentukan lipofilisitas obat pada pH yang berbeda untuk memastikan stabilitas dan ketersediaan obat di sepanjang jalannya di dalam tubuh manusia.

Pada penelitian ini dilakukan penentuan nilai parameter lipofilisitas ($\log P$) senyawa gamavuton (GVT-0) secara percobaan. GVT-0 adalah suatu analog kurkumin yang digunakan sebagai antikanker. Mutiah 2015 menyebutkan bahwa kurkumin diekstraksi dari tanaman *Curcuma sp* terbukti secara studi preklinik dengan pendekatan *in vitro* dan *in vivo* dengan kemampuannya dapat mengatur factor transkripsi, faktor pertumbuhan, sitokin inflamasi, protein kinase dan enzim. Pada studi klinik kurkumin terbukti efektif sebagai terapi kanker diantaranya sebagai terapi paliatif, pencegahan, dan terapi kuratif kanker kolon, kanker payudara, kanker pancreas dan multiple myeloma. Namun terdapat juga kekurangan kurkumin yaitu kestabilan terhadap pH dan cahaya. Pada pH 8,5-10 dengan waktu yang relatif lama dapat mengalami

proses disosiasi, kurkumin mengalami degradasi membentuk asam ferulat dan feruloimetan. Adanya cahaya dapat menyebabkan terjadinya degradasi fotokimia senyawa. Hal ini karena adanya gugus metilen aktif (-CH-) diantara gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen, 2002).

Senyawa gamavuton-0 (GVT-0) merupakan senyawa analog kurkumin dengan rumus molekul 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on yang mempunyai jembatan rantai karbon yang lebih pendek (pentadienon) daripada kurkumin (heptadiendion), satu gugus karbonil dan tidak mempunyai gugus metilen. Senyawa ini lebih stabil pada pH di atas 6,5 dibandingkan dengan kurkumin dan tetap mempunyai sifat antioksidan dan antiinflamasi melalui mekanisme penangkap radikal oksigen (Sardjiman *et al.*, 1997). Sehingga GVT-0 merupakan salah satu senyawa yang diharapkan dapat diproduksi dengan skala industri. Senyawa gamavuton (GVT-0) dapat disintesis dari aseton dan vanilin sebagai starting material dengan perbandingan mol secara teoritis 2:1. Penggabungan antara vanilin dan aseton melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Sardjiman, 2000).

Beberapa penelitian sebelumnya telah banyak dilakukan sintesis senyawa GVT-0 namun belum diperoleh senyawa yang murni. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wijaya (2015), menyatakan bahwa setelah dilakukan pemurnian menggunakan metode maserasi terdapat dua spot hasil analisis menggunakan KLT. Satu spot memiliki Rf yang sama dengan vanilin yaitu 0,73 dan satu spot lagi memiliki Rf yang sama dengan GVT-0 yaitu 0,52. Hal tersebut diartikan bahwa senyawa GVT-0 yang masih belum murni karena

masih terdapat senyawa starting material dari sintesis GVT-0 yaitu vanilin. Hal yang sama dikemukakan oleh Komarudin (2017), dan Rifai (2017). Oleh karena itu peneliti bermaksud untuk lebih memurnikan GVT-0 yang telah disintesis oleh peneliti sebelumnya menggunakan metode remaserasi.

Penelitian ini merupakan salah satu tindakan yang dilakukan untuk menyelesaikan suatu masalah. Kunci dalam menyelesaikan segala persoalan adalah dengan ilmu dan orang yang berilmu akan mendapatkan kehormatan di sisi Allah SWT dan Rasul-Nya sesuai firman-Nya dalam Q.S. Al Mujadalah/58: 11.

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ
 انشُرُوا فَاَنْشُرُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ

Artinya: *"Hai orang-orang beriman apabila dikatakan kepadamu: "Berlapang-lapanglah dalam majlis", maka lapangkanlah niscaya Allah akan memberi kelapangan untukmu. Dan apabila dikatakan: "Berdirilah kamu", maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan."*

Rasulullah SAW juga menegaskan keutamaan ilmu yang bermanfaat, baik semasa di dunia bahkan setelah wafat. Rasulullah SAW bersabda:

"Jika seorang manusia mati, maka terputuslah darinya semua amalnya kecuali dari tiga hal; dari sedekah jariyah atau ilmu yang diambil manfaatnya atau anak shalih yang mendoakannya." (HR. Muslim no. 1631)

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah metode remaserasi efektif terhadap pemurnian senyawa GVT-0?
2. Bagaimana nilai koefisien partisi GVT-0 dalam sistem pelarut kloroform-air?
3. Bagaimana pengaruh pH terhadap koefisien partisi GVT-0 dalam sistem pelarut kloroform-air?

C. Keaslian Penelitian

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dilaporkan oleh para peneliti bahwa penelitian terhadap GVT-0 telah banyak dilakukan. Namun penelitian terhadap uji koefisien partisi GVT-0 masih belum dilaporkan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan karena masih terbatasnya informasi mengenai sifat fisikokimia dari GVT-0 yang berguna untuk pengembangan formulasi sediaan GVT-0.

Penelitian ini didasarkan dari penelitian-penelitian sejenis yang telah dilakukan. Penelitian-penelitian tersebut terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Penelitian GVT-0 yang telah dilakukan.

No.	Penelitian	Keterangan
1	Peneliti	Ismanurrahman Hadi (2015).
	Judul Penelitian	Optimasi Kadar Asam pada Sintesis Senyawa Antikanker Gamavuto-0 (GVT-0) Menggunakan Regresi Polinomial Orde Dua.
	Desain Penelitian	Eksperimental laboratorik dan eksperimental komputasi.
	Kesimpulan	a). Kadar katalis asam mempengaruhi rendemen hasil sintesis GVT-0 secara signifikan. b). Kadar katalis asam yang optimal menggunakan katalis HCl 37% sebanyak 50 μ l. c). Pemurnian hasil sintesis menggunakan metode maserasi dan hasil dianalisis dengan KLT memperlihatkan dua noda menunjukkan bahwa senyawa belum murni.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk menentukan kadar katalis asam yang optimal untuk sintesis GVT-0 sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
2	Peneliti	Komarudin (2017)
	Judul Penelitian	Aplikasi Response Surface Methodology Pada Optimasi Sintesis Gamavuton-0 (GVT-0) sebagai Senyawa Antikanker
	Desain Penelitian	Eksperimental komputasi.
	Kesimpulan	a). Aplikasi Response Surface Methodology menggunakan box behken memberikan desain eksperimen sebanyak 15 kali percobaan yang dapat menghemat waktu dan biaya b). Nilai optimum sintesis (GVT-0) pada raw starting material, katalis, dan waktu lama pemanasan yang digunakan untuk mendapatkan hasil rendemen terbanyak adalah 4:1, 56 mikroliter, dan 3 jam dengan hasil rendemen sebesar 5,808 gram. c). Pemurnian hasil sintesis menggunakan metode

		maserasi dan hasil dianalisis dengan KLT memperlihatkan dua noda menunjukkan bahwa senyawa belum murni.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk menentukan raw starting material, katalis, dan waktu pemanasan yang optimal sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
3.	Peneliti	Alfan Fadhilah (2019)
	Judul Penelitian	Pemurnian Senyawa Antikanker Turunan Kurkumin (1,5-Bis(4'-Hidroksi-3'-Metoksifenil)-1,4-Pentadien-3-On) Menggunakan Kromatotron
	Desain Penelitian	Eksperimental
	Kesimpulan	a). Kromatotron efektif untuk memurnikan serta memisahkan senyawa turunan kurkumin (Gamavuton-0) dari senyawa raw material. b). Gamavuton-0 menunjukkan hasil murni secara KLT dan titik lebur.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan pemurnian menggunakan metode komatotron sedangkan penelitian yang akaan dilakukan menggunakan metode remaserasi.
4.	Peneliti	Kurnia <i>et al.</i> , (2019)
	Judul Penelitian	<i>Understanding the effect of pH on the solubility of Gamavuton-0 in the aqueous solution: Experimental and COSMO-RS modeling</i>
	Desain Penelitian	Eksperimental laboratorik
	Kesimpulan	Kelarutan GVT-0 dalam larutan berair meningkat dengan meningkatnya suhu. Kelarutan GVT-0 dalam variari pH menghasilkan penurunan kelarutan dari pH 2 ke 4 dan peningkatan dari pH 4 ke 8.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh suhu dan pH terhadap kelarutan GVT-0 sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
5.	Peneliti	Ni Luh Dewi Aryani (2006)
	Judul Penelitian	Penetapan Nilai Parameter Lipofilisitas (Log P,

	Jumlah tetapan π Hansch dan Tetapan F Rekker) Asam Pipemidat
Desain Penelitian	Eksperimental
Kesimpulan	Nilai log koefisien partisi sejati (log IPC) secara percobaan dan log koefisien partisi nyata (log APC) pada pH 7,4 asam pipemidat masing-masing adalah 2,027 dan -3,932.
Perbedaan	Perbedaan terletak pada senyawa yang akan diuji.

D. Tujuan Penelitian

Dari permasalahan diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Untuk mengetahui efek dari penggunaan metode remaserasi terhadap pemurnian GVT-0.
2. Menentukan nilai log APC (koefisien partisi) GVT-0 dalam sistem kloroform-air.
3. Mengetahui pengaruh variasi pH terhadap nilai koefisien partisi GVT-0 dalam sistem kloroform-air.

E. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Dapat mengembangkan pengalaman dibidang penelitian dan mampu berkontribusi secara ilmiah terhadap pengembangan produksi obat kanker yang sedang gencar dilakukan dengan menerapkan berbagai ilmu yang telah dipelajari selama perkuliahan di Program Studi Farmasi,

2. Bagi Industri dan Pemerintah

Dari hasil penelitian diharapkan dapat diperoleh data sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi sehingga dapat diprediksi kemampuan difusi GVT-0 yang berguna bagi pengembangan formulasi sediaan GVT-0. Penelitian ini juga dapat dijadikan acuan untuk penelitian lain.

3. Bagi Masyarakat

Penelitian ini akan membantu penderita kanker guna mengobati sakit yang dideritanya.