

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Aktivitas biologis senyawa obat dapat dinyatakan secara kuantitatif dengan suatu parameter kimia fisika. Perbedaan sifat kimia fisika setiap senyawa obat dikarenakan adanya perbedaan struktur molekul. Struktur molekul menentukan sifat kimia dan juga aktivitas biologis (Balasubramanyam dkk, 2003). Absorpsi suatu obat dari saluran cerna dan penembusan ke membran dapat bersifat aktif dan pasif. Perjalanan obat menembus berbagai membran biologis sangat dipengaruhi oleh sifat kimia fisika obat itu sendiri yaitu kelarutan obat dalam lemak-air (koefisien partisi) (Barthelemy dkk, 1998). Faktor lain yang mempengaruhi penembusan obat melalui membran biologis adalah pH larutan, tetapan disosiasi (pK_a), ikatan obat dengan protein, kecepatan aliran darah dan mekanisme transportasi (Amic, 2003).

Koefisien partisi adalah perbandingan konsentrasi suatu senyawa dalam fase lemak dan dalam fase air yang paling sering digunakan. Makin besar nilai $\log P$ suatu senyawa berarti konsentrasi senyawa dalam fase lemak semakin besar (lipofilitasnya tinggi) dan sebaliknya. Metoda baku pengukuran nilai $\log p$ adalah metode penggojogan, dengan menggunakan sistem dua pelarut yang tidak saling campur (Fessenden dkk, 1999). Koefisien partisi merupakan petunjuk yang berguna untuk mengetahui kemampuan absorpsi terhadap suatu obat dalam tubuh. Pada penentuan nilai logaritma koefisien partisi ($\log P$) digunakan pelarut toluen-air pada masing-masing pH 2, 4, 6, dan 8 dimana

variansi ini digunakan untuk mengetahui pengaruh pH terhadap koefisien partisi (Gandjar dan Rohman, 2007).

Pada penelitian ini dilakukan penentuan nilai parameter lipofilisitas ($\log P$) senyawa gamavuton (GVT-0) secara percobaan. GVT-0 adalah suatu analog kurkumin yang digunakan untuk pengobatan kanker. Kurkumin yang diekstraksi dari tanaman *Curcuma sp* (Mutiah, 2015). Mutiah (2015) menyebutkan bahwa kurkumin terbukti secara studi preklinik dengan pendekatan *in vivo* maupun *in vitro* dapat mengatur faktor transkripsi, faktor pertumbuhan, sitokin inflamasi, protein kinase dan enzim. Kurkumin juga terbukti efektif pada studi klinik diantaranya: efektif sebagai terapi paliatif kanker, pencegahan kanker, terapi kuratif kanker payudara, kanker kolon, dan kanker pankreas (Mutiah, 2015). Selain kelebihan dari kurkumin terdapat juga kekurangannya yaitu kestabilan terhadap pH dan cahaya (Tonnesen, 2002). Selain itu, bioavailabilitas dari senyawa kurkumin rendah. Metabolisme yang cepat dan absorpsi yang rendah juga menjadi beberapa alasan kurkumin tidak dijadikan sebagai terapi suatu penyakit. Berdasarkan alasan di atas diperlukan senyawa analog kurkumin yang mana dapat lebih stabil dibandingkan kurkumin serta memiliki efek yang sama dengan kurkumin.

Gamavuton-0 (GVT-0) adalah salah satu analog dari kurkumin. Melalui penggabungan antara vanilin dan aseton bisa didapatkan analog kurkumin yaitu GVT-0 melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Sardjiman, 2000). Reaksi kondensasi Claisen-Schmidt adalah reaksi yang terjadi pada atom karbanion dengan melibatkan gugus fungsi keton. Membuat GVT-0 hanya memiliki satu

gugus karbonil jika dibandingkan dengan kurkumin dan GVT-0 juga memiliki rantai karbon yang lebih pendek. Walaupun memiliki rantai karbon yang lebih pendek GVT-0 justru memiliki kestabilan yang lebih baik dibanding senyawa penuntunnya. Dalam beberapa tahun terakhir banyak peneliti yang sudah mengembangkan analog kurkumin ini yang telah banyak memiliki efektifitas farmalogis. Yuniarti (2000) menyebutkan bahwa aktifitas GVT-0 sebagai antiradikal menunjukkan hasil yang lebih baik dari pada senyawa penuntunnya yaitu kurkumin.

Sintesis GVT-0 telah banyak dilakukan oleh peneliti sebelumnya seperti (Hadi dan Wijaya, 2015). Sintesis gamavuton-0 diperoleh dari hasil campuran aseton dan vanillin dengan reaksi Claisen-Schmidt hasilnya disebut dengan *raw material*. Dari hasil sintesis tersebut masih terdapat vanillin dan pemurnian yang sudah dilakukan dengan maserasi belum memperoleh kemurnian yang baik. Oleh karena itu, diharapkan dengan adanya proses remaserasi pada *raw material* yang sudah ada akan melarutkan vanillin yang tersisa sehingga mendapatkan senyawa gamavuton-0 yang murni.

Nilai parameter lipofilitas yang didapatkan dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi tentang karakteristik fisikokimia GVT-0, sehingga dapat diperkirakan penembusannya lewat membran biologis dan distribusi antar kompartemen tubuh, serta dapat digunakan untuk pengembangan formulasi sediaan farmasi sebagai obat antikanker yang baru. Salah satu agen kemoterapi yang sering digunakan pada terapi kanker adalah doxorubicin. Sayangnya penggunaan doxorubicin jangka panjang dapat menimbulkan efek samping

pada jaringan normal, penekanan sistem imun, dan kardiotositas (Wattanapitayakul dkk, 2005). Oleh karena itu, pengembangan dan penemuan pengobatan kanker yang tepat dan aman perlu terus dilakukan. Sebagaimana disebutkan dalam Hadist Riwayat Bukhari:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya (HR Bukhari).” Hadist tersebut menjelaskan bahwa setiap penyakit yang Allah berikan kepada manusia di dunia, pasti diberinya pula obat dari penyakit tersebut. Hadist ini mendorong Saya sebagai makhluk yang berakal untuk terus berupaya menelusuri dan mengembangkan pengobatan antikanker.

B. Rumusan Masalah

Dari uraian di atas, permasalahan yang timbul adalah

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

C. Tujuan

1. Mengetahui metode remaserasi efektif terhadap pemurnian senyawa antikanker GVT-0.
2. Mengetahui nilai koefisien partisi dari senyawa GVT-0 dalam sistem pelarut toluen-air.

3. Mengetahui bagaimana pengaruh pH terhadap koefisien partisi.

D. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Penelitian	Keterangan
1.	Peneliti	Muhammad Novarizal Abdi Sahid (2008)
	Judul Penelitian	Profil kecepatan reaksi pembentukan GVT-0 dan uji aktifitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D.
	Desain Penelitian	Experimental laboratorik
	Kesimpulan	a) Gamavuton-0 dapat disintesis dari <i>starting material</i> aseton dan vanilin dalam pelarut etanol dan katalis asam HCl 37%. b) Gamavuton-0 memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T74D. c). Kecepatan rata-rata dari pembentukan GVT-0 adalah $4,36 \times 10^{-3}$.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk melihat aktifitas sitotoksik pada sel kanker payudara T74D sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
2.	Peneliti	Fahrurozi (2008)
	Judul Penelitian	Pengaruh jumlah mol pereaksi pada sintesis senyawa gamavuton-0 dengan pelarut etanol dan uji sitotoksik terhadap sel HeLa.
	Desain	Experimental laboratorik
	Kesimpulan	a) Gamavuton-0 dapat disintesis dari <i>starting material</i> aseton dan vanilin dalam pelarut etanol dan katalis asam HCl 37%. b) Gamavuton-0 memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk melihat aktifitas sitotoksik terhadap sel HeLa sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.

3.	Peneliti	Didi Putra Wijaya (2015)
	Judul Penelitian	Optimasi Perbandingan <i>Starting Material</i> Pada Sintesis Senyawa Antikanker Gamavuton-0 (GVT-0) Menggunakan Regresi Polinomial Orde Dua.
	Desain Penelitian	Eksperimental laboratorik dan eksperimental komputasi.
	Kesimpulan	a) Ratio <i>starting material</i> mempengaruhi rendemen hasil sintesis GVT-0 secara signifikan. b) Ratio <i>starting material</i> yang optimal menggunakan Vanilin 4,141gram dan 1 ml aseton. c) Pemurnian yang sudah dilakukan dengan maserasi belum memperoleh kemurnian yang baik.
	Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk menentukan rasio <i>starting material</i> pada sintesis GVT-0 yang optimal sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
4.	Peneliti	Ismanurrahman Hadi (2015)
	Judul Penelitian	Optimasi Kadar Katalis Asam pada Sintesis Senyawa Antikanker Gamavuton-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 yang sudah dilakukan dengan maserasi belum memperoleh kemurnian yang baik.
	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.
5.	Peneliti	Maulana Akbar Rifai (2017)

Judul Penelitian	Pengaruh Waktu Pemanasan Terhadap Sintesis Senyawa 1,5-Bis(4'-Hidroksi-3'-Metoksifenil)-1,4-Pentadien-3-on (Gamavuton-0).
Desain Penelitian	Eksperimental laboratorik
Kesimpulan	a) Waktu pemanasan dapat mempengaruhi hasil sintesis GVT-0 yaitu semakin lama waktu pemanasan maka semakin banyak GVT-0 yang akan terbentuk. b) GVT-0 diprediksikan akan terbentuk 100% pada waktu 11,2 jam.
Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh waktu pemanasan terhadap sintesis GVT-0 sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
6. Peneliti	Komarudin (2017)
Judul Penelitian	Aplikasi <i>Response Surface Methodology</i> Pada Optimasi Sintesis Gamavuton-0 (GVT-0) sebagai Senyawa Antikanker.
Desain Penelitian	Eksperimental komputasi
Kesimpulan	a) Aplikasi <i>Response Surface Methodology</i> menggunakan box behnken memberikan desain eksperimen sebanyak 15 kali percobaan yang dapat menghemat waktu dan biaya. b) Nilai optimum sintesis (GVT-0) pada <i>raw starting material</i> , 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 yang sudah dilakukan dengan maserasi belum memperoleh kemurnian yang baik.
Perbedaan	Penelitian ini dilakukan untuk menentukan <i>raw starting material</i> , katalis, dan waktu pemanasan yang optimal sedangkan penelitian yang akan dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia GVT-0 yaitu koefisien partisi.
7. 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	<i>Eksperimental laboratorik</i>
Kesimpulan	Kelarutan GVT-0 dalam larutan berair meningkat dengan meningkatnya suhu. Kelarutan GVT-0 dalam variasi 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.

8	Peneliti	Ni Luh Dewi Aryani
	Judul Penelitian	Penetapan Nilai Parameter Lipofilisitas (Log P, Jumlah Tetapan π Hansch dan Tetapan f Rekker) Asam Pipemidat.
	Desain penelitian	Eksperimental laboratorik
	Kesimpulan	Nilai log IPC secara percobaan dan log APC pada pH 7,4 asam pipemidat masing-masing adalah -2,027 dan -3,932. Secara perhitungan teoritis penentuan nilai log koefisien partisi asam pipemidat lebih sesuai menggunakan metode f Rekker daripada metode π Hansch, karena nilai log IPC secara percobaan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai log P yang dihitung menggunakan metode f Rekker.
	Perbedaan	Pada penelitian ini dilakukan uji koefisien partisi pada senyawa GVT-0 untuk mengetahui nilai log P sebagai parameter sifat kimia fisika.

E. Manfaat

1. Manfaat bagi Peneliti

Dapat mengembangkan pengalaman dibidang penelitian dan bisa menerapkan berbagai ilmu yang telah dipelajari selama perkuliahan di Program Studi Farmasi.

2. Manfaat bagi Institusi dan Pemerintah

Untuk informasi referensi yang dapat digunakan untuk proyek pengembangan obat kanker di Indonesia. 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. Manfaat lain

Sebagai salah satu cara untuk mendapatkan GVT-0 yang memenuhi syarat untuk tahap selanjutnya dalam preformulasi sediaan farmasi.