

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tanaman yang sudah dikenal masyarakat dalam dan luar negeri sejak lama. Tanaman ini diminati karena rasa buahnya dan seluruh bagian tanaman dapat dimanfaatkan mulai dari kulit, daun, batang hingga akar. Salah satu bagian tanaman manggis yang dimanfaatkan saat ini adalah kulit manggis. Kulit manggis mengandung xanton, senyawa alami yang termasuk dalam kelompok senyawa flavonoid (Putri, 2015).

Xanton memberikan manfaat bagi kesehatan jasmani sebagai antioksidan, antiproliferatif, anti inflamasi dan antibakteri. Alfa-MG (α -MG) dan gamma-MG (γ -MG) merupakan senyawa mayor bioaktif xanton (Hyun-Ah dkk., 2006). Ekstrak etanol kulit manggis memiliki kandungan α -, β - dan γ -MG sebanyak $53,0 \pm 0,3$; $1,4 \pm 0,01$ dan $11,0 \pm 0,07$ (wt/wt)%. Struktur dari α -, β - dan γ -MG memiliki struktur yang hampir sama. Spektrum UV-Vis senyawa α - dan β -MG memiliki λ_{\max} sama yaitu pada 244 dan 316 nm, namun untuk γ -MG memiliki λ_{\max} pada 259 nm (Abdalrahim F. A. Aisha, 2012). α -, β - dan γ -MG adalah senyawa bahan alam yang sangat sukar larut dalam air dengan kelarutan masing-masing $2,03 \times 10^{-4}$; $5,5 \times 10^{-5}$ dan $4,5 \times 10^{-4}$ mg/L pada 25°C. Struktur α -, β - dan γ -MG mudah mengalami oksidasi sehingga berubah menjadi senyawa lain (Maulina, 2015).

Senyawa α -MG memiliki banyak aktivitas obat, seperti antioksidan, anti inflamasi, anti analgesik, anti alergi, antijamur, antibakteri, anti obesitas, anti parasit, anti tuberkulosis dan Alzheimer, dapat meningkatkan imunitas dan memiliki efek anti kanker. (Rusdin, 2019). Selain α -MG, β -MG juga memiliki aktivitas farmakologi antara lain sifat sitotoksitas terhadap lini sel kanker, serta memiliki aktivitas antimikroba yang kuat terhadap strain gram-positif dan aktivitas yang lebih lemah terhadap strain gram-negatif serta jamur (Le dkk., 2023). Sedangkan γ -MG memiliki aktivitas antiinflamasi, antitumor otak dan antikanker (Chang & Yang, 2012). α -, β - dan γ -MG sulit larut dalam air, sehingga membatasi penerapannya. Oleh sebab itu perlu dilakukan peningkatan kelarutan agar aktivitas biologi dari α -, β - dan γ -MG dapat diaplikasikan.

Saat ini telah banyak dikembangkan teknik untuk meningkatkan kelarutan suatu senyawa yaitu melalui modifikasi fisik seperti pengurangan ukuran partikel (teknologi nanopartikel), pembentukan amorf, dispersi padat, dan modifikasi kimia, seperti pembentukan senyawa kompleks dengan penambahan surfaktan dan *co-solvent* (Fajeriyati dkk., 2021). Selain teknik tersebut terdapat salah satu teknik yang saat ini diminati yaitu pembentukan kompleks inklusi. Kompleks inklusi adalah jenis kompleks di mana molekul tamu (*guest*) berikatan dengan molekul lain yang disebut *host*. Interaksi *host-guest* dipengaruhi oleh gaya van der Waals, ikatan hidrogen, dan emisi molekul air berenergi tinggi. Keuntungan teknik pembentukan kompleks inklusi adalah senyawa obat tidak mengalami perubahan struktur, menggunakan pelarut sedikit, proses sederhana serta senyawa obat mengalami peningkatan kelarutan dan stabilitas (Zhou dkk., 2022). Ada beberapa metode pembentukan kompleks inklusi antara lain: *physical binary mixtures*, *physical*

binary mixtures, kneading technique, lyophilization/freeze-drying technique, microwave irradiation method dan *co-precipitation method*. Pembentukan kompleks melalui *co-precipitation method* merupakan metode yang paling sederhana, mudah dan efisien, serta cocok untuk senyawa yang tidak larut dalam air ((Zhou dkk., 2022).

CD banyak digunakan sebagai *host* dalam pembentukan kompleks inklusi. CD merupakan molekul oligosakarida dengan struktur rongga yang unik, bagian dalamnya bersifat hidrofobik sedangkan bagian luarnya bersifat hidrofilik (Suharyani dkk., 2021). Molekul CD terbentuk dari subunit glukosa melalui ikatan α -1,4-glikosidik. CD alami (natural) dapat dihasilkan dari degradasi pati oleh sikloglikosiltransferase amilase (CGTase) yang dihasilkan oleh strain *Bacilli*, termasuk *Bacillus macerans* dan *Bacillus circulans*. Kondisi reaksi yang sesuai menghasilkan tiga kelompok utama CD: α -, β -, dan γ -CD, yang masing-masing mengandung 6, 7, dan 8 unit glukosa. Gugus hidroksil primer pada CD berada pada bagian sempit dan gugus hidroksil sekunder pada bagian lebar (Bestari, 2014). Dalam larutan, molekul air dalam rongga CD dapat dengan mudah digantikan oleh molekul nonpolar atau bagian nonpolar dari molekul *guest* (obat) dan dapat berinteraksi membentuk kompleks *guest-host* (Loftsson dkk., 2005).

Molekul tamu yang terperangkap dalam rongga CD memperoleh sifat fisik dan kimia baru, salah satunya adalah peningkatan kelarutan dalam air. Peningkatan ini tergantung pada kelarutan CD dalam air. α -, β -, dan γ -CD memiliki kelarutan yang berbeda-beda dalam air (25°C % w/v) yaitu 14,5; 1,85 dan 23,2. Dari ketiga jenis natural CD, β -CD yang paling banyak digunakan untuk aplikasi bidang

farmasi dan industri karena ukuran rongganya cocok untuk merangkul berbagai molekul hidrofobik dan meningkatkan kelarutannya (Hotarat dkk., 2020).

Penggunaan CD masih lemah, artinya rilisnya masih rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan pelepasan CD adalah dengan memodifikasinya. CD termodifikasi dapat dilakukan karena setiap gugus hidroksil dari CD dapat disubstitusi secara acak yang menghasilkan peningkatan penting dalam kelarutan karena penurunan keadaan kristal dan mungkin juga membantu untuk mengatasi pembentukan kompleks kolesterol kristalin yang merusak ginjal dan juga untuk mencapai sistem penghantaran obat yang efisien (Soares Sobrinho dkk., 2011). Salah satu penelitian mengungkapkan keberhasilan dalam sintesis turunan β -CD tersubstitusi isomer tunggal yaitu mono-6-(4-metil benzena sulfonil)- β -CD yang tersubstitusi pada C-6 (Muderawan dkk., 2022). Garam monoamonium dari β -CD merupakan turunan dari β -CD yang dibuat melalui *mono-6-O-(p-toluenesulfonyl)- β -cyclodextrin* untuk menghasilkan *mono-6-deoxy-6-ammonium- β -cyclodextrin* (CD-NH₃) yang sangat larut dalam air (Muderawan dkk., 2005). Penelitian lain juga mengungkapkan keberhasilan sintesis turunan β -CD dengan asam sitrat dan membentuk kompleks dengan albendazole. Dalam penelitian ini, kombinasi albendazol dengan hidroksipropil- β -CD, metil- β -CD, dan β -CD-sitrat diketahui masing-masing memiliki hubungan yang tinggi terhadap Kf 4.6, 4,9 dan 15,3 kali lebih tinggi dari β -CD alami (García dkk., 2014).

Natural CD dan CD termodifikasi telah banyak diaplikasikan untuk meningkatkan kelarutan suatu senyawa obat. α -, β -, dan γ -MG yang memiliki masalah kelarutan dapat diatasi dengan bantuan CD. Sesuai dengan yang telah

dilaporkan, simulasi *docking* menunjukkan bahwa CD dapat membentuk kompleks dengan α -MG. Kompleks inklusi antara α -MG dan CD mengikuti perbandingan 1:1 (Doan dkk., 2019). Kompleks inklusi antara α -MG/ β -CD merupakan proses yang stabil dan spontan. Diketahui energi Gibbs (ΔG) dari simulasi *docking* kompleks inklusi α -MG/ β -CD memiliki nilai sebesar -6,69 kkal/mol. Sedangkan energi Gibbs (ΔG) simulasi dinamika molekul dari perhitungan *Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area* (MMGBSA) menunjukkan energi ikatan α -MG/ β -CD sebesar -11,73 kkal/mol (Triwahyuningtyas dkk., 2021).

Sejauh ini belum ada laporan studi pembentukan kompleks inklusi antara MG dari ekstrak kulit manggis dan β -CD. Oleh karena itu perlu dilakukan studi pembentukan dan karakterisasi kompleks inklusi MG dari fraksi ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dijelaskan di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Apakah *co-precipitation* dapat digunakan untuk preparasi kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl?
2. Berapakah nilai konstanta asosiasi kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl?

3. Bagaimana karakteristik dari kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui metode *co-precipitation* dapat digunakan dalam preparasi kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl.
2. Menentukan nilai konstanta asosiasi kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl.
3. Mengetahui karakteristik kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini memberikan informasi yang dapat dijadikan acuan dalam metode pembentukan dan karakterisasi kompleks inklusi MG dari fraksi etanol : akuades ekstrak kulit manggis dengan β -CD, β -CD-NH₃Cl dan β -CD-NH₂PrCl.