BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

PPI (*Proton Pump Inhibitor*) berhubungan dengan penyakit *gastrointensital dispepsia*, yaitu penyakit dari kelainan pada saluran pencernaan, terutama pada lambung. PPI merupakan golongan obat yang digunakan untuk menghambat pengeluaran asam lambung. Senyawa PPI bekerja dengan membentuk ikatan kovalen dalam sistem enzim H^+/K^+ ATPase yang ada dalam sel parental lambung [1]. Senyawa PPI yang sering digunakan dalam mengobati masalah asam lambung ini antara lain Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol dan Rabeprazol [1]. Dari setiap senyawa PPI ini, masing-masing memiliki enansiomer R dan enansiomer S, dimana enansiomernya memiliki karakteristik farmakologi yang berbeda dalam mengobati asam lambung. Sebagai contoh pada omeprazol, kedua enansiomer R dan S pada omeprazol memiliki fungsi yang sama, yaitu mengobati kelebihan asam lambung, tapi pada S-omeprazol lebih efektif dalam menyembuhkan penyakit tersebut dibandingkan dengan R-omeprazol dan rasematnya [2]. Untuk mendapatkan hasil yang efektif dalam penyembuhan penyakit ini, maka dilakukan pemisahan pada kedua enansiomer dari keempat senyawa obat PPI ini. Metode pemisahan yang sering digunakan pada pemisahan enansiomer ini adalah menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dan CE (*Capillary Electrophoresis*). Untuk memisahkan enansiomer S-omeprazol dibutuhkan CSP (*Chiral Stationary Phase*) pada HPLC atau CS (*Chiral Selector*) pada CE.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari gugus glukosa yang terhubung dengan ikatan glikosidik α-1,4. Bentuk siklodekstrim digambarkan sebagai struktur kerucut yang dipotong bagian atasnya (*cone-truncated*). Siklodekstrin memiliki sifat membentuk kompleks inklusi dengan variasi molekul *guest* dengan kepolaran dan ukuran yang sesuai karena molekul siklodekstrin memliki struktur rongga bagian dalam hidrofobik dan permukaan luar yang hidrofilik. Karena kecenderungan siklodekstrin dalam membentuk kompleks inklusi ini, siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan dalam air dengan beberapa pengotor, menghilangkan toksisitas dan mengkatalisasi pembusukan dalam bentuk kompleks inklusi [3]. Aplikasi utama dari siklodekstrin di bidang farmasi, kosmetik, makanan, dan industri agrokimia, meskipun

demikian siklodekstrin juga dapat digunakan untuk aplikasi di bidang kimia analitik, terutama dalam bidang pemisahan senyawa-senyawa kiral. Salah satu turunan siklodekstrin yang digunakan untuk aplikasi tersebut adalah hidroksipropil-β-siklodekstrin [4].

Dalam memahami fenomena mikroskopik pada proses pemisahan enansiomer senyawa-senyawa PPI, maka perlu memahami proses inklusi yang terjadi pada senyawa PPI dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin terlebih dahulu. Lu et al mempelajari interaksi pada kompleks inklusi lansoprazol dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin menggunakan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), PXRD (*Powder X-Ray Diffractometry*), dan FTIR (*Fourier Transform Infra Red*) [5]. Sampai saat ini belum didapatkan penjelasan mendetail mengenai interaksi pada senyawa PPI dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin, khususnya pada daya penggerak yang menyebabkan terjadinya proses inklusi. Tetapi dengan menggunakan metode studi komputasi, fenomena mikroskopis pada kompleks inklusi tersebut dapat dijelaskan.

Saat ini, banyak teori dan metode yang digunakan dalam studi komputasi sebagai pemodelan molekul proses inklusi kompleks antara molekul *guest* dengan molekul *host* siklodekstrin dan turunannya, antara lain : mekanika molekul, dinamika molekul, metode semiempirik, seperti AM1, PM3, PM6, ONIOM, dan DFT. Studi komputasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini digunakan untuk menjelaskan hasil eksperimen proses inklusi kompleks antara senyawa PPI dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin dalam aplikasi pemisahan enansiomer senyawa PPI yang telah dilakukan oleh Hancu et al [6].

Studi komputasi mengenai pemisahan kompleks inklusi ini dipilih, karena sangat sulit untuk memisahkan enansiomer secara eksperimental, sehingga digunakan metode komputasi untuk memprediksi pemisahan yang terjadi. Untuk mengetahui pemisahan tersebut sesuai dengan eksperimennya, maka dibutuhkan validasi. Dimana validasi ini dilakukan dengan membandingkan hasil secara eksperimen dangan hasil komputasi yang didapatkan. Pada penelitian mengenai studi komputasi ini senyawa PPI yang digunakan adalah Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol dan Rabeprazol dengan senyawa *host* hidroksipropil-β-siklodekstrin. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan semiempirik PM3 untuk mempelajari proses kompleks inklusi antara molekul PPI dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin. Metode ini dipilih, karena didapatkan hasil yang didapatkan cukup akurat dengan biaya komputasi yang rendah dibandingkan dengan DFT yang memiliki biaya komputasi yang lebih tinggi. Hasil dari perhitungan komputasi ini divalidasi berdasarkan hasil eksperimen dari

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG

pemisahan senyawa omeprazol dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin yang telah dilakukan oleh Hancu et al [1].

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan yang perlu dirumuskan adalah bagaimana fenomena mikroskopik pada proses pemisahan enansiomer senyawa PPI oleh hidroksipropil-β-siklodekstrin yang diperoleh dari hasil perhitungan komputasi, ditinjau dari aspek termodinamika?

1.3 Batasan Masalah

Metode perhitungan yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode PM3. Perhitungan ini dilakukan dengan perangkat lunak Gaussian 09. Untuk membentuk kompleks *host*/*guest* dilakukan docking dengan menggunakan Autodock 4.2.6. Kajian atau studi pada penelitian ini terbatas pada molekul *guest* PPI : (S/R)-Lansopazol, (S/R)-Omepazol, (S/R)-Pantopazol dan (S/R)-Rabepazol, serta molekul *host* hidroksipropil-β-siklodekstrin. Pada penelitian ini, parameter yang akan dianalisis pada pemisahan enansiomer dari kompleks PPI/hidroksipropil-β-siklodekstrin dibatasi pada parameter-parameter termodinamika seperti energi ikat atau *Binding Energi* (BE), entalpi (ΔH), entropi (ΔS), dan energi bebas Gibbs (ΔG).

1.4 Tujuan Penelitian

Mempelajari fenomena mikroskopik pada proses pemisahan enansiomer senyawa PPI oleh hidroksipropil-β-siklodekstrin melalui analisis terhadap parameter-parameter yang diperoleh dari hasil perhitungan komputasi seperti parameter termodinamika untuk mempelajari interaksi antar molekul pada proses pemisahan tersebut sehingga diharapkan dapat menjelaskan hasil eksperimen yang telah dilakukan oleh Hancu et al [6].

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk industri farmasi dalam menghasilkan obat-obatan jenis PPI, tanpa mengandung campuran rasemat melainkan hanya mengandung enansiomer yang lebih efektif untuk penyembuhan penyakit yang berhubungan dengan kelainan pengeluaran asam lambung.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG