

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah salah satu dari sekian banyak obat yang terjual luas di dunia yang merupakan obat gastrointestinal yaitu suatu obat yang digunakan untuk menghambat pengeluaran asam lambung yang berlebih. PPI melakukan aksi farmakodinamik dengan mengikat *pump proton* H^+/K^+ -ATPase di dalam sel parietal lambung [1]. Dalam asam ini di lingkungan, PPI menjadi terprotonasi memproduksi sulfonamid teraktifkan dari obat yang mengikat secara kovalen dengan enzim H^+/K^+ -ATPase yang mengakibatkan inhibisi ireversibel sekresi asam oleh pompa proton. enzim ini bertanggung jawab untuk sekresi ion hidrogen dalam pertukaran untuk ion kalium dalam lumen lambung [2].

Beberapa bagian PPI yang sering digunakan untuk mengobati penyakit terkait asam lambung ini yaitu: Pantoprazol (Pnp), Omeprazol (Omp), Lansoprazol (Lnp) dan Rabeprazol (Rbp) [3]. Keempat senyawa obat jenis PPI tersebut memiliki enantiomer, yaitu enantiomer S dan enantiomer R. Namun, masing-masing enantiomer tersebut memiliki kinerja yang berbeda dalam menyembuhkan penyakit terkait pengeluaran asam lambung berlebih. Abelo [4] dalam penelitiannya mengemukakan S-omeprazol, R-omeprazol, dan rasematnya sama-sama dapat menyembuhkan penyakit pengeluaran asam lambung berlebih, akan tetapi stabilitas metabolisme yang lebih tinggi untuk S-omeprazol dibandingkan dengan R-omeprazol dan rasematnya, yang telah dibuktikan secara *in vitro* pada mikrosom hati manusia [4].

Kemudian menurut penelitian yang dilakukan oleh Shin et al [5] yang meneliti stabilitas ikatan kovalen PPI dengan pompa proton, bahwa S-omeprazol relatif tidak sensitif terhadap enzim, sehingga menghasilkan pH lambung lebih baik dari R-omeprazol. Demikian pula, R-lansoprazol, formulasi pelepasan tertunda mengakibatkan durasi yang lebih lama dari konsentrasi efektif pada R-lansoprazol dalam darah. Kemudian, dexlansoprazol menunjukkan kontrol terbaik dari pH intragastrik dari PPI lainnya [5]. Oleh karena itu, diperlukan suatu metode untuk mendapatkan enantiomer S-omeprazol, dimana ada dua metode utama yang dapat digunakan, yaitu melakukan sintesis secara asimetrik atau memisahkan enantiomer

S-omeprazol dan R-omeprazol dari rasematnya [6]. Pemisahan enantiomer S-omeprazol dari R-omeprazol dapat dilakukan salah satunya dengan HPLC (High Performance Liquid Chromatography) atau CE (Capillary Electrophoresis). HPLC menggunakan CSP (Chiral Stationary Phase) untuk mendapatkan enantiomer S-omeprazol, sedangkan CE menggunakan CS (Chiral Selector) untuk memperoleh enantiomer S-omeprazol.

Siklodekstrin adalah oligosakarida siklik yang diperoleh dari degradasi enzimatis pati. Mereka dibentuk oleh asosiasi enam, tujuh atau delapan unit glukopiranosid dihubungkan oleh koneksi α (1, 4) dan masing-masing diberi α , β dan γ siklodekstrin. Mereka memiliki rongga hidrofobik yang mampu membentuk kompleks inklusi dengan berbagai molekul organik. Secara khusus, β -siklodekstrin memiliki rongga internal yang berbentuk seperti kerucut terpotong sekitar kedalaman 8 Å dan 6,0-6,4 Å di diameter dan rongga ini memiliki polaritas yang relatif rendah. Kompleks inklusi ini tidak mengandung ikatan kovalen antara molekul *host* dan molekul *guest* dan stabilitas mereka tergantung pada ukuran molekul dan bentuk komplementasi tetapi juga pada media eksternal dan keadaan lingkungan. Daya penggerak yang paling penting pada inklusi kompleks adalah: elektrostatis, van der Waals, interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, pelepasan ketegangan konformasi, pengucilan rongga-ikatan energi air dan interaksi pengisi transfer [7].

Walaupun aplikasi utama β -siklodekstrin di bidang farmasi, kosmetik, makanan, dan industri agrokimia, β -siklodekstrin juga dapat digunakan untuk aplikasi di bidang kimia analitik, terutama dalam bidang pemisahan senyawa-senyawa kiral [8]. Salah satu contohnya adalah penggunaan β -siklodekstrin sebagai CS pada CE untuk pemisahan enantiomer S-omeprazol dan R-omeprazol dari campuran rasematnya serta pemisahan enantiomer S-pantoprazol dan R-pantoprazol dari rasematnya [9].

Dalam hal ini fenomena mikroskopik yang terjadi pada proses pemisahan enantiomer senyawa PPI, perlu dipahami proses kompleks inklusi yang terjadi antara senyawa PPI dengan β -siklodekstrin tersulfatasi. Redondo et al [10] mempelajari proses kompleksasi omeprazol, pantoprazol dan rabeprazol dengan α -siklodekstrin, β -siklodekstrin dan γ -siklodekstrin melalui spektroskopi NMR18

[10]. Sultana meneliti profil karakteristik kompleks inklusi antara omeprazol dengan perasetilasi- β -siklodekstrin dalam karbon dioksida superkritis melalui DSC, TGA (Thermal Gravimetry Analysis), XRD, NMR dan studi kelarutan [11]. Namun demikian, penelitian- penelitian tersebut belum dapat memberikan penjelasan secara detail mengenai fenomena mikroskopik yang terjadi pada proses kompleks inklusi yang terjadi antara molekul PPI dan karboksimetil- β -siklodekstrin, khususnya daya penggerak yang menyebabkan terjadinya kompleks inklusi tersebut.

Untuk mengetahui secara detail mengenai fenomena mikroskopik yang terjadi pada proses kompleks inklusi yang terjadi antara molekul PPI dan β -siklodekstrin terpermetilasi dapat dilakukan dengan metode komputasi. Melalui studi komputasi, beberapa peneliti telah berhasil membuktikan kesesuaian antara hasil eksperimen dan hasil komputasi serta dapat menjelaskan hasil eksperimen proses inklusi kompleks antara molekul guest PPI dengan molekul host β -siklodekstrin. Shin et al [5] melakukan studi pemisahan enantiomer senyawa asam- α -sikloheksilmandelat dan metil- α -sikloheksilmandelat secara eksperimen menggunakan HPLC dengan CSP dan juga melakukan pemodelan molekul [12], dimana diperoleh hasil pemodelan molekul dan studi eksperimen sama-sama menunjukkan bahwa daya penggerak (driving force) yang menyebabkan terjadinya pemisahan enantiomer senyawa asam- α -sikloheksilmandelat dan metil- α -sikloheksilmandelat adalah faktor entalpi, interaksi hidrofobik, interaksi dipol-dipol, dan transfer muatan. Dalam penelitiannya yang lain, Shi et al [5] melakukan studi komputasi dan eksperimen pemisahan enantiomer dan rekognisi kiral senyawa metil mandelat dan sikloheksilmandelat pada CSP [13], dimana hasil eksperimen dan komputasi sama-sama menunjukkan bahwa enantiomer R-metilmandelat yang terelusi pertama kali dan daya penggerak yang menyebabkan terjadinya rekognisi kiral adalah interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen.

Banyak metode dan teori yang digunakan dalam studi komputasi pemodelan molekul proses kompleks inklusi antara molekul *guest* dengan molekul *host* siklodekstrin dan turunannya, antara lain: mekanika molekul [14], dinamika molekul, metode semiempirik, seperti AM1 [15], PM3 [16] dan PM6 [17], ONIOM [16], dan DFT [18]. Diantara metode-metode tersebut, metode ONIOM merupakan

metode yang paling banyak digunakan peneliti untuk memodelkan interaksi antara senyawa siklodekstrin dan turunannya dengan molekul *guest* karena metode ONIOM memiliki keakuratan yang baik dan *computational cost* yang lebih rendah, terutama jika dibandingkan dengan metode *ab initio* dan DFT [16]. Metode DFT memiliki akurasi perhitungan yang lebih baik jika dibandingkan dengan ONIOM walaupun *computational cost* metode DFT lebih mahal jika dibandingkan dengan metode ONIOM.

Studi komputasi yang dilakukan dalam penelitian ini digunakan untuk menjelaskan hasil eksperimen proses kompleks inklusi antara senyawa PPI dan siklodekstrin dalam aplikasi pemisahan enantiomer senyawa PPI yang telah dilakukan oleh beberapa peneliti [4-12]. Pemodelan komputasi dalam penelitian ini menggunakan metode PM3 untuk mempelajari proses kompleks inklusi antara molekul PPI dengan siklodekstrin dan turunannya. Melalui hasil studi komputasi ini, diharapkan dapat diperoleh wawasan baru mengenai bagaimana interaksi non kovalen antara molekul PPI dengan siklodekstrin dan turunannya dalam proses kompleks inklusi antara kedua senyawa tersebut sehingga diharapkan ke depannya, para peneliti dapat mendesain senyawa CSP yang semakin baik untuk pemisahan enantiomer senyawa PPI. Dengan demikian, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk industri farmasi dalam menghasilkan obat-obatan jenis PPI, hanya mengandung enantiomer yang lebih efektif tanpa rasemat untuk penyembuhan penyakit pengeluaran asam lambung yang berkelainan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan yang perlu dirumuskan adalah sebagai berikut:

1. Apakah senyawa antara PPI dengan β -siklodekstrin terpermetilasi atau modifikasi β -siklodekstrin terpermetilasi yang berinteraksi secara kompleks dapat dihitung secara mekanika molekuler dan semiempirik PM3?
2. Dari hasil pemodelan komputasi, manakah yang terelusi pertama kali apakah enantiomer S-PPI ataukah R-PPI? dan manakah senyawa yang tertahan lebih lama antara enantiomer S-PPI atau R-PPI?

3. Manakah orientasi dari S-PPI/R-PPI dengan β -siklodekstrin terpermetilasi atau modifikasi β -siklodekstrin terpermetilasi yang paling stabil secara perhitungan parameter termodinamika?
4. Manakah reaksi yang paling spontan dan paling stabil terbentuk pada kompleks inklusi enantiomer S-PPI/R-PPI dengan β -siklodekstrin terpermetilasi atau modifikasi β -siklodekstrin terpermetilasi dilihat dari energi bebas Gibbs (ΔG) dan energi ikat atau *Binding energy* (ΔE)?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang telah dirumuskan, penelitian ini akan dibatasi pada beberapa masalah berikut:

1. Studi komputasi proses inklusi kompleks digunakan senyawa host β -siklodekstrin terpermetilasi dan senyawa PPI/*guest* yang digunakan untuk inklusi kompleks adalah Pantoprazole (Pnp), Omeprazole (Omp), Lansoprazole (Lnp) dan Rabeprazole (Rbp).
2. Metode perhitungan yang digunakan yaitu metode PM3 dengan menggunakan perangkat lunak Gaussian 09.
3. Pembentukan senyawa kompleks host/*guest* dilakukan dengan cara docking menggunakan Autodock 4.2.6
4. Parameter yang dianalisis pada pemisahan enantiomer dari senyawa kompleks PPI/ β -siklodekstrin terpermetilasi dibatasi pada parameter-parameter termodinamika yaitu energi ikat atau Binding Energy (BE), entalpi (ΔH), energi bebas gibbs (ΔG), dan entropi (ΔS).

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang diajukan, tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan apakah senyawa antara PPI dengan β -siklodekstrin terpermetilasi atau modifikasi β -siklodekstrin terpermetilasi yang berinteraksi secara kompleks dapat dihitung secara mekanika molekuler dan semiempirik PM3.

2. Menentukan senyawa yang terelusi pertama kali dan senyawa yang tertahan lebih lama antara enantiomer S-PPI dan enantiomer R-PPI dari hasil pemodelan komputasi.
3. Menentukan orientasi dari S-PPI/R-PPI dengan β -siklodekstrin terpermetilasi atau modifikasi β -siklodekstrin terpermetilasi yang paling stabil secara perhitungan parameter termodinamika.
4. Menentukan reaksi yang paling spontan dan paling stabil terbentuk pada kompleks inklusi enantiomer S-PPI/R-PPI dengan β -siklodekstrin terpermetilasi atau modifikasi β -siklodekstrin terpermetilasi dilihat dari energi bebas Gibbs (ΔG) dan energi ikat atau *Binding energy* (ΔE).

1.5 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian studi komputasi ini diharapkan dapat membantu peneliti untuk menjelaskan pemisahan enantiomer senyawa PPI dengan menggunakan turunan siklodekstrin dan juga dapat bermanfaat bagi industri farmasi khususnya obat-obatan untuk menghasilkan obat yang lebih efektif yang hanya mengandung enantiomer tanpa campuran rasematnya untuk penyembuhan penyakit yang berhubungan dengan kelainan pengeluaran asam lambung.

