BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini salah satu tugas industri farmasi adalah menemukan cara-cara meningkatkan sifat fisikokimia bahan aktif farmasi. Lebih dari 40% obat yang telah beredar memiliki kelarutan yang rendah (William *et al.*, 2013). Kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi dapat berpengaruh terhadap bioavaibilitas dan stabilitas sediaan yang dihasilkan (Brittain, 1999). Pada umumnya, untuk dapat menembus membran obat harus dalam keadaan terlarut. Obat yang memiliki kelarutan rendah akan sulit untuk menembus membran dan akan berpengaruh terhadap bioavaibilitas obat (Basavoju *et al.*, 2007).

Kelarutan dan permeabilitas merupakan faktor penentu dalam absorbsi obat. Kedua hal tersebut bisa diubah atau dimodifikasi untuk meningkatkan absorbsi obat (Chaundhary, 2012), sedangkan disolusi dapat berpengaruh terhadap mula kerja obat, intensitas, dan durasi dari respon serta mengontrol keseluruhan aspek bioavailabilitas dari obat (Ansel *et al.*, 2011). Obat dengan kelarutan rendah penting ditingkatkan bioavaibilitasnya dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya (Mohanachandran *et al.*, 2010). Bahan aktif yang mempunyai kelarutan rendah, tetapi mempunyai permeabilitas tinggi pada membran saluran cerna masuk ke dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS) kelas II (Rahman *et al.*, 2011). Dalam proses meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dapat digunakan metode seperti pembentukan garam, perubahan struktur bahan

padat, pembentukan kompleks, dispersi padat, enkapsulasi, rekayasa kristal polimorf dan pembentukan ko-kristal (Basavoju *et al.*, 2007).

Ko-kristal merupakan salah satu metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi (McNamara *et al.*, 2006). Ko-kristal menarik perhatian industri farmasi karena ko-kristal memberikan peluang bagi peneliti untuk memodifikasi sifat fisika atau kimia dari suatu bahan aktif tanpa merusak ikatan kovalen dari bahan aktif tersebut. Ko-kristal adalah kristal multi-komponen yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat pada kondisi yang sama. Ko-kristal membentuk ikatan hidrogen dengan molekul-molekul dalam senyawa tersebut yang kemudian membentuk jaringan supramolekular (Tiekink & Vittal, 2006). Syarat bahan aktif farmasi yang dapat digunakan pada pembentukan ko-kristal harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Fase multi-kristal yang dihasilkan akan mempertahankan aktivitas intrinsik bahan aktif farmasi namun di sisi lain memiliki profil yang berbeda secara fisikokimia (Mirza *et al*., 2008).

Asam mefenamat adalah turunan asam antranilat yang merupakan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID). Asam mefenamat digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan antirematik untuk pengobatan sakit kepala, sakit gigi, nyeri pasca operasi, dan osteoarthritis. Asam mefenamat merupakan senyawa yang praktis tidak larut air (Sweetman, 2009). Asam mefenamat dikelompokkan dalam sistem klasifikasi biofarmasetik kelas II. Asam mefenamat praktis tidak larut air, tetapi mempunyai permeabilitas tinggi pada membran saluran cerna manusia (Rao *et al.*, 2011). Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat antara lain dengan metode dispersi padat, pembentukan *polymorphism*, pembentukan kompleks dan pembentukan ko-kristal.

Metode ko-kristal akhir-akhir ini telah banyak dikembangkan pada penelitian untuk meningkatkan bioavaibilitas obat, seperti pada pembentukan ko-kristal indometasin-sakarin (Basavoju *et al.,* 2007) dan asam mefenamat-nikotinamid (Fabian *et al*, 2011). Ko-kristal asam mefenamat membentuk ikatan hidrogen antara gugus karboksil dari asam mefenamat dengan gugus amida dari nikotinamid dalam cincin heteroaromatik melalui interaksi heterosinthon supramolekul (Fabian *et al.*, 2011). Metode ko-kristal memberikan peluang bagi peneliti untuk memodifikasi sifat fisika atau kimia dari suatu bahan aktif tanpa perlu merusak ikatan kovalen dari bahan aktif tersebut (Tiekink & Vittal, 2006).

Sakarin telah banyak digunakan sebagai koformer untuk membentuk ko-kristal pada bidang farmasi. Sakarin sebagai koformer bersifat tidak toksik, polar, memiliki gugus amida (-$CONH_2$) yang dapat berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa yang memiliki gugus karboksil (-COOH) seperti indometasin dan karbamazepin (Basavoju *et al.*, 2007). Dari beberapa penilitan yang dilakukan sakarin digunakan sebagai koformer untuk indometasin (Padrela *et al.*, 2009) magesterol asetat (Shiraki *et al.*, 2008), spironolakton (Takata *et al.*, 2010), norfloksasin (Velaga *et al.*, 2008), ethenzamide (Aitipamula *et al.*, 2009) dan karbamazepin (Jayasankar *et al.,* 2007). Pemilihan sakarin sebagai koformer didasarkan pada penelitian bahwa penggunaan sakarin dihasilkan ko-kristal yang stabil dan memiliki kelarutan lebih baik dibandingkan nikotinamid pada bahan aktif adefovir dipivoxil (Gao *et al*, 2012).

Pada penelitian ini akan dibuat ko-kristal asam mefenamat-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 dan 1:2. Pada pembentukan ko-kristal asam mefenamat-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 didasarkan pada penelitian pembentukan ko-kristal indometasin-sakarin dengan perbandingan 1:1 (Basavoju *et al.*, 2007). Indometasin memiliki gugus

karboksil (-COOH) yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus amida (-$CONH_2$) dari sakarin sehingga dapat meningkatkan laju disolusi indometasin (Basavoju *et al.*, 2007). Pembentukan ko-kristal asam mefenamat-sakarin dengan perbandingan molar 1:2 didasarkan pada penelitian pembentukan ko-kristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan 1:2 (Fabian *et al.*, 2011). Asam mefenamat memiliki gugus karboksil (-COOH) yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus amida (-$CONH_2$) dari nikotinamid sehingga dapat meningkatkan laju disolusi asam mefenamat (Fabian *et al.*, 2011).

Berdasarkan hasil uraian di atas maka dilakukan penelitian terhadap laju disolusi dari ko-kristal asam mefenamat-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 dan 1:2 dengan menggunakan metode penguapan pelarut dengan rotavapor. Metode penguapan pelarut paling sering digunakan dalam pembuatan ko-kristal karena memiliki hasil yang optimal (Mundhe *et al*., 2013), selain itu pembuatan ko-kristal dengan metode penguapan pelarut menghasilkan ko-kristal dengan titik lebur rendah dan komposisi kristal yang lebih homogen (Setyawan *et al*., 2013). Untuk melihat peningkatan laju disolusi pembentukan ko-kristal asam mefenamat-sakarin dengan metode penguapan pelarut dengan rotavapor maka dibandingkan dengan campuran fisik asam mefenamat-sakarin dan asam mefenamat tunggal. Dari penelitian ini diharapkan dapat dibuktikan terbentuknya ko-kristal asam mefenamat-sakarin dengan perbandingan molar 1:1 dan 1:2 dapat meningkatkan laju disolusi asam mefenamat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh pembentukan ko-kristal asam mefenamat-sakarin perbandingan molar 1:1 dan 1:2 terhadap peningkatan laju disolusi asam mefenamat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan rotavapor

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk meningkatkan laju disolusi asam mefenamat dengan pembentukan ko-kristal asam mefenamat-sakarin perbandingan 1:1 dan 1:2 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan rotavapor

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh pembentukan ko-kristal asam mefenamat-sakarin terhadap laju disolusi asam mefenamat dan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan formulasi sediaan asam mefenamat.