

RINGKASAN

KARAKTERISASI FISIK DAN UJI DISOLUSI KOKRISTAL ASAM MEFENAMAT-NIKOTINAMID

Ayu Diah Pratiwi

Asam mefenamat adalah obat golongan antiinflamasi nonsteroid turunan asam antranilat dengan sifat antiinflamasi, asam mefenamat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik, asam mefenamat dikelompokkan dalam kelas II karena memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Sifat kelarutannya yang rendah dalam air menyebabkan bioavailabilitasnya buruk. Permasalahan bioavailabilitas asam mefenamat yang rendah dapat diatasi dengan meningkatkan laju disolusi asam mefenamat. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi asam mefenamat adalah membentuk sistem kokristalisasi asam mefenamat dengan nikotinamid. Penggunaan nikotinamid sebagai koformer dapat berinteraksi membentuk kokristalisasi melalui ikatan hidrogen dengan asam mefenamat. Oleh karena itu penerapan sistem kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid dapat meningkatkan laju disolusi asam mefenamat sebagai bahan yang sukar larut dalam air.

Nikotinamid merupakan vitamin B3 yang larut dalam air. Nikotinamid dipilih sebagai koformer untuk asam mefenamat karena nikotinamid mempunyai gugus amida (-CONH) dan gugus N heterosiklik yang dapat berinteraksi membentuk kokristal melalui ikatan hidrogen dengan gugus karboksilat (-COOH) dari asam mefenamat.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan sistem diagram fasa yang terjadi dari interaksi fisik asam mefenamat-nikotinamid dengan analisis termal DTA, mengetahui karakteristik fisika kokristal asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) dengan analisis difraksi sinar X, analisis termal DTA dan spektrofotometer inframerah dan mengetahui perbedaan laju disolusi asam mefenamat dalam campuran fisik dan kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2).

Pembentukan kokristalisasi dapat diketahui dengan melakukan studi sistem campuran biner, bentukan antara bahan aktif farmasi dengan koformer dalam rasio stoikiometri. Pada penelitian ini dibuat diagram fasa sistem biner campuran fisik asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (10:0), (9:1), (8:2), (7:3), (6:4), (5:5), (4:6), (3,5:7),

(3:7), (2:8), (1:9), (0:10) yang dianalisis dengan analisis termal DTA. Hasil sistem diagram fasa yang terjadi dari interaksi fisik asam mefenamat-nikotinamid dengan analisis termal DTA menunjukkan tipe diagram fasa eutektik sederhana.

Produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid dibuat menggunakan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) dengan metode peleburan. Produk kokristalisasi yang telah dibuat dilakukan karakteristik fisika untuk memastikan bahwa kokristal telah terbentuk. Pemilihan perbandingan tersebut didasarkan pada penelitian sebelumnya, yaitu pembuatan produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2).

Hasil karakterisasi dengan difraktometer sinar X menunjukkan data difraktogram produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) memiliki pola difraksi yang sama dengan campuran fisik dengan perbandingan yang sama, namun timbul beberapa puncak baru. Hal ini mengindikasikan bahwa produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) merupakan konglomerasi kedua fase kristal dalam keadaan padat atau seringkali disebut campuran eutektik. Puncak baru yang timbul dimungkinkan karena adanya kerusakan kristal pada saat peleburan.

Hasil karakteristik dengan DTA menunjukkan bahwa pada termogram campuran fisik perbandingan molar (1:1) dan (1:2) menunjukkan pola yang sama dibandingkan dengan termogram produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2). Termogram DTA produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) menunjukkan dua puncak endotermik yaitu 123,3 °C dan agak melebar pada 203,2 °C, dengan titik lebur eutektik pada 123,3 °C. Sedangkan termogram DTA produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:2) menunjukkan satu puncak endotermik yang merupakan campuran eutektik yang terdapat pada titik lebur 125,7 °C. Hasil ini sesuai dengan diagram fasa sistem biner asam mefenamat-nikotinamid, yang diduga terbentuknya campuran eutektik antara asam mefenamat dan nikotinamid, dengan titik lebur eutektik berkisar 123 °C - 127 °C.

Hasil karakteristik dengan spektrofotometer inframerah menunjukkan bahwa pada campuran fisik perbandingan molar (1:1) dan (1:2) menunjukkan bilangan-bilangan gelombang spesifik yang ada pada asam mefenamat dan nikotinamid. Pita serapan spesifik yang muncul pada spektrum inframerah produk kokristalisasi asam mefenamat dan nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) menunjukkan tidak terjadi interaksi kimiawi pada saat proses kokristalisasi kedua komponen. Hal ini

dilihat dari bilangan gelombang spektrum inframerah produk kokristalisasi perbandingan molar (1:1) dan (1:2) pada pita serapan N–H ulur dan C=O ulur pada gugus amida hanya mengalami sedikit pergeseran dari bilangan gelombang asam mefenamat dan nikotinamid. Pergeseran pita serapan N–H ulur dan C=O ulur pada gugus amida dari bilangan gelombang asam mefenamat dan nikotinamid tidak menunjukkan perbedaan yang esensial. Hal ini mengindikasikan tidak terjadi interaksi secara intermolekular dengan ikatan hidrogen untuk membentuk sebuah formasi baru atau jaringan struktur supramolekular.

Hasil karakteristik produk kokristalisasi leburan asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dianalisis dengan instrumen difraktometer sinar X, *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan spektrofotometer inframerah disimpulkan bahwa produk kokristalisasi asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) tidak terjadi interaksi antara kedua bahan tersebut tetapi terbentuk campuran eutektik.

Sampel yang akan diuji untuk disolusi dibuat dalam bentuk serbuk dan bentuk tablet. Uji disolusi kemudian dilakukan terhadap asam mefenamat tunggal, campuran fisik asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2), produk kokristalisasi perbandingan molar (1:1) dan (1:2) dalam campuran eutektik. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe I menggunakan keranjang berputar yang dimodifikasi dengan kasa 150 mesh dengan kecepatan pengadukan 100 rpm dan dilakukan replikasi tiga kali untuk bahan yang diuji dalam bentuk serbuk. Selain itu, juga dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe II dengan kecepatan pengadukan 50 rpm dan dilakukan replikasi tiga kali untuk bahan yang diuji dalam bentuk tablet. Bejana diisi dengan media 900 ml larutan natrium lauril sulfat 2 %, suhu diatur pada $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa produk kokristalisasi perbandingan molar (1:1) dan (1:2) dalam campuran eutektik memiliki laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat tunggal dan campuran fisik dengan perbandingan yang sama. Hal tersebut disebabkan berbagai mekanisme, diantaranya pembentukan eutektik antara asam mefenamat dan nikotinamid yang memperkecil ukuran partikel asam mefenamat. Efek solubilisasi dari nikotinamid yang mudah larut air juga ikut berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi asam mefenamat, karena asam mefenamat terdispersi dalam nikotinamid.

ABSTRACT**PHYSICAL CHARACTERIZATION AND DISSOLUTION STUDIES OF THE MEFENAMIC ACID-NICOTINAMIDE COCRYSTAL****Ayu Diah Pratiwi**

Mefenamic acid is an antiinflammatory drug. It has been classified as Biopharmaceutical Class II (BCS II) which has poor solubility in aqueous media and high permeability through membrane. Mefenamic acid-nicotinamide cocrystal with ratio of (1:1) and (1:2) has been studied by researcher as a method to improve mefenamic acid dissolution rate and stability. The aim of this study was to investigated phase diagram from physical interaction mefenamic acid-nicotinamide by differential thermal analysis (DTA), investigated physical characterization of co-crystallization product mefenamic acid-nicotinamide (1:1) and (1:2) by thermal DTA, powder X-ray diffraction and FTIR analysis spectroscopy and compare dissolution rate of co-crystallization product mefenamic acid-nicotinamide (1:1) and (1:2) with physical mixtures mefenamic acid-nicotinamide (1:1) and (1:2). Co-crystallization product mefenamic acid-nicotinamide (1:1) and (1:2) were made by melting method.

The investigation phase diagram from physical interaction mefenamic acid-nicotinamide showed phase diagram type simple eutectic. The physical characterization result of co-crystallization product mefenamic acid-nicotinamide (1:1) and (1:2) was not formed cocrystal, but it showed the eutectic mixture. Dissolution rate showed significant increase in co-crystallization product mefenamic acid-nicotinamide (1:1) and (1:2) as eutectic mixture compare to the physical mixture and mefenamic substance.

Keyword : *Mefenamic Acid, Nicotinamide, Phase Diagram, Physical Characterization, Eutectic Mixture, Dissolution Rate.*