

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Salah satu tantangan dalam industri farmasi adalah untuk menemukan cara-cara meningkatkan sifat fisikakimia bahan aktif farmasi. Sifat kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi memengaruhi bioavailabilitas obat. Kelarutan dan permeabilitas merupakan faktor penentu dalam absorpsi obat maka kedua hal tersebut bisa diubah atau dimodifikasi untuk meningkatkannya (Chaudhary, 2012). Jadi penting untuk bahan aktif farmasi dengan kelarutan rendah ditingkatkan bioavailabilitasnya dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya (Mohanachandran *et al.*, 2010).

Peningkatan kelarutan bahan aktif farmasi sukar larut dalam air yang diberikan secara oral merupakan tantangan terbesar dalam pengembangan bahan aktif farmasi terutama untuk sistem penghantaran sediaan oral. Data penelitian untuk memperbaiki sifat kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi telah banyak dipublikasi (Savjani *et al.*, 2012). Peningkatan kelarutan bisa dilakukan dengan dua modifikasi yaitu melalui modifikasi kimia dan modifikasi fisika (Jatwani *et al.*, 2012).

Salah satu cara meningkatkan kelarutan melalui modifikasi fisika yaitu kokristal (Savjani *et al.*, 2012). Kokristal dapat didefinisikan sebagai bahan kristal terdiri dari bahan aktif farmasi dan satu atau lebih koformer, yang merupakan padatan pada suhu kamar. Kokristal adalah kristal multikomponen (bahan aktif farmasi dan koformer) berdasarkan interaksi ikatan hidrogen tanpa transfer ion hidrogen untuk membentuk garam (Durgashankar *et al.*, 2012). Kokristal membuka peluang dalam perkembangan sediaan padat yang didesain untuk meningkatkan sifat

fisikakimia, stabilitas, kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas molekul obat (Rahman *et al.*, 2011).

Interaksi fisik di dalam pembentukan kokristal bahan aktif farmasi dengan senyawa lain merupakan hal yang penting dalam mengendalikan sifat bahan aktif farmasi tanpa mengubah ikatan kovalen dan juga dapat digunakan dalam desain bahan aktif farmasi. Beberapa tahun terakhir, kemajuan dalam rekayasa supramolekul telah termotivasi untuk memperluas penelitian pada desain bahan aktif farmasi dengan mencampur komponen molekul yang berbeda untuk membentuk sistem biner. Sifat beberapa bahan aktif farmasi dalam pembentukan kokristal pada sistem biner telah dilaporkan seperti kelarutan, laju disolusi, higroskopisitas dan stabilitas kimia. Senyawa molekul biner atau kompleks keadaan padat telah digunakan dalam literatur farmasi sejak 1950-an, sedangkan istilah kokristal dalam sistem biner ditemukan dalam literatur yang lebih baru (Shekar *et al.*, 2012).

Asam mefenamat sebagai bahan aktif farmasi diketahui memiliki kelarutan rendah dalam air. Asam mefenamat adalah obat golongan antiinflamasi nonsteroid turunan asam antranilat dengan sifat antiinflamasi, asam mefenamat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang (Sweetman, 2009). 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 (Adam *et al.*, 2000; Fang *et al.*, 2004).

Nikotinamid merupakan vitamin B3 yang larut dalam air karena itu pada penelitian ini digunakan sebagai koformer untuk asam mefenamat (Sweetman, 2009). Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahan nikotinamid digunakan sebagai koformer dari bahan aktif farmasi asam

mefenamat dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) (Fabian *et al.*, 2011). 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. Pembentukan kokristal dapat diketahui dengan melakukan studi sistem campuran biner, bentukan antara bahan aktif farmasi dengan koformer maupun bentukan molekul antara senyawa obat dengan senyawa obat yang lain dalam rasio stoikiometri. Studi interaksi fisik terjadinya kokristal antara nikotinamid dengan bahan aktif farmasi teofilin, indometasin dan sulfamerasin, telah dilakukan dengan membentuk diagram fasa sistem biner (Sangster, 1999).

Interaksi fisik dalam sistem biner sangat tergantung pada interaksi antara energi ikatan yang dibentuk dan molekul penyusunnya. Kokristal yang terbentuk dari interaksi antara molekul dengan ikatan hidrogennya membentuk jejaring molekul bersama. Kokristal dapat diprediksi dengan membentuk sistem biner dengan tipe senyawa molekul atau sistem biner kongruen (Davies *et al.*, 2004).

Interaksi fisik campuran asam mefenamat dan nikotinamid dapat ditentukan dengan membentuk sistem biner dengan analisis termal DTA. Hasil analisis DTA nantinya digunakan untuk membentuk konstruksi sistem biner dari perubahan titik lebur campuran asam mefenamat dan nikotinamid. Berdasarkan bentuk diagram fasa biner, interaksi fisik dapat digolongkan menjadi sistem interaksi fisik eutektik, peritektik dan senyawa molekuler. Sistem eutektik menunjukkan satu titik lebur bersama, sistem peritektik menunjukkan beberapa titik lebur bersama, sedangkan sistem senyawa molekuler menunjukkan dua titik eutektik dalam perbandingan molar (Davies *et al.*, 2004; Giordano and Rossi, 2000).

Interaksi antarmolekul asam mefenamat dan nikotinamid terbentuk melalui ikatan heterosinton pada jejaring struktur kristal. Pembentukan ikatan hidrogen antara asam mefenamat dengan nikotinamid akan melemahkan energi ikatan dari asam mefenamat sendiri. Pembentukan ikatan hidrogen tersebut dapat meningkatkan pelepasan molekul asam mefenamat dari jejaring kristalnya sehingga asam mefenamat dapat lebih mudah larut dan dapat meningkatkan laju disolusi dari asam mefenamat itu sendiri. Selain interaksi molekuler, kokristal yang terbentuk juga dipengaruhi oleh metode pembuatan. Metode pembuatan yang berbeda bisa menghasilkan kondisi kokristal yang berbeda. Kokristal yang terbentuk dapat dibuktikan dengan karakteristik struktur kristalinnya dengan difraktometer sinar X, analisis termal dengan *Differential Termal Analysis* (DTA) dan struktur kimianya dengan spektrofotometer inframerah (Rahman *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini dilakukan studi interaksi fisik antara asam mefenamat dan nikotinamid dengan membentuk diagram fasa biner sistem yang dianalisis dengan DTA. Kokristal yang terbentuk akan membentuk senyawa molekul yang teridentifikasi sebagai sistem biner kongruen. Pada penelitian ini juga dilakukan pembentukan kokristal dengan mereaksikan asam mefenamat dengan nikotinamid menggunakan metode peleburan. Kokristal kemudian akan dikarakterisasi fisik menggunakan metode difraktometer sinar X, *Differential Termal Analysis* (DTA) dan spektrofotometer inframerah. Analisis dilakukan dengan membandingkan kokristal asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan, campuran fisik asam mefenamat-nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) dan asam mefenamat tunggal. Selanjutnya dilakukan uji disolusi asam mefenamat dalam

campuran fisik dan kokristal asam mefenamat- nikotinamid perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sistem diagram fasa yang terjadi dari interaksi fisik asam mefenamat-nikotinamid dengan analisis termal DTA dan karakteristik fisik dengan instrumen difraktometer sinar X, analisis termal DTA dan spektrofotometer inframerah dari kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan.
2. Bagaimana perbedaan laju disolusi asam mefenamat dalam campuran fisik dan kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan.

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan sistem diagram fasa yang terjadi dari interaksi fisik asam mefenamat-nikotinamid dengan analisis termal DTA dan karakteristik fisik dengan instrumen difraktometer sinar X, analisis termal DTA dan spektrofotometer inframerah dari kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan.
2. Mengetahui perbedaan laju disolusi asam mefenamat dalam campuran fisik dan kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang interaksi fisik dari sistem biner campuran asam mefenamat dan nikotinamid

dengan analisis termal DTA dan dapat digunakan untuk mengetahui terbentuknya kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar (1:1) dan (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan. Hasil ini juga diharapkan dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya peningkatan laju disolusi asam mefenamat dalam sistem kokristal, sehingga bisa digunakan sebagai acuan untuk pengembangan formulasi asam mefenamat lebih lanjut.

