

BAB I PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Sebagian besar bahan aktif farmasi merupakan senyawa lipofilik yang sukar larut dalam air. Bahan obat sukar larut akan menjadi masalah di industri farmasi karena bioavailabilitas obat dalam tubuh ditentukan oleh kelarutan dan laju disolusi obat dalam saluran cerna. Beberapa teknik telah digunakan untuk mengatasi masalah kelarutan dan laju disolusi obat yang sukar larut, di antaranya adalah modifikasi kristal, dispersi padat, pembentukan senyawa kompleks, senyawa garam, dan pembentukan kokristal (Savjani *et al.*, 2012; Choudhary *et al.*, 2013).

Pada beberapa tahun terakhir ini, pembentukan kokristal telah menjadi perhatian sebagai metode untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan stabilitas fase padat (Mirza, 2008). Kokristal merupakan kristal padat yang mengandung dua atau lebih molekul di dalam satu kisi kristal yang sama. Dalam farmasi, kokristal telah membuka kesempatan untuk merekayasa struktur molekul suatu obat sehingga bioavailabilitas dan stabilitasnya dapat diubah menjadi lebih baik (Anonim, 2013). Pembentukan koristal bahan obat sukar larut seperti pada karbamazepin-sakarín, indometasin-sakarín, furosemid-sitosin, furosemid-nikotinamid, kurkumin-resorsinól, dan kurkumin-pirogallól mampu meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat dibandingkan dengan bentuk tunggalnya (Thakuria *et al.*, 2012).

Asam mefenamat merupakan salah satu obat anti inflamasi non-steroid yang praktis tidak larut dalam air, dan termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetik (BCS) kelas II. Obat-obat yang termasuk BCS

kelas II memiliki permeabilitas yang baik dan laju disolusi menjadi faktor penentu dari jumlah obat yang diabsorpsi. Berdasarkan sifat bioavailabilitasnya, untuk memperbaiki laju disolusi asam mefenamat maka dibuat senyawa kokristal asam mefenamat dengan koformer nikotinamid. Pada penelitian sebelumnya telah diteliti pembentukan kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar 1:1 dan 1:2 dibuat dengan metode pelarutan dan etil asetat sebagai pelarut (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. Interaksi antarmolekul asam mefenamat-nikotinamid terbentuk melalui ikatan heterosinthon 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 karakterisasi struktur kimianya dengan metode spektrofotometri inframerah, struktur kristalinnya dengan difraktometer sinar X, bentuk dan permukaan morfologinya dengan mikroskop elektron (SEM), serta analisis termal dengan *Differential Termal Analysis* (DTA) (Rahman *et al.*, 2011).

Dari latar belakang di atas, pada penelitian ini akan dibuat kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dan 1:2, dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan rotavapor

dengan pelarut etanol. Etanol dipilih karena telah banyak digunakan secara luas sebagai pelarut dalam pembuatan kokristal. Kokristal kemudian akan dikarakterisasi fisik dengan difraksi sinar-X, analisis thermal DTA, dan spektrofotometri infra merah. Analisis dilakukan dengan membandingkan kokristal, campuran fisik asam mefenamat-nikotinamid dan asam mefenamat senyawa tunggal. Metode penguapan pelarut dipilih karena metode tersebut sudah banyak diteliti dan diterapkan pada industri farmasi (Sekhon *et al.*, 2012). Metode ini memungkinkan terjadinya interaksi molekuler antara bahan obat dengan koformernya dalam suatu larutan yang homogen sehingga kokristal dapat terbentuk. Penggunaan pelarut dalam proses kokristalisasi juga dapat mempercepat proses terbentuknya kokristal dan dapat menghasilkan kokristal yang lebih murni dibanding dengan metode kokristalisasi yang lain (Shan *et al.*, 2002).

1.2.Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan karakteristik fisika kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan molar 1:1 dan 1:2 yang dibuat dengan metode rotavapor, dibandingkan dengan campuran fisik asam mefenamat-nikotinamid dan asam mefenamat senyawa tunggal.

1.3.Tujuan Penelitian

Menentukan karakteristik fisika terbentuknya kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan 1:1 dan 1:2 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan rotavapor.

1.4.Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk mengetahui terbentuknya kokristal asam mefenamat-nikotinamid, sehingga dapat memperbaiki laju disolusi asam mefenamat dan bisa digunakan sebagai acuan untuk pengembangan formulasi asam mefenamat dengan menerapkan pembentukan kokristal melalui metode penguapan pelarut. Dari hasil ini juga diharapkan dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya peningkatan laju disolusi asam mefenamat dalam sistem kokristal.

