

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu tantangan industri farmasi adalah bisa menemukan jalan untuk mengubah sifat fisika kimia dari bahan aktif farmasi (BAF) (Basavoju *et al.*, 2008). Sifat fisika BAF yang perlu diperbaiki adalah sifat kelarutannya yang lemah dalam air. Saat ini telah banyak ditemukan teknik dalam mengatasi kelarutan dan laju disolusi yang lemah dari suatu BAF (Choundhary *et al.*, 2013). Salah satunya adalah dengan modifikasi sifat fisik BAF, dengan metode dispersi padat, senyawa kompleks, dan kokristal (Tiwari *et al.*, 2009).

Asam mefenamat merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid dari derivat asam anthranilat. Asam mefenamat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang terutama pada sakit kepala, nyeri pada gigi, nyeri setelah operasi dan setelah melahirkan, dan nyeri saat menstruasi, otot rangka dan gangguan sendi seperti penyakit degeneratif sendi dan radang sendi, dan menstruasi berkepanjangan. Asam mefenamat merupakan senyawa yang praktis tidak larut dalam air dan permeasi melewati membran usus buruk (Sweetman, 2009), sehingga dikelompokkan dalam sistem klasifikasi biofarmasetik kelas 2. Sifat kelarutannya yang rendah menyebabkan bioavailabilitasnya buruk (Adam *et al.*, 2000; Fang *et al.*, 2004).

Pada umumnya, disolusi adalah batas penentu dari obat yang diabsorpsi, faktor yang memengaruhi disolusi juga akan memengaruhi absorpsi, sehingga disolusi bisa memengaruhi mula kerja, intensitas, dan durasi dari respon dan mengontrol keseluruhan aspek bioavailabilitas dan

obat (Ansel, 2011). Oleh karena itu upaya untuk peningkatan laju disolusi suatu obat diperlukan.

Kokristal merupakan teknologi kristalisasi dengan mengevaluasi ketahanan dari interaksi potensial intermolekuler dan ikatan hidrogen (Basavoju *et al.*, 2008). Mirza *et al.*, 2008 juga mendefinisikan kokristal sebagai kristal kompleks dari dua atau lebih molekul netral yang terikat dalam kisi kristal melalui interaksi non kovalen terutama ikatan hidrogen. Dalam beberapa tahun terakhir ini, metode kokristal telah banyak dilakukan dalam memperbaiki sifat fisik dari sediaan padat. Metode kokristal banyak digunakan karena sifat fisikokimia BAF dapat dimodifikasi sementara aktivitas farmakologi dari molekul obat tetap sama (Sarma *et al.*, 2011).

Metode yang digunakan dalam pembentukan kokristal ada berbagai macam. Beberapa teknik preparasi kokristal yang telah dilaporkan adalah teknik penguapan pelarut, sublimasi, penggilingan, peleburan, pembentukan *slurry*, penetasan, teknologi cairan superkritis, dan pendinginan (Chandramouli *et al.*, 2012; Kothur *et al.*, 2012).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal antara karbamazepin dengan sakarin yang memperbaiki stabilitas fisik, laju disolusi dan bioavailabilitas oral dari karbamazepin dengan metode pendinginan cepat (Hickey *et al.*, 2007). Penelitian lainnya adalah pembentukan kokristal antara indometasin dengan sakarin menggunakan metode evaporasi dan penggilingan (Basavoju *et al.*, 2008), kafein dengan asam oksalat menggunakan metode pelarutan dan penggilingan (Trask *et al.*, 2005), ibuprofen dengan 4,4-dipiridil nikotinamid menggunakan metode pelarutan evaporasi (Walsh *et al.*, 2003; Oberoi *et al.*, 2005).

Mustapa, 2012, meneliti pembentukan kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat menggunakan metode pendinginan. Asam mefenamat dengan nikotinamid juga telah dilaporkan mampu membentuk kokristal

menggunakan metode penggilingan, namun masih meninggalkan residu berupa asam atau nikotinamid (Fabian *et al.*, 2011).

Nikotinamid merupakan vitamin B3 kompleks yang larut dalam air. Nikotinamid dipilih sebagai koformer pada kokristalisasi dengan asam mefenamat karena senyawa ini bersifat netral, polar, serta mempunyai gugus amida dan N heterosiklik yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa yang memiliki gugus amida atau asam karboksilat. Nikotinamid dilaporkan mampu membentuk kokristal dengan karbamazepin menggunakan metode pendinginan (Hickey *et al.*, 2007) dan BAF lain seperti celecoxib, teofilin, ibuprofen, dan lamotrigin (Rahman *et al.*, 2011).

Fabian *et al.*, 2011 menyatakan bahwa asam mefenamat membentuk kokristal dengan nikotinamid sebagai koformer dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dan 1:2. Asam mefenamat memiliki gugus karboksil (R-COOH) dan amina sekunder (R-NH-R') sebagai sinton yang memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen dengan senyawa lain. Gugus karboksil yang dimiliki oleh asam mefenamat dapat membentuk ikatan hidrogen yang kuat dengan atom N heterosiklik dari nikotinamid. Pembentukan ikatan hidrogen antara asam mefenamat dan nikotinamid tersebut dapat membentuk kristal yang lebih polar dan lebih larut dalam air. Dengan peningkatan kelarutan asam mefenamat dalam air, maka kokristal asam mefenamat dan nikotinamid dapat meningkatkan laju disolusi dari asam mefenamat sehingga bioavailabilitasnya juga meningkat.

Dari latar belakang di atas, pada penelitian ini akan dibuat kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dan 1:2. Metode yang digunakan adalah metode penguapan pelarut dengan etanol menggunakan rotavapor. Metode penguapan pelarut dengan rotavapor dipilih karena metode tersebut sudah banyak diteliti dan diterapkan pada industri farmasi (Sekhon *et al.*, 2012). Metode penguapan pelarut juga

dilaporkan mampu membentuk kokristal yang lebih stabil daripada teknik lainnya (Sheikh *et al.*, 2009). Penelitian mengenai laju disolusi kokristal antara kedua perbandingan tersebut belum pernah dilakukan sehingga peneliti membandingkan laju disolusi kokristal dari kedua perbandingan tersebut untuk mengetahui kokristal yang memberikan laju disolusi paling baik.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dan 1:2 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan rotavapor terhadap peningkatan laju disolusi asam mefenamat.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk meningkatkan laju disolusi kokristal asam mefenamat-nikotinamid dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dan 1:2 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan rotavapor.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengetahui pengaruh pembentukan kokristal asam mefenamat-nikotinamid perbandingan ekuimolar 1:1 dan 1:2 dalam peningkatan laju disolusi asam mefenamat dengan metode rotavapor, sehingga dapat digunakan dalam pengembangan formulasi sediaan asam mefenamat.

