I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Studi biofarmasetika memberikan fakta yang kuat bahwa metoda fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi ketersediaan hayati suatu obat. Perbedaan ketersediaan hayati suatu produk sediaan obat yang khasiat terapeutiknya sama antara lain disebabkan oleh perbedaan rancangan bentuk sediaan (Ansel, 1989, Shargel, 1993).

Polimer umumnya dan secara luas digunakan sebagai eksipien dalam desain dan pengembangan dan/atau untuk produk lepas terkendali. Tergantung pada sifat fisikokimia, polimer dapat berfungsi sebagai bahan pelapis, agen pembentuk film, carier obat, agen granulasi, tablet eksipien (pengikat, penghancur, atau filler), dan sebagai pelarut. Struktur kimia bervariasi dan berbagai polimer yang tersedia untuk digunakan dalam sediaan farmasi, bagaimanapun membuat banyak kesempatan untuk menjalani interaksi fisik. Interaksi tersebut dapat sangat mempengaruhi stabilitas produk, memodifikasi pelepasan obat kinetika, dan mengubah bioavailabilitas obat (Satoh *et al.*, 1989) menjelaskan, bahwa penggunaan rasio 3: 2 berat hydroxylpropylcellulose (HPC) dan carboxylvinyl polimer (CP) sebagai eksipien dalam tablet secara signifikan menurunkan kekuatan bioadhesion dan sangat mempengaruhi pelepasan obat. Efek serupa yang dicatat oleh Takayama *et al*., (1990) dengan tablet dikompresi disusun dengan menggunakan kitosan dan natrium hyaluronate. Tablet disusun

dengan menggunakan kitosan saja dipamerkan kekuatan bioadhesive lemah, sedangkan natrium hyaluronate dan campuran fisik sodium hyaluronate dan chitosan tablet diproduksi dengan kekuatan perekat yang kuat. Pelepasan bervariasi dengan rasio berat dua polimer, menunjukkan terjadinya interaksi antara natrium hyluronate dan chitosan. Baru-baru ini, interaksi Cp dengan HPC dan natrium karboksimetilselulosa (NaCMC) dan efeknya pada kekuatan bioadhesive dan pelepasan verapamil telah dilaporkan (Gupta *et al.*, 1994). CP dilaporkan membentuk kompleks kuat dengan HPC dibandingkan dengan NaCMC.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa Polivinilpirolidon (PVP) menghambat kristalisasi di kedua disolusi dan dispersi padat amorf. Dalam larutan, Polivinilpirolidon (PVP) telah ditemukan untuk berinteraksi dengan berbagai molekul organik dan telah menyarankan bahwa mekanisme penghambatan kristalisasi berhubungan dengan tingkat interaksi antara obat dan polimer . Karena kristalisasi amorf diketahui terkait dengan gerak molekul , telah menyarankan bahwa polimer seperti Polivinilpirolidon (PVP), mengurangi kecenderungan untuk mengkristal Yoshioka *et al.*, mempelajari penghambatan kristalisasi indometasin oleh Polivinilpirolidon (PVP) dan menunjukkan penghambatan yang signifikan pada tingkat yang relatif rendah Polivinilpirolidon (PVP).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukan laju

disolusi dan ketersediaan hayati yang rendah dalam air. Laju disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air (Leuner & Dressman, 2000, Shargel & Yu, 1999, Racz, 1989).

Berbagai tehnik untuk meningkatkan laju disolusi senyawa obat telah banyak dilakukan antara lain dengan mikronisasi, pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrugs*, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat. Salah satu metode menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat yang sukar larut, adalah teknik penggilingan bersama (*co-grinding*) dengan polimer yang mudah larut (Chiou & Riegelman, 1971, Abdou, 1989).

Co-grinding senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, karena modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan padatan kristalin akan dapat mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer (Sugimoto *et al.*, 1998., Friedrich *et al*., 2005). Jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan kelarutan lain, teknik co-grinding merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan palarut organik (Grag & Singh, 2009).

Kollidon CL merupakan hasil taut silang homopolimer N-vinil-2-pirolidon. Kollidon CL memiliki rumus empirik $(C_6H_9NO)n$ dan bobot molekul lebih dari

1.000.000. Kollidon CL memiliki pemerian berupa serbuk halus putih sampai krem, free blowing, terasa hambar, tidak berbau, bersifat higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan suhu sejuk di tempat kering (Rowe, 2009).

Asam mefenamat memiliki titik lebur yang tinggi yaitu 230 °C dan sangat sedikit larut dalam air, pada air pH 7,1 temperatur 37 °C kelarutannya 0,008 g/100 ml (The Merck Index, 1976). Menurut system *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) dijelaskan bahwa asam mefenamat termasuk kedalam kelas dua dengan kelarutan air kecil dan daya tembus membran yang tinggi sehingga dengan tingkat kelarutan yang rendah itu, laju pelarutannya menjadi tahap penentu laju obasorpsi obat (Patil *et al.*, 2011, Shargel, 2005, Gelone *et al.*, 2005). Untuk meningkatkan kelarutannya dengan mendispersikan pada suatu pembawa yang bersifat hidrofil sehingga konsentrasi zat larut dalam medium saluran cerna dapat ditingkatkan (Martindale, 1982).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mudit 2011, pembentukan dispersi padat antara asam mefenamat dengan PEG 4000, secara *hot melt method* dapat meningkatkan kecepatan kelarutan empat kalinya pada perbandingan 1 : 4 (Prasanthi, 2011), menggunakan poloxamer 188 untuk meningkatan kecepatan kelarutan dan disolusi ziprasidone hidroklorida dalam bentuk dispersi padat dengan metode *melting* dan *kneading*. Kecepatan kelarutan dan disolusi ziprasidone hidroklorida semakin meningkat dengan meningkatnya jumlah poloxamer 188. Karena proses disolusi suatu molekul obat mempengaruhi proses absorpsi obat didalam tubuh, dimana semakin cepat obat melarut maka

akan semakin cepat obat tersebut diabsorpsi dan semakin cepat pula efek terapi (Banakar, 1991).

Berdasarkan hal tersebut maka pada penelitian ini akan dibuat studi dispersi padat asam mefenamat dengan kollidon CL menggunakan teknik co-grinding dan pelarutan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pembentukan dispersi padat asam mefenamat kollidon CL dapat meningkatkan kecepatan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

   Meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air.

2. Tujuan khusus

   Seberapa besar pengaruh pembentukan dispersi padat asam mefenamat kollidon CL dalam meningkatkan kecepatan kelarutan dan laju disolusi.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada prinsipnya pembentukan dispersi padat adalah untuk memperkecil ukuran partikel hingga besaran molekuler, sehingga akan meningkatkan kecepatan kelarutan dan mempercepat laju disolusi dan absorpsi obat. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk pengembangan formula baru bagi obat-obatan yang sukar larut dalam air.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA