

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tenoksikam merupakan obat antiinflamasi non steroid turunan tienotiazin yang termasuk kelompok oksikam. Tenoksikam umumnya digunakan sebagai pengobatan penyakit osteoarthritis, gout, rematoid arthritis sendilitis ankilosa dan berbagai kondisi rematik seperti tendinitis, bursitis, skiatika (1). Tenoksikam bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan prostaglandin (2), serta menghambat terbentuknya enzim metalloproteinase sebagai penginduksi kerusakan tulang rawan (3).

Tenoksikam termasuk obat kelas II dalam klasifikasi biofarmasetik yang biasa disebut dengan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) (4). Menurut badan pengawas obat dan makanan Amerika Serikat *Food Drug Administration* (FDA) obat yang termasuk BCS kelas II adalah obat yang memiliki kelarutan rendah dengan permeabilitas yang tinggi (5). Tenoksikam memiliki kelarutan yang rendah yaitu 14 mg/L dengan pKa 1,1 dan 5,3 (4,6,7). Ketika obat memiliki karakteristik kelarutan yang rendah di dalam air maka laju disolusi menjadi tahap penentu (*rate limiting state*) pada proses absorpsi (8). Obat yang memiliki kelarutan rendah dengan permeabilitas yang tinggi seperti tenoksikam, akan mengganggu proses penyerapan obat di dalam gastrointestinal (9).

Sejumlah metode telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari tenoksikam seperti bentuk pengurangan ukuran partikel, amorf dengan solid dispersi (10), pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin (11), solubilisasi dengan *cosolvent system* (12) dan pembentukan multikomponen kristal dengan asam glikolat, asam α -ketoglutarat, asam suksinat, asam maleat, asam malonat, asam oksalat, asam salisilat, sakarin, piragolol, katekol, resorsinol, asam salisilat, dan asam benzoat (4,7). Bentuk amorf dari obat yang memiliki kelarutan dalam air yang buruk merupakan pendekatan yang paling efektif untuk meningkatkan kelarutan obat dan laju disolusi (13). Ketika obat memiliki kelarutan dan laju disolusi yang tinggi akan menyebabkan peningkatan ketersediaan hayati dari obat

tersebut (4,13). Pada penelitian kali ini dilakukan peningkatan kelarutan dari tenoksikam dengan metode pembentukan ko-amorf dengan meglumin.

Ko-amorf terdiri dari zat aktif farmasi dengan satu atau lebih koformer baik berupa obat maupun eksipien yang memiliki bobot molekul yang lebih rendah. Penggunaan koformer dalam pembuatan ko-amorf dapat meningkatkan stabilitas fisik, kelarutan dan laju disolusi dari bentuk ko-amorf dibandingkan dengan bentuk amorf saja. Ko-amorf terbentuk karena adanya ikatan hidrogen yang kuat dalam perbandingan stoikiometrik antara zat aktif dan eksipien. Bentuk ko-amorf menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat secara nyata dibandingkan dengan bentuk kristal (14). Telah dilakukan beberapa studi pembuatan ko-amorf yang meningkatkan kelarutan sediaan seperti indometasin-arginin (15), karbamazepin-asam amino (16), loratadin-asam sitrat (17), indometasin-naaprosken (18) dan sebagainya.

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan ko-amorf tenoksikam dengan meglumin. Meglumin yang dikenal dengan nama N-methyl-D-glucamine merupakan basa organik yang terbuat dari D-glukosa dan metilamin yang digunakan sebagai zat yang dapat mengatur pH dan zat yang dapat membantu meningkatkan kelarutan suatu zat lain (19,20). Meglumin sangat mudah larut dalam air dengan kelarutan 1g/mL (15). Meglumin tidak memberikan efek toksik jika digunakan sebagai eksipien dan merupakan eksipien yang aman dan inert (19). Titik leleh dari meglumin adalah 128°-132°C dengan konstanta disosiasi (pKa) 9,5 (20).

Pada penelitian ini akan dilakukan pembentukan ko-amorf tenoksikam-meglumin dengan metode *solvent drop grinding* yang kemudian dikarakterisasi menggunakan analisa termal, analisa spektroskopi FT-IR, difraksi sinar-X, pengujian kelarutan dan disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah tenoksikam dengan meglumin dapat membentuk ko-amorf?

1.2.2 Apakah pembentukan ko-amorf tenoksikam-meglumin dengan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan kelarutan tenoksikam?

1.2.3 Apakah pembentukan ko-amorf tenoksikam-meglumin dengan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan laju disolusi tenoksikam?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Untuk membentuk ko-amorf antara tenoksikam dengan meglumin.

1.3.2 Untuk membandingkan ko-amorf tenoksikam-meglumin dengan metode *solvent drop grinding* terhadap kelarutan tenoksikam.

1.3.3 Untuk membandingkan pembentukan ko-amorf tenoksikam-meglumin dengan metode *solvent drop grinding* dapat terhadap laju disolusi tenoksikam.

