Skrining Pembentukan Kokristal Asam Mefenamat Menggunakan Koformer Nikotinamida Dengan Metode *Solvent Drop Grinding* (SDG)

Larasati Sofiyandini*, Aulia Fikri Hidayat, Fitrianti Darusman

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*larasatisd30@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com, efit.bien@gmail.com

Abstract. The development of the cocrystallization method is an effort to solve the problem of solubility of active pharmaceutical substances that are difficult to dissolve in water. The purpose of the study was to determine the formation of mefenamic acid cocrystals (MFA) by melting point screening. Cocrystallization uses nicotinamide coformer (NCT) with solvent drop grinding (SDG) method and ethanol p.a as solvent. Melting point screening using a melting point apparatus (MPA) is performed to determine the newly formed cocrystals. Melting point screening results of cocrystal MFA-NCT ratio ratio (1:1); (2:1); and (1:2) using the SDG method each is 164°C; 184°C; and 159°C and the most optimal cocrystal formation, MFA-NCT cocrystal (1:2).

Keywords: *Mefenamic acid, nicotinamide, solubility, cocrystal, SDG.*

Abstrak. Pengembangan metode kokristalisasi merupakan upaya dalam menyelesaikan permasalahan kelarutan zat aktif farmasi yang sulit larut dalam air. Tujuan penelitian untuk mengetahui terbentuknya kokristal asam mefenamat (MFA) dengan skrining titik leleh. Kokristalisasi menggunakan koformer nikotinamida (NCT) dengan metode solvent drop grinding (SDG) dan etanol p.a sebagai pelarut. Skrining titik leleh menggunakan melting point apparatus (MPA) dilakukan untuk mengetahui kokristal yang baru terbentuk. Hasil skrining titik leleh dari kokristal MFA-NCT rasio perbandingan (1:1); (2:1); dan (1:2) menggunakan metode SDG masing-masing adalah 164°C; 184°C; dan 159°C serta pembentukan kokristal paling optimal yaitu kokristal MFA-NCT (1:2).

Kata Kunci: Asam mefenamat, nikotinamida, kelarutan, kokristal, SDG.

A. Pendahuluan

Masalah yang sering dihadapi oleh industri farmasi dalam mengembangkan formulasi obat dan sistem penghantaran obat yang baru yaitu berkenaan mengenai kelarutan zat aktif farmasi (ZAF). Kelarutan merupakan parameter penting yang menentukan obat dapat terabsorpsi mencapai konsentrasi terapeutik pada sirkulasi sistemik untuk menimbulkan efek farmakologis yang diinginkan. Lebih dari 40% senyawa baru memiliki kelarutan yang sulit larut dalam air sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas obat yang rendah dan menghasilkan efek terapeutik yang kurang efektif. Hal ini dialami oleh obat yang tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (1).

Asam mefenamat (MFA) merupakan senyawa obat golongan antiinflamasi nonsteroid (NSAID). MFA tergolong dalam BCS kelas II karena kelarutannya yang rendah dalam air dan permeabilitasnya tinggi (2). Sifat fisikokimia berkaitan dengan proses farmasetika yaitu kelarutan, sifat alir, stabilitas, daya kompresibilitas dan bioavailabilitas. Kelarutan dapat menentukan profil laju disolusi dan bioavailabilitas obat dalam tubuh sehingga untuk meningkatkan kualitas ZAF yang memiliki sulit larut dalam air dapat dilakukan modifikasi struktur fisik menjadi kokristal (3).

Kokristalisasi merupakan kristal kompleks yang tersusun atas dua atau lebih molekul dalam rasio stoikiometri yang terbentuk melalui ikatan non kovalen yaitu ikatan hidrogen untuk meningkatkan kelarutan tanpa mengubah atau mengurangi efek farmakologi obat (4)

Pembentukan kokristal melibatkan ZAF dengan penambahan koformer (*Cocrystal former*) atau disebut juga sebagai agen kokristalisasi. Koformer harus memiliki kemampuan dalam meningkatkan laju disolusi bahan obat yang dimodifikasi sehingga koformer yang digunakan yaitu nikotinamida (NCT) (5). Metode pembentukan kokristal yaitu metode *Solvent Drop Grinding* (SDG) (6). Teknik karakterisasi untuk mengkonfirmasi terbentuknya kokristal dapat dilakukan skrining kokristal menggunakan *Melting Point Apparatus* (MPA).

Berdasarkan uraian diatas, rumusan masalah pada penelitian kali ini adalah bagaimana hasil skrining titik leleh kokristal MFA-NCT menggunakan alat MPA. Kemudian bagaimana modifikasi pembentukan kokristal MFA-NCT yang paling optimal.

Tujuan dari penelitian kali ini antara lain mengetahui hasil skrining titik leleh kokristal MFA-NCT menggunakan alat MPA. Kemudian mengetahui modifikasi pembentukan kokristal MFA-NCT yang paling optimal.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti kali ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan pada Laboratorium Riset Farmasi Universitas Islam Bandung. Jenis dari penelitian kali ini adalah penelitian kuantitatif mengenai pembuatan dan karakterisasi kokristal. Bahan utama yang digunakan untuk membuat kokristal yaitu asam mefenamat (MFA) dan koformer nikotinamida (NCT). MFA diperoleh dari PT Lucas Djaja, Bandung dan NCT diperoleh dari Jubilant Ingrevia, India disertai dengan *certificate of analysis* (COA).

Pembuatan kokristal MFA-NCT menggunakan metode yaitu *solvent drop grinding* (SDG) dengan pelarut etanol. Perbandingan molar MFA dan NCT dengan yaitu 1:1, 1:2, dan 2:1. Ketiga rasio perbandingan dari kedua metode tersebut dilakukan skrining menggunakan *Melting Point Apparatus* (MPA) untuk menganalisis titik leleh dan mengambil satu perbandingan molar kokristal terbaik dengan cara membandingkan titik leleh terhadap bahan utama yaitu MFA.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berikut adalah penelitian mengenai hubungan antara ikatan Le Minerale dengan Kokristal merupakan suatu kristal yang kompleks terdiri dari dua atau lebih molekul dalam rasio perbandingan stoikiometri yang jelas. Kisi kristal yang terbentuk dalam kokristal terikat secara ikatan non kovalen, terutama ikatan hidrogen bukan interaksi garam. Pembentukan kokristal melibatkan zat aktif farmasi (ZAF) dengan agen pembentuk kokristal (koformer) yang dalam kisi kristalnya. Koformer memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, stabilitas dari kokristal, bersifat mampu mempertahankan efek dari ZAF, memiliki kelarutan tinggi dalam air, dan memiliki kemampuan berikatan dengan ZAF melalui ikatan hidrogen. Koformer bisa berasal dari vitamin, mineral, eksipien, aditif makanan, pengawet, asam amino, dan bahan aktif lainnya (7). Koformer yang digunakan kali ini berupa vitamin yang paling stabil yaitu nikotinamida (NCT). NCT memiliki kelarutan yaitu mudah larut dalam air, etanol dan gliserin. Gugus yang berperan dalam pembentukan kokristal pada NCT yaitu gugus amida. Selain itu, NCT memiliki atom N (nitrogen) dan O (oksigen) sehingga tingkat keelektronegatifannya yang tinggi menyebabkan NCT bersifat polar sehingga larut dalam air (8).

Umumnya kokristal berupa padatan dengan struktur kisi kristal yang berbeda dengan komponen kristal murninya (9). Kokristal terbentuk oleh desain yang disebut sinton supramolekular. Sinton menggambarkan gugus fungsi yang saling berinteraksi dalam kokristal sehingga dapat mempermudah dalam pemilihan koformer yang sesuai dengan ZAF. Sinton supramolekular terbagi menjadi dua jenis yaitu homosinton (gugus fungsi sejenis) dan heterosinton (gugus fungsi berbeda sejenis) (10). Kemungkinan gugus yang berinteraksi antara MFA yaitu asam karboksilat dengan NCT yaitu gugus amida, maka desain kokristalnya termasuk heterosinton (11).

MFA memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air (12) dan tergolong dalam Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II yaitu zat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air yang akan menyebabkan laju disolusi MFA dalam tubuh lambat sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas obat di dalam tubuh, namun memiliki permeabilitas yang tinggi (2). Untuk meningkatkan laju disolusi MFA supaya dapat diabsorpsi oleh tubuh maka perlu dilakukan upaya peningkatan kelarutan MFA (Utami *et al.*, 2017). Selisih dari nilai pKa untuk membentuk kokristal dari komponen tersebut tidak lebih dari 3. Asam mefenamat memiliki pKa yaitu 4,2 dan pKa nikotinamida yaitu 3,35 (selisih 0,85). Prediksi dari mereaksikan asam mefenamat dengan nikotinamida yaitu menghasilkan kokristal bukan garam karena tidak menunjukkan perbedaan keasaman yang signifikan (13).

Tabel 1. Perbandingan Molar MFA:NCT

Bahan	Perbandingan molar		
	(1:1)	(1:2)	(2:1)
Asam mefenamat (mg)	482.58 (2 mmol)	482.58 (2 mmol)	482.58 (2 mmol)
Nikotinamida (mg)	244.24 (2 mmol)	488.48 (4 mmol)	122.12 (1 mmol)

Keterangan:

Bobot molekul MFA = 241,29

Bobot molekul NCT = 122,12

Metode yang digunakan dalam pembuatan kokristal kali ini adalah *solvent drop grinding* (SDG). Metode SDG dilakukan dengan mencampurkan bahan aktif MFA

dengan nikotinamida (NCT) sebagai koformer dalam mortar yang digerus dengan stamper, pada proses penggerusan terjadi pengecilan ukuran ZAF dan koformer. Kemudian adanya penambahan sedikit pelarut yaitu 10 tetes per 10 menit dalam pencampurannya berfungsi sebagai katalis supaya laju pembentukan kokristal menjadi lebih cepat (6). Pemilihan pelarut dalam metode SDG sangat penting, salah satu syaratnya harus bisa melarutkan minimal salah satu komponen dari kokristal atau bisa menggunakan pelarut campuran jika kelarutan dalam pelarut organiknya berbeda (14).

Keuntungan metode SDG yaitu lebih cepat terbentuk, penggunaan jumlah pelarut yang lebih sedikit sehingga lebih ekonomis, lebih ramah lingkungan dan ada perlakuan pengecilan ukuran (3).

Tabel 2. Hasil pengamatan MPA

Sampel	Bentuk	Titik Leleh (°C)	
		Awal meleleh	Meleleh sempurna
Asam Mefenamat	Serbuk	225	229
Nikotinamida	Serbuk	129	132
<i>Physical Mixture</i>	Serbuk	166	169
Kokristal SDG (1:1)	Serbuk	161	164
Kokristal SDG (2:1)	Serbuk	181	184
Kokristal SDG (1:2)	Serbuk	158	159

Setelah kokristal terbentuk, selanjutnya dilakukan skrining titik leleh kokristal yang terbentuk kali ini menggunakan alat melting point apparatus (MPA). Titik leleh merupakan suhu dari suatu senyawa yang berubah dari fase padat menjadi cairan hingga meleleh sempurna (15). Penentuan titik leleh dilakukan untuk memastikan kemurnian dari kristal dengan cara menempatkan sampel pada salah satu bagian ujung pipa kapiler yang terbuka dengan cara diketuk. Sampel yang dimasukkan tidak boleh terdapat udara karena akan mempengaruhi hasil titik leleh dari sampel. Berdasarkan **Tabel 2** hasil pengamatan MPA, titik leleh dari MFA dan NCT sudah sesuai literatur dan COA sehingga bahan baku tersebut dikatakan murni (tidak terdapat pengotor). Titik leleh kokristal dengan perbandingan rasio molar (1:1); (2:1); dan (1:2) menggunakan metode SDG masing-masing adalah 164°C; 184°C; dan 159°C. Prediksi dari hasil tersebut menyatakan telah terbentuknya kokristal karena titik leleh dari ketiga rasio perbandingan masing-masing metode berbeda-beda, terjadi pergeseran titik leleh yang berada di antara rentang titik leleh dari MFA dan NCT. Perbandingan yang menunjukkan lebih banyak konsentrasi MFA menghasilkan titik leleh yang lebih besar dan mendekati suhu titik leleh dari MFA. Begitupun sebaliknya, perbandingan yang menunjukkan jumlah NCT lebih banyak maka terjadi penurunan titik leleh mendekati titik leleh dari NCT. Pemilihan pembentukan kokristal yang paling optimum yaitu titik leleh yang paling kecil yaitu kokristal (1:2) dengan metode SDG dengan titik leleh 159°C (16). Titik leleh yang rendah menandakan bahwa energi yang perlukan untuk melelehkan sampel semakin kecil, sehingga kemungkinan semakin rendah juga tingkat kekompakan struktur kristal dan semakin rendah gaya kohesi antar molekulnya sehingga sampel tersebut lebih tinggi tingkat kelarutannya (17).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa

hasil penelitian sebagai berikut:

1. Terjadi penurunan titik leleh pada kokristal dengan rasio perbandingan (1:1); (2:1); dan (1:2) menggunakan metode SDG masing-masing adalah 164°C; 184°C; dan 159°C.
2. Modifikasi pembentukan kokristal MFA-NCT yang paling optimum yaitu kokristal metode SDG (1:2) karena memiliki titik leleh paling rendah yaitu 159°C.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Abdul Kudus, M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung, Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung, Bapak Aulia Fikri Hidayat, M.Si. selaku dosen pembimbing utama, dan Ibu Apt. Fitrianti Darusman M.Si. selaku pembimbing serta. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada orangtua penulis, keluarga, sahabat, serta semua pihak yang telah membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Husni AIDP. Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka Suplemen*. 2017;4(1):49–57.
- [2] Dixit M, Kini AG, Kulkarni PK. Enhancing The Dissolution of Polymorphs I and II of Mefenamic Acid by Spray Drying. *Turkish J Pharm Sci*. 2012;9(1):13–26.
- [3] Gozali D, Bahti HH, Soewandhi SN. Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *J Sains Mater Indones*. 2014;15(2):103–10.
- [4] Karagianni A, Malamatari M, Kachrimanis K. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for The Formulation of APIs. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):1–30.
- [5] Duggirala NK, Perry ML, Almarsson Ö, Zaworotko MJ. Pharmaceutical Cocrystals: Along The Path to Improved Medicines. *Chem Commun*. 2016;52(4):640–55.
- [6] Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical Cocrystals: an Overview. *Int J Pharm*. 2011;419(1–2):1–11.
- [7] Tan J, Liu J, Ran L. A Review of Pharmaceutical Nano-Cocrystals: A Novel Strategy to Improve the Chemical and Physical Properties for Poorly Soluble Drugs. *Crystals*. 2021;11(5):463.
- [8] Rachmaniar R, Tristiyanti D, Sari DY. [Review] Pengaruh Koformer Nikotinamid Dan Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Kelarutan Zat Aktif Tidak Larut Air. *J Sains dan Teknol Farm Indones*. 2020;9(1):27–40.
- [9] Ghadi R, Ghuge A, Ghumre S, Waghmare N, Kadam DVJ. Co-Crystals: Emerging Approach in Pharmaceutical Design. *Indo Am J Pharm Res*. 2014;4(7):3881–93.
- [10] Hairunnisa H, Sopyan I, Gozali D. Ko-Kristal: Nikotinamid Sebagai Koformer. *J Ilm Farm Bahari*. 2019;10(2):113.
- [11] Utami DWI, Nugrahani I, Ibrahim S. Mefenamic Acid-Nicotinamide Co-Crystal Synthesized by Using Melt Crystallization Method and Its Solubility Study. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(5):135–9.
- [12] Dirjen POM. Farmakope Indonesia Edisi VI. Jakarta: Jakarta: Depkes RI; 2020.
- [13] Kumar S, Nanda A. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Indian J Pharm Sci*. 2017;79(6):858–71.

- [14] Alatas F, Abdul Azizsidiq F, Hartiyana Sutarna T, Ratih H, Nurono Soewandhi S. Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2020;6(1):114–23.
- [15] Hidayanti F, Yulianto T, Wismogroho AS. Perancangan Alat Peraga Differential Thermal Analysis Untuk Analisis Titik Leleh Material Indium, Timah Dan Seng. *Sainstek J Sains dan Teknol*. 2017;8(2):113.
- [16] Kurniawan H, Wisudyaningsih B, Nurrahmanto D. Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon sebagai Bahan Pembawa pada Dispersi Padat Glibenklamid dengan Desain Faktorial. *J Pustaka Kesehat*. 2016;4(1):27–34.
- [17] Zubaidi. Pembuatan Serat Poliester Kekuatan Tinggi Dan Karakterisasi Terhadap Sifat Fisik Dan Supermolekulernya. *J Sains Mater Indones*. 2018;9(3):1411–1098.