

Dissolution Improvement of Mefenamic Acid Through Cocrystallization with Aminobenzoic Acid Using Liquid-Assisted Grinding Method

Peningkatan Disolusi Asam Mefenamat Melalui Kokristalisasi dengan *Para-Aminobenzoic Acid* Menggunakan Metode *Liquid-Assisted Grinding*

Abulkhair Abdullah*¹, Haeria², Nurshalati Tahar³

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate, Indonesia

² Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Alauddin Makassar, Makassar, Indonesia

Email: abulkhairabd03@gmail.com

ABSTRACT

Cocrystallization of mefenamic acid (AM) with para-aminobenzoic acid (PABA) as a cofomer has been carried out using the liquid-assisted grinding method. This study aims to determine whether mefenamic acid can be increased its dissolution rate through the formation of cocrystals with PABA. Cocrystal AM-PABA were prepared in a 1:2 molar ratio. The dissolution rate of AM-PABA cocrystal was 1.45 times better than that of pure mefenamic acid. The formation of cocrystals was confirmed by characterization results which showed the formation of a new crystalline phase which was indicated by the appearance of new diffractogram peaks on XRD, decreasing melting point on DSC thermogram, and shifting and decreasing of wavenumber intensity in FTIR spectra.

Keywords: Mefenamic acid, para-aminobenzoic acid, cocrystal, liquid-assisted grinding, dissolution rate

ABSTRAK

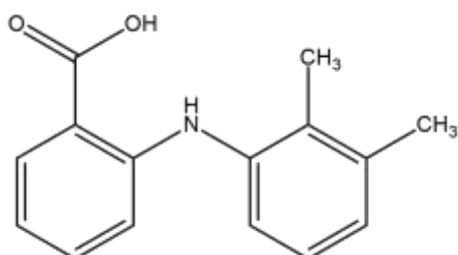
Kokristalisasi asam mefenamat (AM) dengan *para-aminobenzoic acid* (PABA) sebagai koformer dibuat dengan menggunakan metode *liquid-assisted grinding*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah asam mefenamat dapat ditingkatkan laju disolusinya melalui pembentukan kokristal dengan PABA. Kokristal AM-PABA dibuat dengan perbandingan molar 1:2. Laju disolusi kokristal AM-PABA meningkat 1,45 kali lebih baik dibandingkan asam mefenamat murni. Hasil karakterisasi menunjukkan terbentuknya fase kristal baru yang ditandai dengan munculnya puncak difraktogram baru pada XRD, penurunan titik lebur pada termogram DSC, serta pergeseran dan penurunan intensitas bilangan gelombang pada spektra FTIR.

Kata kunci: Asam mefenamat, *para-aminobenzoic acid*, kokristal, *liquid-assisted grinding*, laju disolusi

PENDAHULUAN

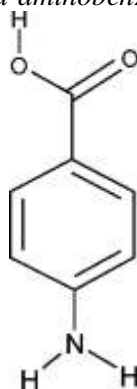
Asam mefenamat (2-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoic acid), merupakan turunan asam antranilat, yang berfungsi sebagai obat anti-inflamasi (NSAI), antipiretik, dan agen analgesik. Asam mefenamat adalah antiinflamasi, analgesik antipiretik nonsteroid, yang digunakan untuk bantuan pasca operasi dan peradangan traumatis dan pembengkakan, pengobatan analgesik *antiphlogistic rheumatoid arthritis*, dan untuk antipiresis di infeksi saluran pernapasan akut (Sweetman, 2009). Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik, asam mefenamat dikelompokkan dalam kelas II (*low solubility-high permeability drugs*) karena memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang baik. Sifat kelarutannya yang rendah dalam air menyebabkan bioavailabilitas yang buruk

(Nurhikmah, Sumirtapura and Pamudji, 2016).



Gambar 1. Struktur kimia asam mefenamat

Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Bioavailabilitas adalah pengukuran sejauh mana obat mencapai sirkulasi sistemik (Allam, El Gamal and Naggari, 2011). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat adalah kelarutan dan disolusinya. Kelarutan yang buruk dan laju disolusi yang rendah, sering menyebabkan bioavailabilitas obat yang tidak cukup (Savjani, Gajjar and Savjani, 2012; Shaikh, Derle and Bhamber, 2012). Salah satu metode yang dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu obat ialah dengan kokristalisasi. Kokristal merupakan material kristal yang terbentuk dari sebuah *active pharmaceutical ingredient* (API) dan molekul nontoksik (*cocrystal former/koformer*) dalam rasio stoikiometrik. Dalam penelitian ini menggunakan asam para-aminobenzoat atau dengan nama kimia *para-aminobenzoic acid* (PABA).



Gambar 2. Struktur kimia *para-aminobenzoic acid*

PABA telah banyak digunakan sebagai koformer dalam kokristalisasi dengan beberapa bahan aktif obat seperti Nitrofurantoin dan Hidroklorotiazid yang menunjukkan bahwa bahan ini aman digunakan sebagai koformer dalam kokristalisasi untuk meningkatkan kelarutan obat (Cherukuvada, Babu and Nangia, 2011; Sanphui *et al.*, 2015). PABA masuk dalam *Generally Recognized as Safe* (GRAS) oleh *United State of Food and Drug Administration* (U.S FDA) yang menyatakan bahwa bahan ini termasuk dalam kategori aman sebagai bahan tambahan untuk makanan seperti yang dijelaskan dalam *Center for Food Safety and Applied Nutrition* (CFSAN). Struktur molekul PABA terdiri dari cincin aromatik, satu substituen NH_2 yang menyumbangkan elektron dan substituen $COOH$ yang dapat menerima elektron. Dengan kedua substituen tersebut, diprediksi dapat membentuk ikatan hidrogen dengan substituen $COOH$ asam mefenamat sehingga dapat membentuk kokristal.

Pada penelitian ini digunakan metode *liquid-assisted grinding* (LAG) untuk membentuk kokristal, yakni sejumlah kecil cairan ditambahkan ke dalam campuran sambil digerus/digiling (Korotkova and Kratochvíl, 2014). Penambahan sejumlah kecil pelarut yang cocok untuk mempercepat kokristalisasi tampaknya menjadi metode preparasi yang sangat menjanjikan. Peningkatan yang signifikan dalam kinetika pembentukan kokristal dengan metode penggilingan

(*grinding*) dapat dicapai dengan penambahan sejumlah kecil pelarut yang sesuai (Alatas and Uekusa, 2013).

METODE

Alat dan Bahan

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah *aparatus dissolution* (Sotax), *Differential Scanning Calorimetry* (Perkin Elmer DSC 4000®), *Fourier Transform Infrared* (Shimadzu IR Prestige), *Scanning Electron Microscope* (Bruker), spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific Genesys), dan *X-Ray Diffractometry* (Rigaku Mini FlexII). Bahan yang digunakan adalah asam mefenamat (AM), *para-aminobenzoic acid* (PABA), dan etanol.

Prosedur kerja

Preparasi Kokristal dengan Metode *Liquid-Assisted Grinding* (LAG)

Kokristal asam mefenamat- *para-aminobenzoic acid* (AM-PABA) dibuat dengan perbandingan molar 1:2 menggunakan metode *liquid-assisted grinding*. Sebanyak 723,8 mg asam mefenamat dan 822,7 mg *para-aminobenzoic acid* dimasukkan ke dalam lumpang lalu ditambahkan etanol sampai seluruh bahan terbasahi kemudian digerus selama ± 15 menit. Setelah homogen, kokristal dikeringkan pada suhu ruangan.

Karakterisasi Kokristal

Kokristal dikarakterisasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *X-Ray Diffractometry* (XRD), dan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

Pembuatan Media Disolusi

Media disolusi yang digunakan dalam uji disolusi adalah dapar fosfat pH 7,4. Media dengan cara mencampurkan 250 mL KH_2PO_4 0,2 M dengan 195,5 mL NaOH 0,2 M dalam labu ukur 1000 mL dan dicukupkan dengan air suling hingga 1000 mL.

Pengujian Disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan metode keranjang. Sebanyak 50 mg sampel asam mefenamat ke dalam keranjang disolusi lalu dicelupkan ke dalam labu disolusi yang berisi media disolusi 900 mL dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Alat disolusi diatur pada kecepatan 100 rpm. Diambil larutan cuplik pada menit 10, 20, 30, 45, dan 60 masing-masing sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan larutan cuplik, segera ditambahkan kembali media disolusi ke dalam labu disolusi dengan volume yang sama. Perlakuan yang sama dilakukan terhadap kokristal dengan berat setara 50 mg asam mefenamat.

Penetapan Kadar

Absorbansi asam mefenamat yang terdisolusi tiap satuan waktu tadi diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis kemudian dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku yang telah diketahui. Perlakuan yang sama dilakukan terhadap kokristal.

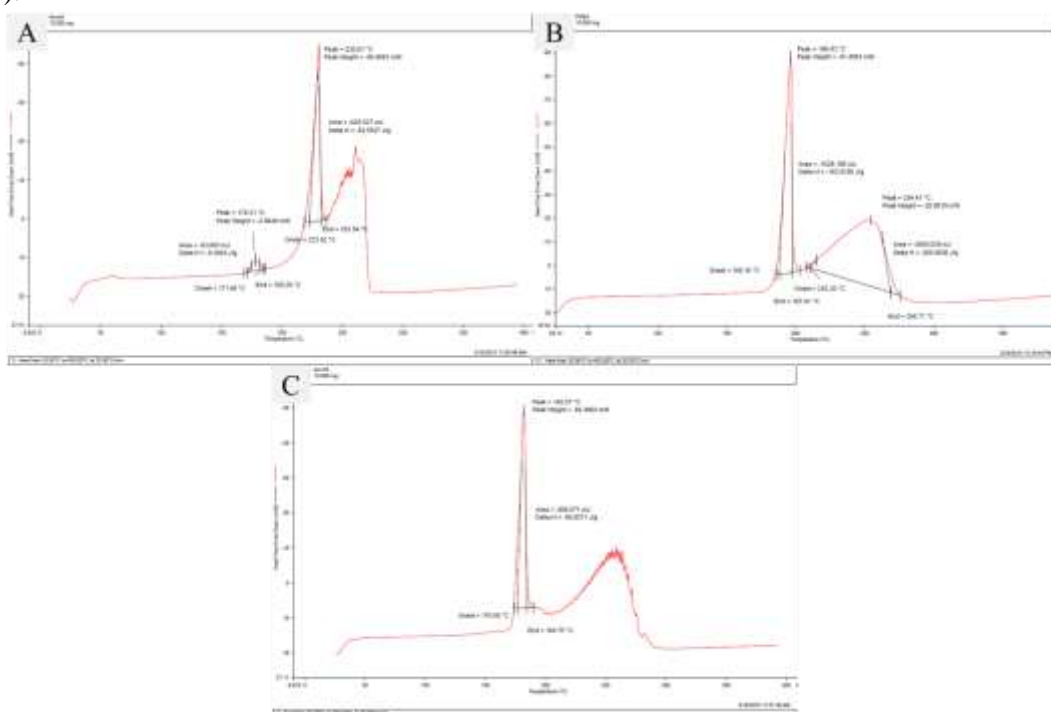
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kokristal dikarakterisasi untuk mengklarifikasi terbentuknya kokristal antara asam mefenamat dan PABA dengan melihat sifat dasar fisikokimia dari kokristal yang meliputi titik lebur menggunakan DSC, gugus fungsional menggunakan FTIR, kristalinitas menggunakan XRD, dan morfologi menggunakan SEM.

1. Hasil Analisis DSC

Setiap senyawa memiliki titik lebur masing-masing. Titik lebur tersebut dapat diukur menggunakan DSC dengan tujuan untuk mengetahui terjadinya pergeseran titik lebur dari kokristal dibandingkan dengan titik lebur komponen penyusunnya. Hasil karakterisasi dengan DSC menunjukkan titik lebur asam mefenamat pada suhu 230,61 °C, titik lebur PABA pada suhu 196,43 °C, dan titik lebur kokristal AM-PABA pada suhu 182,01 °C (lihat Gambar 3 dan Tabel 1).

Titik lebur yang tinggi terjadi karena adanya ikatan dipol-dipol antarmolekul (antar sesam asam mefenamat). Gaya tarik antarmolekul inilah yang akan membuat senyawa tersebut memiliki titik lebur tinggi. Menurunnya titik lebur pada kokristal dikarenakan terjadi interaksi antarmolekul dari senyawa yang berbeda yakni antara substituen mefenamat dengan substituen PABA melalui ikatan hidrogen. Hal ini menyebabkan ikatan dipol-dipol dari asam mefenamat menjadi lebih kecil. Jika titik lebur kokristal yang dihasilkan lebih rendah dari titik lebur senyawa murninya, maka kelarutan dari kokristal tersebut akan lebih besar daripada kelarutan senyawa murninya (Izutsu *et al.*, 2016).



Gambar 3. Kurva DSC asam mefenamat (A), PABA (B), dan kokristal AM-PABA (C).

Tabel 1. Perbandingan titik lebur asam mefenamat, PABA, dan kokristal AM-PABA.

Sampel	Titik lebur (°C)	Onset (°C)	Endset (°C)
Asam Mefenamat	230,61	222,92	232,54
PABA	196,43	188,16	210,33
Kokristal AM-PABA	182,01	176,98	184,75

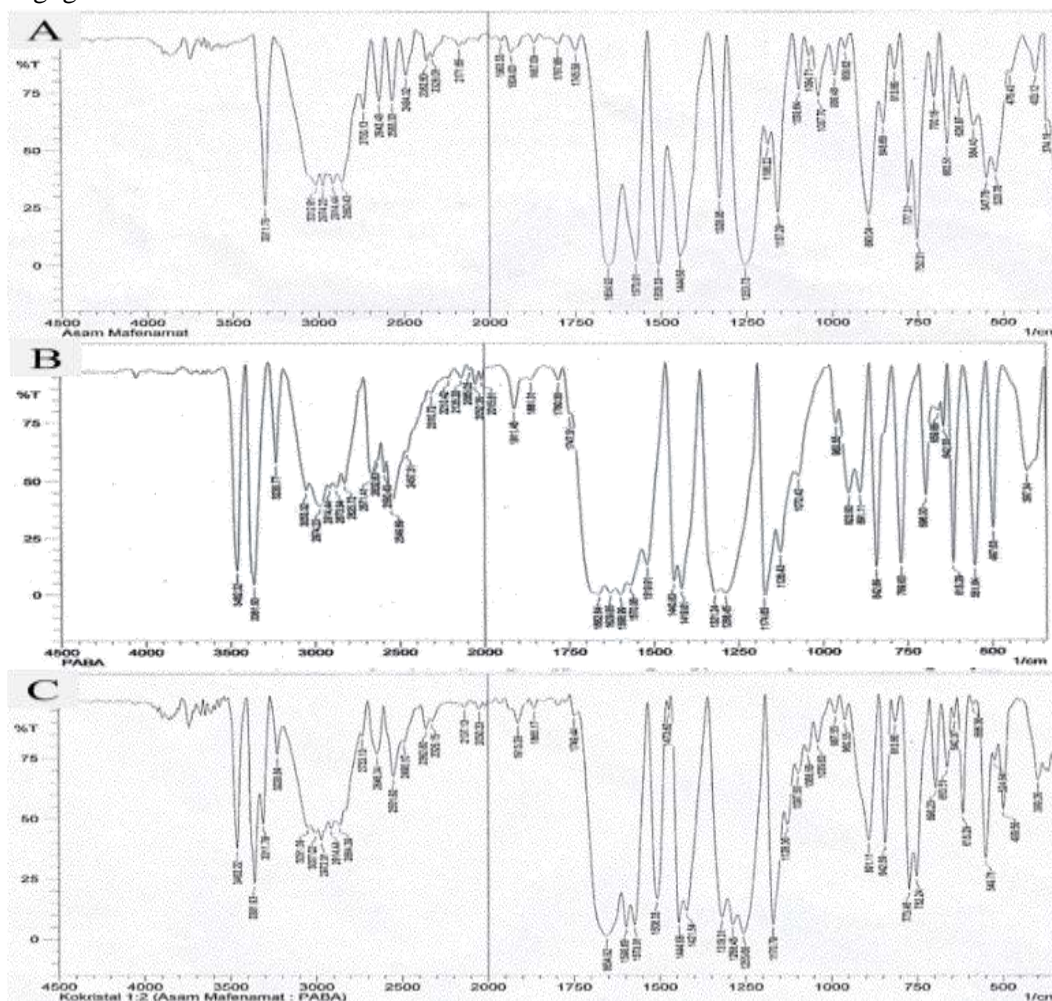
2. Analisis FTIR

Hasil karakterisasi dengan FTIR dapat dilihat pada Gambar 4. Masing-masing sampel menunjukkan spektra gugus-gugus khas yang berperan dalam terjadinya ikatan hidrogen antara asam mefenamat dengan PABA. FTIR digunakan untuk melihat adanya interaksi fisika dari kedua sampel. Interaksi tersebut ditunjukkan dengan adanya perubahan intensitas spektrum spesifik dari masing-masing gugus fungsi yang berperan dalam hidrogen (Kumar and Nanda, 2017).

Gugus fungsi spesifik asam mefenamat terdapat pada panjang gelombang 3311,76 (N-H stretching); 1654,92 (C=O stretching); 1573,91 (N-H bending); dan 1253,73 (vibration of COOH).

Gugus fungsi spesifik PABA terdapat pada panjang gelombang 3462,22 dan 3361,93 (N-H stretching); 1662,64 (C=O stretching); 1419,61 (O-H bending); dan 1288,45 (vibration of COOH).

Hasil FTIR kokristal AM-PABA menunjukkan terjadinya interaksi antarmolekul dari asam mefenamat dengan PABA. Ini diketahui karena terjadinya pergeseran dan perubahan intensitas *peak* gugus fungsi spesifik dari keduanya. Spektra menunjukkan adanya perubahan intensitas pada *peak* gugus N-H dan C=O dan pergeseran *peak* COOH dari kedua senyawa. Dari data tersebut, diduga terjadi ikatan hidrogen antara gugus karboksil asam mefenamat dengan gugus karbonil dan/atau dengan gugus amina PABA.



Gambar 4. Spektra FTIR asam mefenamat (A), PABA (B), dan kokristal AM-PABA (C).

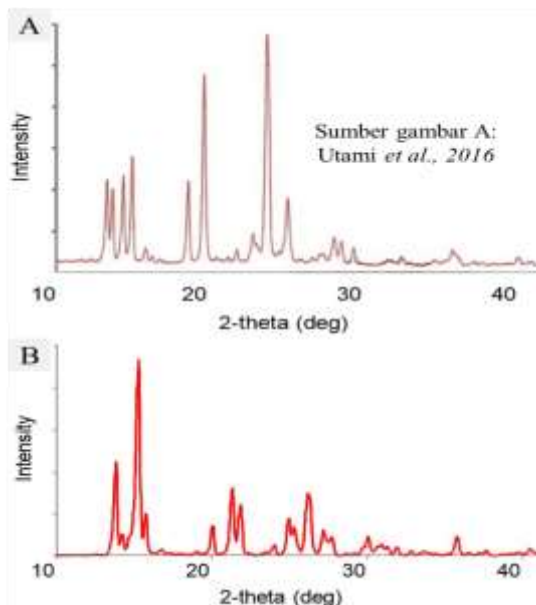
3. Hasil Analisis XRD

Kristalinitas suatu senyawa dapat diketahui menggunakan PXRD. PXRD dapat membedakan senyawa tersebut berbentuk kristal atau amorf dilihat dari adanya *peak* difraksi yang dihasilkan. Munculnya *peak* difraksi menandakan senyawa tersebut adalah kristal sedangkan amorf hanya akan membentuk puncak difraksi. Tiap *peak* difraksi dari PXRD merepresentasikan tiap kisi kristal pada suatu senyawa (Bunaciu, Udristioiu and Aboul-Enein, 2015).

Pola XRD kokristal AM-PABA menunjukkan pola yang berbeda dari pola XRD asam mefenamat (lihat Gambar 5). Terjadi penurunan intensitas serta pergeseran *peak* dari asam mefenamat menjadi kokristal AM-PABA secara keseluruhan. Ini menunjukkan bahwa terbentuk kristal baru dan berbeda antara asam mefenamat dengan kokristal AM-PABA.

Metode LAG digambarkan sebagai suatu katalisis pelarut, di mana jumlah kecil dari pelarut

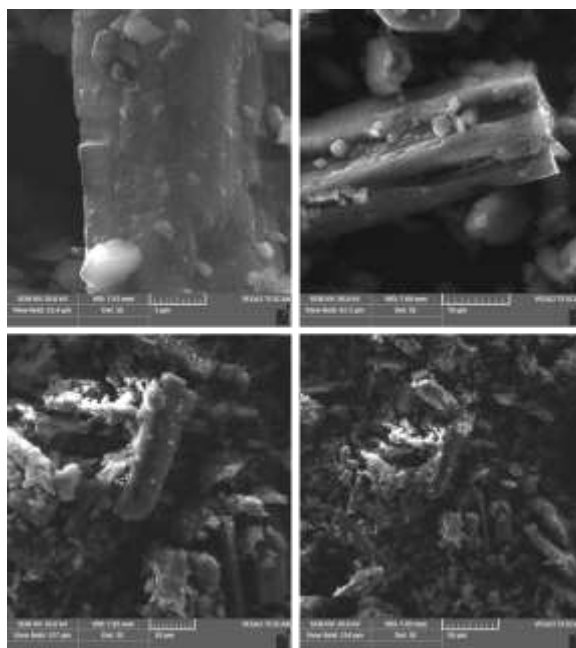
berfungsi sebagai lubrikan dalam difusi molekul. Penambahan sejumlah kecil pelarut dapat mempercepat kokristalisasi (Brittain, 2012; Bunaciu, Udristioiu and Aboul-Enein, 2015).



Gambar 5. Pola XRD asam mefenamat (A) dan kokristal AM-PABA (B)

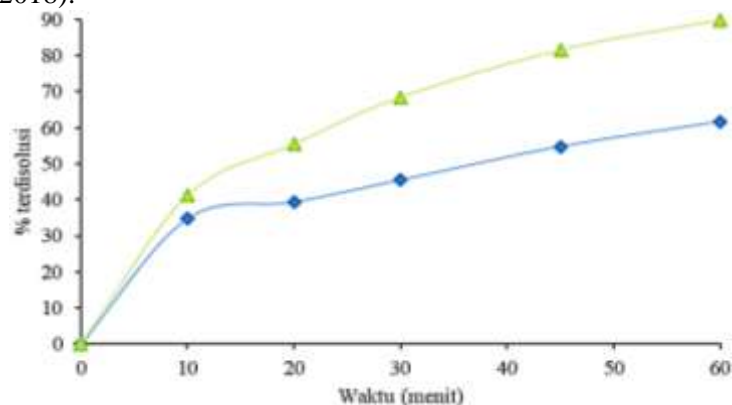
4. Hasil Analisis SEM

Morfologi sampel dapat dilihat dengan menggunakan SEM yang berfungsi untuk menunjukkan mikrograf dan ukuran partikel suatu senyawa. Kristal yang diperoleh termasuk kristal bentuk tetragonal dan orthorombik (lihat Gambar 6). Kokristal menunjukkan suatu agregasi dari asam mefenamat dan PABA serta bergerombol. Hal ini disebabkan karena tidak dilakukannya penggerusan kembali setelah kokristal dikeringkan (proses penguapan etanol) pada tahap preparasi.



Gambar 6. Morfologi SEM kokristal AM-PABA dengan berbagai perbesaran

Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan laju disolusi dari kokristal AM-PABA dibandingkan dengan asam mefenamat murni. Persentase asam mefenamat terlarut dari kokristal 1:2 hingga menit ke-60 sebesar 89,846% sedangkan asam mefenamat murni sebesar 61,725%. Laju disolusi kokristal AM-PABA menunjukkan hasil lebih yakni meningkat 1,45 kali dibandingkan asam mefenamat murni (lihat Gambar 7 dan Tabel 2). Sesuai dengan definisinya, kokristal terdiri dari obat dengan koformer yang dihubungkan oleh ikatan yang lemah yaitu ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen pada kokristal akan terdisosiasi dalam kurun waktu yang singkat (menit hingga satu jam) dalam medium biologis (Bavishi and Borkhataria, 2016; Karagianni, Malamatari and Kachrimanis, 2018).



Gambar 7. Profil disolusi asam mefenamat (biru) dan PABA (hijau)

Tabel 2. Hasil uji disolusi dalam dapar fosfat pH 7,4.

Sampel	Persen Terdisolusi Asam Mefenamat (%)				
	Menit ke-10	Menit ke-20	Menit ke-30	Menit ke-45	Menit ke-60
Asam mefenamat	34,7	39,3	45,5	54,8	61,7
Kokristal AM-PABA	41,2	55,4	68,4	81,5	89,8

Terjadinya peningkatan disolusi asam mefenamat pada kokristal sesuai dengan penelitian oleh Izutsu *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa koformer pada kokristal dapat menurunkan titik leleh intrinsik sehingga kelarutan kokristal relatif lebih tinggi dalam larutan. Kelarutan kokristal meningkat dipengaruhi oleh solubilitas dari PABA yang bersifat larut dalam air.

KESIMPULAN

Asam mefenamat dapat dibentuk menjadi kokristal dengan PABA berdasarkan hasil karakterisasi menggunakan DSC, FTIR, XRD, dan SEM disertai dengan meningkatnya laju disolusi kokristal AM-PB dibandingkan dengan asam mefenamat murni. Laju disolusi kokristal AM-PABA (89,8 % terdisolusi dalam 60 menit) 1,45 kali lebih baik daripada laju disolusi asam mefenamat murni (61,7 % terdisolusi dalam 60 menit).

REFERENSI

- Alatas, F. and Uekusa, H. (2013) 'Cocrystal Formation between Didanosine and Two Aromatic Acids', *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), pp. 275–280.
- Allam, A. N., El Gamal, S. S. and Naggar, V. F. (2011) 'Bioavailability: A Pharmaceutical Review Bioavailability', *Internatioanl Journal Novel Drug Delivery Technology*, 1(1), pp. 77–93.
- Bavishi, D. D. and Borkhataria, C. H. (2016) 'Spring and parachute : How cocrystals enhance

- solubility', *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, pp. 1–8.
- Brittain, H. G. (2012) 'Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2010', *Crystal Growth & Design*, 12, pp. 1046–1054.
- Bunaciu, A. A., Udristoiu, elena gabriela and Aboul-Enein, H. Y. (2015) 'X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications', *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 45, pp. 289–299.
- Cherukuvada, S., Babu, N. J. and Nangia, A. (2011) 'Nitrofurantoin–p-Aminobenzoic Acid Cocrystal: Hydration Stability and Dissolution Rate Studies', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(8), pp. 3233–3244.
- Izutsu, K. *et al.* (2016) 'Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals', *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(10), pp. 1421–1430.
- Karagianni, A., Malamataris, M. and Kachrimanis, K. (2018) 'Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs', *Pharmaceutics*, 10(18), pp. 1–30.
- Korotkova, E. I. and Kratochvíl, B. (2014) 'Pharmaceutical Cocrystals', *Procedia Chemistry*, 10, pp. 473–476.
- Kumar, S. and Nanda, A. (2017) 'Pharmaceutical Cocrystals: An Overview', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(6), pp. 858–871. doi: 10.4172/pharmaceutical_sciences.1000302.
- Nurhikmah, W., Sumirtapura, Y. C. and Pamudji, J. S. (2016) 'Dissolution Profile of Mefenamic Acid Solid Dosage Forms in Two Compendial and Biorelevant (FaSSIF) Media', *Scientia Pharmaceutica*, 84, pp. 181–190.
- Qiao, N. *et al.* (2011) 'Pharmaceutical Cocrystals: An Overview', *International Journal of Pharmaceutics*, 419, pp. 1–11.
- Sanphui, P. *et al.* (2015) 'Cocrystals of Hydrochlorothiazide: Solubility and Diffusion/Permeability Enhancements Through Drug-Coformer Interactions', *Molecular Pharmaceutics*, 12(5), pp. 1615–1622.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K. and Savjani, J. K. (2012) 'Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques', *ISRN Pharmaceutics*.
- Shaikh, M. I., Derle, N. D. and Bhamber, R. (2012) 'Permeability Enhancement Techniques for Poorly Permeable Drugs: A Review', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(6), pp. 34–39.
- Sweetman, S. C. (2009) *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th edn. London: Pharmaceutical Press.
- Utami, D., Nugrahani, I. and Ibrahim, S. (2016) 'Formation and Characterization of Mefenamic Acid-Nicotinamide Cocrystal During Co-Milling Based on X-Ray Powder Diffraction Analysis', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(10), pp. 75–81.