

## Deskripsi

### **DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT UNTUK MEMINIMALKAN EFEK SAMPING ULKUS LAMBUNG**

5

#### **Bidang Teknik Invensi**

10 khususnya invensi sekarang ini berhubungan dengan dispersi padat yang mengandung asam mefenamat dan polietilenglikol 6000 yang memiliki efek samping ulkus lambung minimal.

#### **Latar Belakang Invensi**

15 Sampai saat ini, frekuensi penggunaan obat-obat golongan obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) oleh masyarakat masih sangat tinggi dan merupakan obat yang paling banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Prevalensi ulkus lambung atau duodenum ditemukan sekitar 15-30% pada pasien yang memakai OAINS secara teratur.

20 Asam mefenamat seperti kebanyakan OAINS lainnya secara inheren sangat permeabel melalui membran biologis tetapi menunjukkan kelarutan yang rendah dalam cairan lambung. Tingkat penyerapan dan tingkat bioavailabilitasnya dikendalikan oleh laju disolusi dalam cairan lambung. Kristal asam mefenamat yang tidak terlarut dalam cairan lambung akan kontak dengan dinding lambung untuk jangka waktu lama sehingga menghasilkan konsentrasi lokal yang sangat berbahaya. Hal ini menyebabkan iritasi lokal pada dinding lambung sehingga menyebabkan ulkus lambung. Penelitian Kumar et al. (2009) diketahui terdapat peningkatan kecepatan disolusi 25 intrinsik asam mefenamat melalui pembentukan dispersi padat dengan zat pendispersi polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, dan hidroksipropil metilselulosa. Pembentukan dispersi padat asam mefenamat dengan zat pendispersi 30

polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, dan hidroksipropil metilselulosa juga dapat meningkatkan efek antiinflamasi asam mefenamat. Berdasarkan uraian tersebut, dengan dibentuknya dispersi padat asam mefenamat dengan zat pendispersi polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, dan hidroksipropil metilselulosa akan meningkatkan kelarutan asam mefenamat dalam cairan lambung dan akan mengurangi jumlah kristal tidak terlarut asam mefenamat yang menempel pada dinding lambung, sehingga meminimalisasi terjadinya iritasi dinding lambung atau ulkus lambung. Ketiga formula dispersi padat tersebut kemudian diujikan ke hewan uji untuk melihat efek samping ulkus lambung paling minimal. Hasil menunjukkan bahwa formula dispersi padat asam mefenamat- polietilenglikol 6000 mempunyai efek samping ulkus paling minimal dari formula lain yang diujikan.

Hasil penelurusan dokumen, terdapat dua dokumen yang berdekatan dengan invensi ini. Dokumen nomor CN112552199 (A) tahun 2021 mengungkapkan tentang metode pembuatan kristal besar asam mefenamat dan bulk asam mefenamat dengan densitas tinggi. Metode pembuatan kristal besar yang tersebut tidak menggunakan zat pendispersi seperti polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, dan hidroksipropil metilselulosa. Selain itu pelarut yang digunakan dalam prosesnya juga berbeda yaitu menggunakan asam asetat, aseton, atau 1,4-dioxan, sedangkan invensi yang diajukan ini menggunakan etanol.

Dokumen kedua nomor JPS5665819 (A) tahun 1981 mengungkapkan komposisi campuran asam mefenamat dengan asam lemak (asam laurat dan asam oleat) untuk meningkatkan absorpsi asam mefenamat sekaligus mengurangi efek samping dari obat seperti gangguan lambung. Zat yang digunakan sebagai campuran asam mefenamat pada dokumen tersebut adalah berupa asam lemak, yaitu asam laurat dan asam oleat, sedangkan pada invensi ini menggunakan polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, dan

hidroksipropil metilselulosa. Efek samping yang diajukan dalam dokumen tersebut hanya menyebutkan gangguan lambung, namun tidak spesifik menyebutkan ulkus lambung.

5 Berdasarkan hasil penelusuran dokumen yang sudah ada, belum ada satu paten pun yang mengungkapkan invensi ini, sehingga invensi ini mempunyai peluang untuk didaftarkan.

#### **Uraian Singkat Invensi**

10 Tujuan invensi ini adalah menyediakan suatu formula untuk meminimalkan efek ulkus lambung pada penggunaan obat asam mefenamat.

15 Untuk mencapai tujuan tersebut diatas invensi ini menyediakan suatu dispersi padat yang mengandung asam mefenamat dan polietilenglikol 6000 dengan perbandingan berat 1:1.

#### **Uraian Singkat Gambar**

20 Gambar 1, adalah gambar hasil pengamatan makroskopis lambung tikus (a) kontrol normal, (b) kontrol pensuspensi, (c) kontrol obat asam mefenamat, (d) campuran obat-zat pendispersi.

#### **Uraian Lengkap Invensi**

25 Invensi berupa dispersi padat asam mefenamat dengan suatu zat pendispersi dengan efek samping ulkus lambung paling minimal ini, dipilih dari 3 formula yang diujikan ke hewan uji. Dispersi padat asam mefenamat dengan zat pendispersi (polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, dan hidroksipropil metilselulosa) dibuat dengan metode pelarutan dengan pelarut etanol dengan perbandingan asam mefenamat-zat pendispersi sebesar 1:1.

30 Ketiga dispersi padat asam mefenamat dengan polivinilpirolidon, polietilenglikol 6000, maupun hidroksipropil metilselulosa yang diperoleh merupakan serbuk

hablur warna putih, tidak berbau dan higroskopik. Sifat kelarutan ketiga dispersi padat dari yang terbesar secara berurutan adalah dispersi padat asam mefenamat-polietilenglikol 6000, asam mefenamat-polivinilpirolidon, dan asam mefenamat-hidroksipropil metilselulosa.

Hewan uji dibagi menjadi enam (6) kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus galur wistar usia 2-3 bulan. Kelompok 1 merupakan kontrol sehat diberi akuades, kelompok 2 merupakan kontrol pensuspensi diberi polivinilpirolidon 1%, kelompok 3 merupakan kontrol obat diberi obat murni asam mefenamat, kelompok 4 diberi dispersi padat mefenamat-polivinilpirolidon, kelompok 5 diberi asam mefenamat-hidroksipropil metilselulosa, kelompok 6 diberi asam mefenamat-polietilenglikol 6000. Dispersi padat diberikan satu kali sehari selama tiga (3) hari dengan dosis setara dengan 360 mg/KgBB asam mefenamat yaitu 720 mg/KgBB. Hari keempat feses tikus diambil untuk diuji benzydine. Jika uji benzydine positif maka menunjukkan adanya perdarahan pada lambung hewan uji. Selanjutnya, hewan uji dianestesi dengan ether, dikorbankan dan dilakukan pembedahan. Lambung dikeluarkan kemudian mukosa lambung dibuka sepanjang *kurvatura mayor*, dicuci dengan NaCl fisiologis, dibentangkan pada permukaan datar, diamati secara makroskopis. Ulkus diberi skor menurut Szabo et al. (1985). Hasil pengamatan makroskopis dapat dilihat pada Gambar 1 dan hasil uji benzydine serta persen penurunan ulkus lambung tersaji pada Tabel I.

Berdasarkan hasil yang tersaji di Tabel I, terdapat penurunan efek samping ulkus lambung apabila asam mefenamat diformulasikan menjadi dispersi padat. Dispersi padat yang memberikan penurunan efek samping ulkus lambung yang paling besar adalah asam mefenamat-polietilenglikol 6000 yaitu sebesar 90,3% ,dalam arti formula asam mefenamat-polietilenglikol 6000 merupakan formula yang memiliki efek samping ulkus lambung paling minimal.

**Tabel I.** Hasil uji benzydine dan persen penurunan ulkus

Kelompok	uji benzidin	Indeks ulser	% penurunan ulkus
1. Normal (akuades)	-	0,00±0,0	-
2. Pensuspensi	-	0,00±0,0	
3. Asam mefenamat murni	+	6,21±1,8	-
4. Asam mefenamat- polivinilpirolidon	-	0,80±1,1	87,1
5. Asam mefenamat- hidroksipropil metilselulosa	-	1,20±2,7	80,6
6. asam mefenamat- polietilenglikol 6000	-	0,60±1,3	90,3

**Klaim**

1. Suatu dispersi padat untuk meminimalkan efek samping ulkus lambung yang mengandung asam mefenamat dan polietilenglikol 6000 dengan perbandingan berat 1:1.

Abstrak**DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT UNTUK MEMINIMALKAN EFEK  
SAMPING ULKUS LAMBUNG**

5            Invensi ini berhubungan dengan suatu dispersi padat untuk  
meminimalkan efek samping ulkus lambung yang mengandung asam  
mefenamat dan polietilenglikol 6000 dengan perbandingan berat  
1:1. Tujuan invensi ini adalah menyediakan suatu formula untuk  
10 meminimalkan efek ulkus lambung pada penggunaan obat asam  
mefenamat.

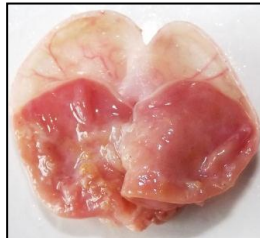
15

20

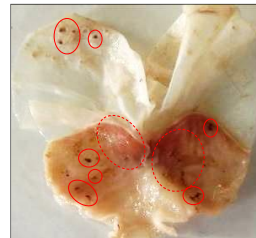
25



(a)



(b)



(c)



(d)

**Gambar 1.**