

Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Cairan

ARTIKEL ILMIAH

LAPORAN TUGAS AKHIR

Retno Putri Nur Sagasti

11171068



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Padatan

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Retno Putri Nur Sagasti

11171068

Bandung, 23 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si)
NIDN. 0416057103

(apt. Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH. Kes)
NIDN. 0403046401

ABSTRAK

Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Cairan

Oleh :

Retno Putri Nur Sagasti

11171068

Saat ini banyak obat yang beredar dipasaran memiliki masalah-masalah biofarmasi seperti rendahnya kelarutan dan laju disolusi. Kokristal merupakan cara alternatif yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kemampuan melarut obat yang sukar larut dalam air dan meningkatkan bioavailabilitas obat yang buruk. Kokristal tersusun atas dua komponen yaitu bahan aktif farmasi dan koformer. Terdapat banyak metode untuk membentuk kokristal salah satunya yaitu menggunakan metode berbasis cairan. Metode ini banyak digunakan karena prosesnya yang cukup mudah untuk dilakukan dan memberikan hasil yang baik. Metode pembentukan kokristal berbasis cairan antara lain *solvent evaporation*, *slurry* dan *cooling crystallization*. Padatan kokristal yang terbentuk dengan ketiga metode ini menunjukkan penurunan titik lebur setelah dikarakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) yang menandakan terjadi peningkatan kelarutan. Hasil pengujian menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan *X-Ray Diffraction* (XRD) menunjukkan perubahan bentuk dan ukuran partikel serta terbentuk fase kristalin baru. Fase kristalin baru tersebut menunjukkan terbentuknya padatan kokristal. Hasil pengujian dengan *Fourier Transform Infrared* (FTIR) menunjukkan terbentuk adanya fase baru yang berbeda dengan zat murninya dan terbentuk ikatan hidrogen antara zat murni dengan koformer. Uji kelarutan dan disolusi yang dilakukan terhadap kokristal menunjukkan kokristal terbukti meningkatkan kelarutan dan disolusi bahan aktif farmasi.

Kata Kunci : *cooling crystallization*, disolusi, kelarutan, kokristal, *slurry*, *solvent evaporation*

ABSTRACT

Review of Cocrystal Preparation Using Liquid-Based Methods

By :

Retno Putri Nur Sagasti

11171068

Nowadays, many drugs on the market have biopharmaceutical problems such as low solubility and dissolution rate. Cocrystal is an alternative way that can be done to increase the solubility of drugs that are poorly soluble in water and increase the bioavailability of poor drugs. Cocrystals are composed of two components, namely active pharmaceutical ingredient and cofomers. There are many methods for forming a cocrystal, one using a liquid-based method. This method is widely used due to its easy procedure and reliable result. Liquid-based cocrystal formation methods are solvent evaporation, slurry, and cooling crystallization. The cocrystal solids formed by these three methods indicate a drop in the melting point after being characterized by *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) which indicates an increase in solubility. The test results using *Scanning Electron Microscopy* (SEM) and *X-Ray Diffraction* (XRD) showed changes in the shape and size of the particles and new phase of crystalline were formed on the diffractogram. The new phase of crystalline indicates the formation of cocrystal solids. The *Fourier Transform Infrared* (FTIR) test results show the formation of a new phase that differs from the pure drug and a hydrogen bond is formed between the pure drug and the cofomer. Solubility and dissolution tests performed on cocrystals indicated that cocrystals were proven to increase the solubility and dissolution of active pharmaceutical ingredient.

Keywords: cocrystal, *cooling crystallization*, dissolution, *slurry*, solubility, *solvent evaporation*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji bagi kehadiran Allah SWT atas segala berkah, rahmat dan hidayah-Nya yang senantiasa dilimpahkan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Cairan”**. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan sarjana farmasi (S1) Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan serta rintangan yang penulis hadapi namun pada akhirnya dapat melaluinya berkat adanya bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak baik secara moral maupun spiritual. Untuk itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Ibu apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak apt. Drs. Rahmat Santoso, M.Si., MH. Kes selaku Dosen Pembimbing Serta yang penuh kesabaran senantiasa memberikan bimbingan, dukungan, dorongan, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Emma Emawati, ST., M.Si selaku dosen wali yang telah memberikan dukungan pengarahan selama masa perkuliahan.
3. Kedua orang tua dan keluarga besar yang juga senantiasa memberikan dukungan, perhatian, do'a, kasih sayang serta semangat kepada penulis.
4. Teman-teman farmasi angkatan 2017 (Explosive) dan semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang sudah membantu dan memberikan semangat dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menerima berbagai saran dan kritik yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca. Aamiin.

Bandung, 23 Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	vii
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	1
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	2
1.4 Hipotesis Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Bahan Padatan Farmasi	3
II.1.1 Amorf	3
II.1.2 Kristalin	3
II.2 Kokristal	3
II.3 Koformer	5
II.4 Teknik Pembuatan Kokristal	5
II.4.1 Metode Penguapan Pelarut (Solvent Evaporation)	5
II.4.2 Pembuburan (Slurry)	6
II.4.3 Kristalisasi Pendinginan	6
II.5 Karakterisasi Kokristal	6
II.5.1 Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)	6
II.5.2 Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR)	7
II.5.3 Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM)	7
II.5.4 Analisis X-Ray Diffraction	7
II.5.5 Analisis DTA (Differential Thermal Analysis)	7
II.6 Kelarutan Kokristal	7
II.7 Disolusi Kokristal	8
II.8 Manfaat Kokristal	8
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	9
C. Metode Pengumpulan Data :	9
BAB IV PROSEDUR PENELITIAN	11

IV.1	Perencanaan.....	11
IV.2	Pelaksanaan	11
IV.3	Pelaporan	11
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	13
V.1	Hasil Kajian Literatur Review	13
V.2	Pembahasan.....	33
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	80
DAFTAR	PUSTAKA.....	81

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Literatur Hasil Temuan	9
Tabel 5. 1 Hasil Kajian Literatur Review	13

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar 5. 1 termogram DSC asiklovir(A), nikotinamida(B), asiklovir-nikotinamida SE (C), asiklovir-nikotinamida SI(D), dan asiklovir-nikotinamida GR (E)	34
Gambar 5. 2 spektrum XRD asiklovir(A), nikotinamida(B), asiklovir-nikotinamida SE (C), asiklovir-nikotinamida SI(D), dan asiklovir-nikotinamida GR (E)	35
Gambar 5. 3 spektrum DSC piperin, asam nikotinat dan padatan kokristal piperin-asam nikotinat.	35
Gambar 5. 4 gambar SEM piperin (A), asam nikotinat (B), padatan kokristal perbesaran 250x (C)	36
Gambar 5. 5 spektrum XRD padatan kokristal, piperin, asam nikotinat	36
Gambar 5. 6 spektrum FTIR piperin, padatan kokristal, asam nikotinat	37
Gambar 5. 7 termogram DSC asam usnat (A), N-Methyl-D-Glucamine (B), padatan kokristal (C)	37
Gambar 5. 8 gambar SEM asam usnat (A), N-Methyl-D-Glucamine (B), campuran fisik (C), padatan kokristal (D).....	38
Gambar 5. 9 spektrum XRD asam usnat (A), N-Methyl-D-Glucamine (B), padatan kokristal (C)	38
Gambar 5. 10 spektrum FTIR asam usnat (A), N-Methyl-D-Glucamine (B), padatan kokristal (C)	39
Gambar 5. 11 termogram DTA artesunate (A), nikotinamida (B), campuran fisik artesunate-nikotinamida 30:70 (C), campuran fisik artesunate-nikotinamida 40:60 (D), campuran fisik artesunate-nikotinamida 50:50 (E), campuran fisik artesunate-nikotinamida 60:40 (F), campuran fisik artesunate-nikotinamida 70:30 (G), kokristal solvent evaporation (H), kokristal slurry (I)...	40
Gambar 5. 12 gambar SEM artesunate (A), nikotinamida (B), padatan kokristal artesunate-nikotinamida SE (C), padatan kokristal artesunate-nikotinamida SI (D)	40
Gambar 5. 13 spektrum XRD artesunate (A), nikotinamida (B), campuran fisik artesunate-nikotinamida (C), padatan kokristal artesunate-nikotinamida SE (D), padatan kokristal artesunate-nikotinamida SI (E)	41
Gambar 5. 14 spektrum FTIR artesunate (A), nikotinamida (B), campuran fisik artesunate-nikotinamida (C), padatan kokristal artesunate-nikotinamida SE (D), padatan kokristal artesunate-nikotinamida SI (E)	41
Gambar 5. 15 termogram DTA katekin (A), nikotinamida (B), padatan kokristal rotary (C), padatan kokristal suhu ruang (D), gabungan (E)	43
Gambar 5. 16 gambar SEM katekin perbesaran 1000x (A), katekin perbesaran 5000x (B), nikotinamida perbesaran 1000x(C), padatan kokristal rotary perbesaran 1000x(D), padatan kokristal rotary perbesaran 5000x (E), padatan kokristal suhu ruang perbesaran 1000x (F), padatan kokristal suhu ruang perbesaran 5000x (G).....	43
Gambar 5. 17 spektrum XRD nikotinamida (A), katekin (B), padatan kokristal rotary (C), padatan kokristal suhu ruang (D)	44
Gambar 5. 18 spektrum FTIR katekin (A), nikotinamida (B), padatan kokristal rotary (C), padatan kokristal suhu ruang (D)	44
Gambar 5. 19 termogram DSC asam trans-sinamat dan kafein (A), asam trans-sinamat dan nikotinamida (B), asam trans-sinamat dan thiamin (C)	46
Gambar 5. 20 gambar SEM asam trans-sinamat (A), kafein (B), nikotinamida (C), thiamin (D), kokristal asam trans-sinamat dan kafein (E), kokristal asam trans-sinamat dan nikotinamida (F), kokristal asam trans-sinamat dan thiamin (G)	46
Gambar 5. 21 spektrum XRD asam trans-sinamat dan kafein (A), asam trans-sinamat dan nikotinamida (B), asam trans-sinamat dan thiamin (C)	47
Gambar 5. 22 spektrum FTIR asam trans-sinamat dan kafein (A), asam trans-sinamat dan nikotinamida (B), asam trans-sinamat dan thiamin (C)	47
Gambar 5. 23 termogram DSC neбиволол hidroklorida (A), padatan kokristal neбиволол hidroklorida- asam 4-hidroksi benzoate (B), padatan kokristal neбиволол hidroklorida-nikotinamida (C)	48

Gambar 5. 24 spektrum XRD neбиволол гидрохлорида (A), padatan kokristal neбиволол гидрохлорида- asam 4-гидрокси benzoate (B), padatan kokristal neбиволол гидрохлорида- никотинамида (C).....	49
Gambar 5. 25 spektrum FTIR neбиволол гидрохлорида (A), padatan kokristal neбиволол гидрохлорида- asam 4-гидрокси benzoate (B), padatan kokristal neбиволол гидрохлорида- никотинамида (C).....	49
Gambar 5. 26 termogram DSC naringenin (A), kokristal naringenin dan L-prolin (B), L-prolin (C), kokristal naringenin-isonikotинамида (D), isonikotинамида (E), kokristal naringenin-betain (F), betain (G), kokristal naringenin-kafein (H), kafein (I), kokristal naringenin-никотинамида (J), никотинамида (K).....	50
Gambar 5. 27 gambar SEM naringenin (A), kokristal naringenin dan L-prolin (B), kokristal naringenin-isonikotинамида (C), kokristal naringenin-betain (D), kokristal naringenin-kafein (E), kokristal naringenin-никотинамида (F).....	51
Gambar 5. 28 spektrum XRD naringenin (A), kokristal naringenin dan L-prolin (B), L-prolin (C), kokristal naringenin-isonikotинамида (D), isonikotинамида (E), kokristal naringenin-betain (F), betain (G), kokristal naringenin-kafein (H), kafein (I), kokristal naringenin-никотинамида (J), никотинамида (K).....	52
Gambar 5. 29 spektrum FTIR naringenin (A), kokristal naringenin dan L-prolin (B), L-prolin (C), kokristal naringenin-isonikotинамида (D), isonikotинамида (E), kokristal naringenin-betain (F), betain (G), kokristal naringenin-kafein (H), kafein (I), kokristal naringenin-никотинамида (J), никотинамида (K).....	52
Gambar 5. 30 spektrum DSC ketokonazol dan padatan kokristal ketokonazol yang dibuat dengan koformer asam fumarat, asam oksalat dan никотинамида.....	53
Gambar 5. 31 gambar SEM ketokonazol (A), ketokonazol-asam fumarat (B).....	54
Gambar 5. 32 spektrum XRD ketokonazol dan padatan kokristal ketokonazol yang dibuat dengan koformer asam fumarat, asam oksalat dan никотинамида.....	54
Gambar 5. 33 spektrum FTIR ketokonazol dan padatan kokristal ketokonazol yang dibuat dengan koformer asam fumarat, asam oksalat dan никотинамида.....	55
Gambar 5. 34 termogram DSC aspirin dan padatan kokristal aspirin-asam benzoate.....	56
Gambar 5. 35 spektrum XRD aspirin dan padatan kokristal aspirin-asam benzoate.....	56
Gambar 5. 36 spektrum aspirin dan padatan kokristal aspirin-asam benzoate.....	56
Gambar 5. 37 termogram DSC karbamazepin (A), asam sinamat (B), kokristal karbamazepin- asam sinamat (C).....	57
Gambar 5. 38 pola XRD karbamazepin (A), asam sinamat (B), kokristal karbamazepin-asam sinamat (C).....	58
Gambar 5. 39 spektrum FTIR karbamazepin (A), asam sinamat (B), kokristal karbamazepin-asam sinamat (C).....	58
Gambar 5. 40 termogram DSC glibenklamid (A), sakarin (B), kokristal glibenklamid-sakarin 1:2 (C).....	59
Gambar 5. 41 spektrum XRD glibenklamid (A), sakarin (B), kokristal glibenklamid-sakarin 1:2 (C).....	59
Gambar 5. 42 spektrum FTIR glibenklamid (garis hitam), sakarin (garis biru), kokristal glibenklamid-sakarin (garis merah).....	60
Gambar 5. 43 (kiri) termogram DSC efavirenz (EFAV), asam laktat (LA 99), campuran fisik efavirenz-asam laktat (EFAVLA), kokristal efavirenz-asam laktat 1:5 (COLA) (kanan) termogram DSC efavirenz (EFAV), asam adipat (AD-26), campuran fisik efavirenz-asam adipat (EFAAA), kokristal efavirenz-asam adipat 1:5 (COAA).....	61
Gambar 5. 44 gambar SEM efavirenz (A), efavirenz-asam laktat (B), efavirenz-asam adipat (C).....	61
Gambar 5. 45 spektrum XRD efavirenz (A), efavirenz-asam laktat (B), efavirenz-asam adipat (C).....	62
Gambar 5. 46 (kiri) spektrum FTIR efavirenz (EFAV), asam laktat (LA 99), kokristal efavirenz-asam laktat 1:5 (COLA).....	62
Gambar 5. 47 termogram DSC simvastatin dan formulasi kokristal (A), F2 simvastatin- никотинамида 1:1 (B), F7 simvastatin-никотинамида 1:2 (C), F11 simvastatin-никотинамида 1:4 (D).....	64

Gambar 5. 48 gambar SEM simvastatin perbesaran 100x (A), simvastatin-nikotinamida 1:4 perbesaran 100x (B), perbesaran 1000x (C)	64
Gambar 5. 49 spektrum XRD simvastatin, nikotinamida, F2, F7, dan F11	65
Gambar 5. 50 spektrum FTIR simvastatin, nikotinamida, F2, F7, dan F11	65
Gambar 5. 51 termogram DSC indometasin-nikotinamida (A), β -Cyclodextrin (B), campuran fisik (C), campuran co-ground (D), produk co-evaporate C – E dengan β -Cyclodextrin (E)	67
Gambar 5. 52 gambar SEM Indometasin-nikotinamida (A), hydroxypropyl β -cyclodextrin (B), produk co-evaporate dari indometasin-nikotinamida dengan hydroxypropyl β -cyclodextrin (C), produk co-ground dari indometasin-nikotinamida dengan hydroxypropyl β -cyclodextrin (D), β -Cyclodextrin (E), produk co-evaporate dari indometasin-nikotinamida dengan β -Cyclodextrin (F)	67
Gambar 5. 53 spektrum XRD indometasin-nikotinamida (A), β -Cyclodextrin (B), campuran fisik (C), campuran co-ground (D), produk co-evaporate C – E dengan β -Cyclodextrin (E)	68
Gambar 5. 54 dalam bilangan gelombang (2500– 4000 cm^{-1}): indometasin-nikotinamida (A), β -Cyclodextrin (B), campuran fisik (C), campuran co-ground (D), produk co-evaporate C – E dengan β -Cyclodextrin (E). B. Spektrum FTIR dalam bilangan gelombang (1550– 1.750 cm^{-1}): indometasin-nikotinamida (A), β -Cyclodextrin (B), campuran fisik (C), campuran co-ground (D), produk co-evaporate C – E dengan β -Cyclodextrin (E).....	68
Gambar 5. 55 termogram DSC karbamazepin, nikotinamida, dan padatan kokristal yang dibuat dengan metode cooling crystallization dan metode lain	70
Gambar 5. 56 gambar SEM karbamazepin, nikotinamida, dan padatan kokristal yang dibuat dengan metode cooling crystallization.....	70
Gambar 5. 57 Spektrum XRD karbamazepin, nikotinamida, dan padatan kokristal yang dibuat dengan metode cooling crystallization.....	71
Gambar 5. 58 Spektrum FTIR karbamazepin, nikotinamida, dan padatan kokristal yang dibuat dengan metode cooling crystallization.....	72
Gambar 5. 59 Perbandingan profil disolusi in vitro asiklovir, campuran fisik asiklovir-nikotinamida, asiklovir-nikotinamida solvent evaporation, asiklovir-nikotinamida slurry, asiklovir-nikotinamida grinding dalam media dapar fosfat dengan pH 6,8.....	73
Gambar 5. 60 profil % terdisolusi piperin dan padatan kokristal piperin-asam nikotinat	73
Gambar 5. 61 kelarutan asam usnat murni, campuran fisik, dan kokristal asam usnat dan N-Methyl-D-Glucamine dalam media air suling bebas dari CO ₂	74
Gambar 5. 62 disolusi asam usnat murni, campuran fisik, dan kokristal asam usnat dan Methyl-D-Glucamine dalam media air suling bebas dari CO ₂	74
Gambar 5. 63 kelarutan artesunat, campuran fisik, padatan kokristal metode solvent evaporation dan slurry	75
Gambar 5. 64 disolusi artesunat, campuran fisik, padatan kokristal metode solvent evaporation dan slurry di media air suling 37 \pm 0,5 $^{\circ}$ C	75
Gambar 5. 65 laju disolusi karbamazepin (A), campuran fisik karbamazepin-asam sinamat (B), kokristal karbamazepin-asam sinamat(C) dalam air dengan suhu 37 $^{\circ}$ C	78
Gambar 5. 66 disolusi padatan kokristal indometasin-nikotinamida, indometasin-nikotinamida dengan β -siklodekstrin, indometasin-nikotinamida dengan hidrosipropil- β -siklodekstrin dan indometasin	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	83
Lampiran 2 Surat Persetujuan Untuk Dipublikasikan Di Media On Line	87
Lampiran 3 Kartu Bimbingan	88

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
BAF	Bahan Aktif Farmasi
DSC	Differential Scanning Calorimetry
FTIR	Fourier Transform-Infrared
SEM	Scanning Electron Microscopy
DTA	Differential Thermal Analysis
XRD	X-Ray Diffraction

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini sintesis pembuatan obat meningkat bersamaan dengan peningkatan kebutuhan obat di masyarakat. Akan tetapi, tidak semua bahan obat efektif untuk menyembuhkan penyakit pada pasien karena tiap obat memiliki sifat fisikokimia zat aktifnya berbeda-beda. Di industri farmasi, sifat biofarmasetikal seperti disolusi dan kelarutan yang buruk dari suatu zat aktif menjadi masalah utama dibandingkan dengan masalah toksisitas ataupun efikasi suatu zat aktif.. Obat dengan kelarutan yang buruk dalam tubuh akan terbuang secara percuma dan menurunkan efikasi obat itu sendiri. Saat ini terdapat sekitar 40% obat yang ada dipasaran memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Permatasari et al., 2013).

Istilah ko-kristal sinonimnya yaitu kristal molekul multi komponen. Komponen pada struktur kokristal setidaknya terdiri dari dua komponen berupa atom, ion, atau molekul yang terikat satu sama lain dan membentuk interaksi, misalnya ikatan hidrogen (Thakuria et al., 2013). Pembentukan kokristal memberikan potensi yang baik terhadap peningkatan sifat-sifat fisika pada suatu senyawa seperti kelarutan, laju disolusi, dan stabilitas. (Permatasari et al., 2013)

Pada penelitian ini, bertujuan untuk mengetahui macam- macam metode preparasi kokristalisasi dengan berbasis cairan pada teknik kokristalisasi serta apa saja pengaruhnya terhadap peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana macam-macam metode kokristalisasi dengan berbasis cairan?
2. Bagaimana pengaruh teknik kokristalisasi berbasis cairan terhadap kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

1. Mengetahui macam-macam metode kokristalisasi berbasis cairan pada teknik kokristalisasi.
2. Mengetahui pengaruh teknik kokristalisasi berbasis cairan terhadap kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Macam-macam metode kokristalisasi berbasis cairan pada teknik kokristalisasi dapat meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Bahan Padatan Farmasi

II.1.1 Amorf

Zat amorf sering diartikan sebagai zat padat yang tidak mempunyai struktur kristal (a:tidak,morf:bentuk). Tidak mempunyai bentuk tertentu dan permanen merupakan ciri-ciri dari partikel-partikel amorf. Padatan dalam bentuk amorf akan lebih cepat diabsorpsi pada saat proses absorpsi. Padatan dalam bentuk amorf memiliki kelarutan yang tinggi dikarenakan memiliki energi dan mobilitas molekul yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan padatan dalam bentuk kristal. Namun, energi tinggi dan mobilitas molekul juga menyebabkan padatan amorf memiliki sifat tidak stabil secara fisik. Bahan bentuk amorf memiliki kecenderungan untuk kembali ke bentuk kristal metastabil selama preparasi atau penyimpanan (Chairunnisa & Wardhana, 2016).

II.1.2 Kristalin

Suatu padatan yang atom, molekul, atau ion penyusunnya terkemas secara teratur dan polanya berulang melebar secara tiga dimensi merupakan pengertian dari kristal. Umumnya, zat cair akan membentuk kristal saat mengalami proses pemadatan. Pada kondisi ideal, hasil yang akan didapatkan berupa kristal tunggal yang semua atom-atom berada dalam padatannya "terpasang" pada kisi atau struktur kristal yang sama, tetapi umumnya kristal terbentuk secara simultan sehingga menghasilkan padatan polikristalin atau polimorf. (Chairunnisa & Wardhana, 2016)

II.2 Kokristal

Kualitas dari bahan baku sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia bahan aktif. Beberapa sifat fisikokimia berkaitan dengan proses farmasetika seperti sifat alir, bioavailabilitas, kelarutan, stabilitas fisik, dan kompresibilitas. Untuk mendapatkan kualitas bahan baku yang baik, dapat dilakukan dengan cara memodifikasi struktur fisik dari bahan aktif tersebut. Pembentukan kokristal atau proses kokristalisasi dapat menjadi salah satu modifikasi struktur fisik yang dapat dilakukan (Gozali et al., 2014).

Teknik kokristalisasi merupakan metode sederhana yang sedang dikembangkan dalam bidang ilmu rekayasa kristal yang bertujuan untuk meningkatkan laju kelarutan bahan aktif farmasi dan ketersediaan hayati obat-obat yang memiliki sifat sukar larut dalam air untuk menghasilkan bahan aktif farmasi dengan sifat-sifat fisikokimia yang

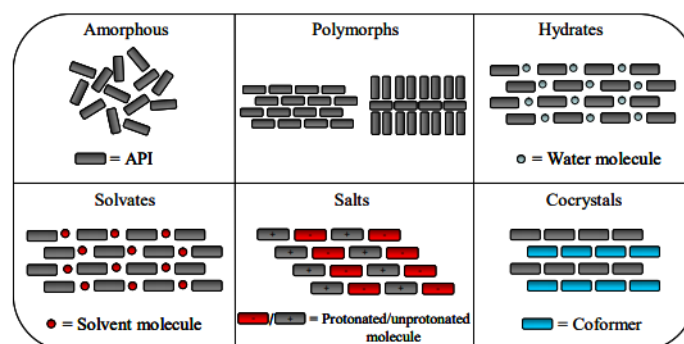
lebih unggul dari sebelumnya. Konsep kokristalisasi merupakan jalur selektif desain gabungan senyawa farmasi dengan sifat farmakokinetik dan fisik yang diinginkan (Zaini et al., 2011).

Kokristal adalah padatan kristalin dimana komponen-komponen yang saling terkait dalam rasio stoikiometri, dengan struktur berbeda, dibentuk sebagai fasa kristal tunggal (Khan et al., 2020).

Kokristalisasi sekarang menjadi konsep yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati suatu produk obat. Istilah "kokristal" biasa diartikan sebagai kristal yang mengandung dua atau lebih komponen membentuk fase yang seragam. Kokristal terdiri dari bahan aktif farmasi dan koformer yang sesuai dengan gugus fungsi yang komplemen dengan gugus fungsi pada bahan aktif farmasi (Qiao et al., 2011). Material kokristal terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang kemudian membentuk satu kisi kristal yang berbeda dihubungkan dengan ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan gaya *Van der Waals*. (Zaini et al., 2011)

Pembentukan kokristal juga dapat terjadi akibat penggabungan dua atau lebih komponen molekul dengan perbandingan stoikiometri melalui ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen. Dimana dalam hal ini terjadi penggabungan antara BAF dengan suatu koformer (Alatas et al., 2020).

Ikatan hidrogen yang kuat terjadi ketika atom hidrogen terikat secara non-kovalen dengan atom yang memiliki elektronegativitas yang tinggi, seperti nitrogen, dan berinteraksi dengan atom akseptor yang sebagian bermuatan negatif dan relatif kurang polar seperti oksigen. Ikatan hidrogen yang lemah terjadi ketika atom hidrogen terikat pada elektron lemah yang menarik donor seperti karbon.



Gambar 2. 1 Klasifikasi Bentuk Padatan Obat (Issa, 2011)

II.3 Koformer

Kokristal tersusun oleh dua komponen, komponen pertama adalah bahan aktif farmasi dan komponen yang kedua disebut dengan istilah koformer, Sebagian besar koformer adalah eksipien obat, namun koformer juga dapat berupa bahan aktif farmasi yang juga memiliki khasiat. Pada umumnya perbandingan antara bahan aktif farmasi dengan koformer adalah 1:1, 1:2 atau sebaliknya. Bahan aktif farmasi dan koformer dapat bersifat asam, basa atau netral (Rodriguez-Aller et al., 2015).

Koformer merupakan senyawa asam organik kecil, koformer yang lebih disukai yaitu yang memiliki kemampuan berinteraksi dengan target pada bahan aktif obat lewat ikatan hidrogen. Contoh kelompok koformer yang dapat digunakan untuk membentuk kokristal farmasi adalah asam amino, asam karboksilat dan alkohol karena gugus fungsi tersebut lebih sering berinteraksi satu sama lain dalam sebuah sistem kokristal. Koformer yang dipilih harus bersifat tidak toksik dan memenuhi syarat secara farmasetika (*pharmaceutically acceptable*) (Permatasari et al., 2013)

II.4 Teknik Pembuatan Kokristal

Secara umum, metode pembuatan kokristal dapat menggunakan metode berbasis cairan antara lain menggunakan metode penguapan pelarut (solvent evaporation), pembuburan (slurry), dan kristalisasi pendinginan .

II.4.1 Metode Penguapan Pelarut (Solvent Evaporation)

Sintesis kokristal dengan menggunakan metode solvent evaporation dinilai lebih efektif dan efisien untuk pembentukan kokristal yang baik. Metode penguapan pelarut merupakan metode yang paling konvensional dalam pembuatan kokristal. Dengan teknik ini semua bahan dicampur dengan pelarut lalu diuapkan. Selama tahap penguapan terjadi pada larutan molekul diharapkan terjadi berbagai reaksi ikatan hidrogen. Pada pembentukan kokristal yang terdiri dari koformer dan bahan aktif, kelarutan kedua zat terhadap pelarut yang dipilih memiliki peran besar. Jika kelarutan keduanya tidak sama, maka yang memiliki kelarutan lebih rendah akan mengendap. Molekul harus memiliki kemampuan untuk berinteraksi antar molekul untuk dapat membentuk kokristal (Hairunnisa et al., 2019).

Teknik penguapan pelarut ini prinsipnya adalah mencampurkan zat aktif dan koformer lalu dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian diuapkan secara perlahan sehingga dianggap menjadi metode yang paling mudah dan sederhana. Yang terjadi pada saat penguapan adalah molekul-molekul dalam larutan akan mengalami reaksi ikatan hidrogen. (Permatasari et al., 2013).

Contoh bahan aktif dan koformer yang dapat dibentuk dengan metode ini yaitu bahan aktif Asiklovir dengan koformer yang digunakan yaitu Nikotinamida (Barikahet al., 2020), bahan aktif Piperin dengan koformer yang digunakan yaitu Asam Nikotinat (Yeni et al., 2019), bahan aktif Asam Usnat dengan koformer yang digunakan yaitu N-methyl-D-glucamine (Fadhila et al., 2020), bahan aktif Ketoprofen dengan koformer yang digunakan yaitu Asam Malonat (Wicaksono et al., 2017), bahan aktif Artesunat dengan koformer yang digunakan yaitu Nikotinamida (Setyawan et al., 2014).

II.4.2 Pembuburan (Slurry)

Sintesis kokristal dengan menggunakan metode pembuburan meliputi penambahan pelarut kristalisasi pada bahan aktif farmasi dan koformer yang sesuai. Koformer yang berbentuk padat ditambahkan ke dalam larutan, kemudian setelah terbentuk suspensi diaduk sampai pembentukan kokristal selesai. Bubur yang terbentuk antara kedua komponen ini akan menginduksi terbentuknya kokristal dan kemudian diuapkan selama 48 jam untuk memicu terjadinya kokristalisasi. (Permatasari et al., 2013)

Contoh bahan aktif dan koformer yang dapat dibentuk dengan metode ini yaitu bahan aktif Simvastatin dengan koformer yang digunakan yaitu Nikotinamida (Khan et al., 2020), bahan aktif Indometasin dengan koformer yang digunakan yaitu Nikotinamida (Ali et al., 2016).

II.4.3 Kristalisasi Pendinginan

Sintesis kokristal dengan menggunakan kristalisasi pendinginan melibatkan suhu dalam proses kokristalisasi. Sejumlah besar komponen yang merupakan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut yang kemudian dipanaskan untuk memastikan kedua komponen tersebut benar-benar larut. Lalu, larutan didinginkan untuk memperoleh keadaan lewat jenuh (Qiao et al., 2011). Contoh bahan aktif dan koformer yang dapat dibentuk dengan metode ini yaitu bahan aktif Karbamazepin dengan koformer yang digunakan yaitu Nikotinamida (Rahman et al., 2011)

II.5 Karakterisasi Kokristal

Tujuan dari karakterisasi kokristal yaitu memastikan bahwa kokristal yang telah terbentuk sesuai dengan yang diharapkan. Beberapa metode yang umum digunakan untuk karakterisasi kokristal antara lain :

II.5.1 Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Salah satu metode untuk menentukan sifat kristal yaitu menggunakan DSC. DSC berguna untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi pada saat kristal diberikan energi panas, misalnya saat terjadi rekristalisasi, peleburan, dan

transformase fase padat. (Yeni et al., 2019).

Ketika suatu campuran penyusun kokristal dipanaskan, akan terdeteksi adanya puncak endotermik yang kemudian diikuti terbentuknya puncak eksotermik yang menandakan pembentukan kokristal. DSC juga dapat digunakan untuk membuktikan keberadaan kokristal dengan cara membaca suhu lebur yang berada diantara dua titik lebur komponen-komponen senyawa murninya (Karagianni et al., 2018).

II.5.2 Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR)

Analisis menggunakan FTIR berguna untuk mengkarakterisasi interaksi antar molekul yang terjadi antara dua komponen padat. Pergeseran pita transmisi dalam spektrum FTIR menjelaskan pembentukan interaksi antara 2 komponen (bahan aktif farmasi dan koformer) (Yeni et al., 2019). Pada kokristal, FTIR juga digunakan untuk mendeteksi adanya ikatan hidrogen yang terbentuk pada pembentukan kokristal. Biasanya diukur pada bilangan gelombang $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ (Indra, 2017).

II.5.3 Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM)

Analisis menggunakan SEM berguna untuk mengamati dan mengkarakterisasi sampel berdasarkan morfologi permukaannya, struktur dan komposisi kimia. (Yeni et al., 2019)

II.5.4 Analisis X-Ray Diffraction

Metode yang penting digunakan dalam mengkarakterisasi interaksi antara dua komponen padat yaitu dengan analisis difraksi sinar-X. Analisis difraksi sinar-X berguna untuk memastikan terbentuknya fase kristalin baru. Terbentuknya fase kristalin baru dapat dilihat dari difraktogram sinar-X, akan terlihat difraktogram fase kristalin baru yang berbeda dari bentuk murninya (Yeni et al., 2019).

II.5.5 Analisis DTA (Differential Thermal Analysis)

Analisis termal DTA merupakan instrumen analitik untuk karakterisasi interaksi dalam keadaan padat (solid state interaction) antara dua atau lebih material obat. Analisis DTA dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat materi diberikan energi panas, seperti peristiwa rekristalisasi, peleburan, desolvasi, dan transformasi fase padat, yang ditunjukkan puncak eksotermik pada termogram DTA (Bakhtiar et al., 2015).

II.6 Kelarutan Kokristal

Kelarutan diartikan sebagai kemampuan zat atau bahan aktif farmasi untuk larut dalam suatu pelarut tertentu sehingga membentuk suatu larutan yang homogen. Kelarutan menjadi salah satu faktor untuk menentukan aktifitas dan efektivitas suatu obat, terutama kelarutannya dalam air (Thakuria et al., 2013).

Kelarutan kokristal akan lebih baik karena kelarutan tergantung pada konsentrasi

komponen kokristal, kompleksasi, larutan dan ionisasi ketika satu atau lebih komponen terionisasi. Kofomer memiliki polaritas yang lebih baik terhadap air, sehingga intensitas interaksi dengan air akan lebih tinggi. Teknik kokristalisasi lebih umum digunakan dengan tujuan untuk memperbaiki kelarutan atau solubilitas. Oleh karena itu kokristal seringkali memiliki efek meningkatkan kelarutan. Efek ini sulit untuk dicapai oleh satu molekul individu saja (Delori et al., 2013).

II.7 Disolusi Kokristal

Disolusi diartikan sebagai suatu proses obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut tertentu dalam jangka waktu tertentu. Disolusi menjadi parameter untuk mengamati perubahan sifat fisikokimia suatu BAF. Modifikasi kokristal BAF dapat meningkatkan laju disolusi dari BAF itu sendiri dibandingkan kecepatan disolusi BAF murninya.

II.8 Manfaat Kokristal

Kokristal memiliki kelebihan antara lain mampu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas suatu BAF (Gracesella & Sopyan, 2016). Kokristal adalah salah satu metode yang baik untuk mengubah sifat fisikokimia suatu obat, seperti kelarutan dan laju disolusi. Dengan kokristalisasi, sifat-sifat fisikokimia obat tersebut dapat diubah tanpa mengubah sifat farmakologinya (Lu & Rohani, 2009).

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

A. Waktu Penelitian :

Terhitung dari bulan November 2020

B. Subyek Penelitian:

Macam-Macam Metode Preparasi Kokristalisasi Dengan Berbasis Cairan

C. Metode Pengumpulan Data :

1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur *Review*

Penelitian ini menggunakan pendekatan literatur yang berfokus pada evaluasi beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan Macam-Macam Metode Preparasi Kokristalisasi Dengan Berbasis Cairan. Literatur *review* dilakukan dengan membaca berbagai sumber dari buku, jurnal, dan terbitan- terbitan lain yang berkaitan dengan Macam-Macam Metode Preparasi Kokristalisasi Dengan Berbasis Cairan

2. Kriteria Literatur *Review*

Dalam penyusunan *review* artikel ini, dilakukan penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi yang bertaraf internasional melalui *search engine* berupa *Scopus, Science Direct, Google Scholar, DOAJ, Elsevier, Portal Garuda* dan *Pubmed* dengan menggunakan kata kunci berupa *Cocrystal, Method, Slurry, Solvent Evaporation*.

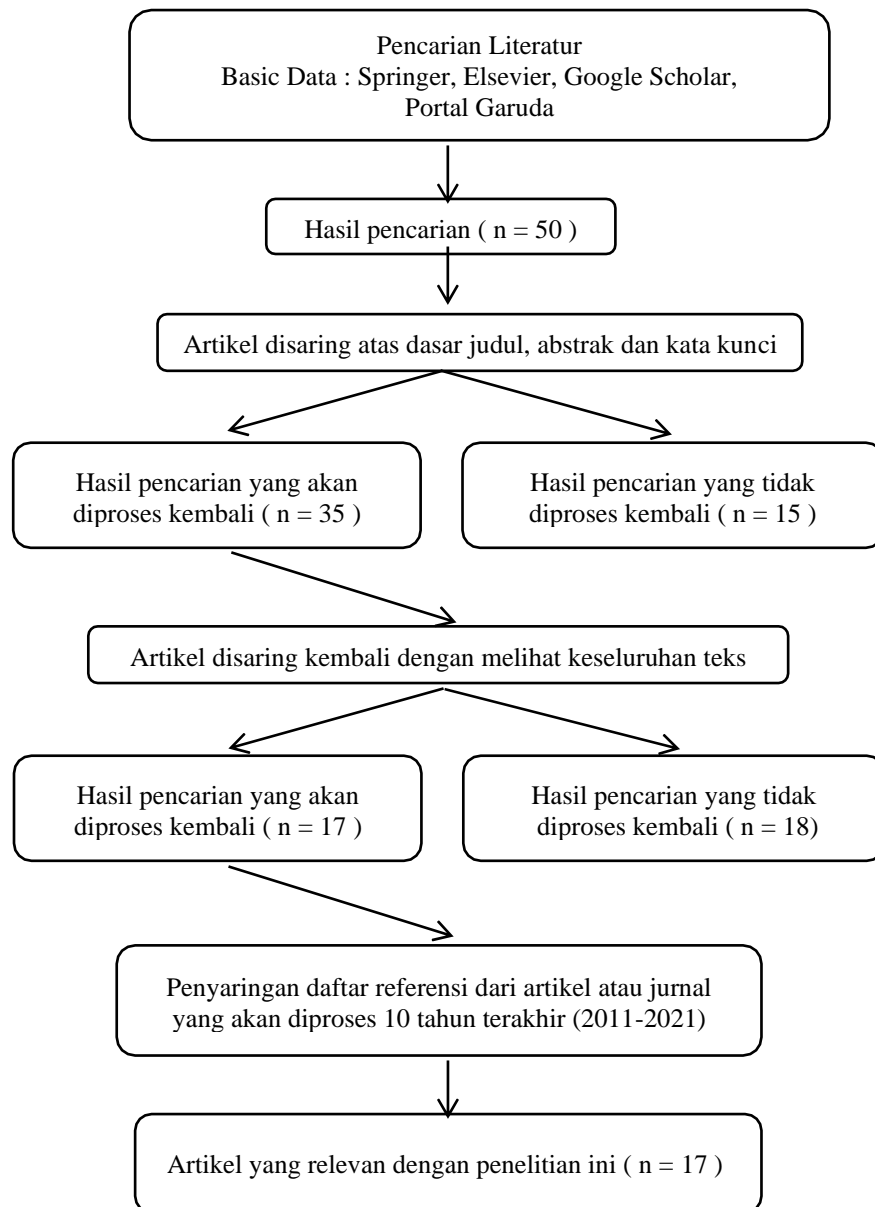
Pemilihan literatur yang diambil, yaitu berdasarkan kriteria jurnal yang mampu menjawab pertanyaan yang berkaitan dengan tujuan penelitian yaitu sebagai bahan kajian untuk pengembangan pada penelitian selanjutnya mengenai Macam-Macam Metode Preparasi Kokristalisasi Dengan Berbasis Cairan,

Kriteria jurnal atau artikel yang disaring berdasarkan judul literatur, abstrak dan kata kunci atau *keyword*. Jurnal atau artikel kemudian disaring kembali dengan melihat keseluruhan teks. Tahun yang digunakan dalam penyaringan daftar referensi dari jurnal atau artikel yang diambil yaitu maksimal 10 tahun terakhir. Jumlah artikel yang digunakan untuk literature *review* sebanyak 17 artikel (6 Nasional dan 11 Internasional) dengan artikel merupakan terbitan minimal tahun 2011.

Tabel 3. 1 Literatur Hasil Temuan

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Springer	10	5
Elsevier	9	3
Google Schoolar	13	5
Portal Garuda	18	4
JUMLAH	50	17

3. Tahapan Artikel Ilmiah



D. Bahan

Data berupa non material seperti data base sumber pustaka, data *base* dan lain-lain sumber data primer.

E. Analisis Data

Artikel yang telah menjadi referensi kemudian dikaji lagi secara keseluruhan dan dipahami isi dan informasi yang ada pada jurnal tersebut. Lalu catat poin-poin yang berkaitan dengan tema *review* jurnal kali ini yaitu mengenai metode preparasi padatan kokristal berbasis cairan dan bagaimana pengaruhnya dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi bahan aktif farmasi.