

**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL FLUCONAZOLE-  
ASAM TARTRAT MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP*  
*GRINDING* TERHADAP KELARUTAN**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NURHALIMAH  
A171036**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2021**

**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL FLUCONAZOLE-ASAM  
TARTRAT MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING*  
TERHADAP KELARUTAN**

**NURHALIMAH  
A171036**

**Oktober 2021**

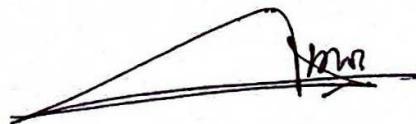
**Disetujui Oleh:**

**Pembimbing**



**Drs. apt. Sohadi Warya, M.Si**

**Pembimbing**



**Dr. apt. TPH Simorangkir, M.Si**

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

*Saya akan tumbuh, untuk menjadi yang terbaik yang saya bisa. Pencapaian ini adalah persembahan istimewa saya untuk ayah dan ibu yang senantiasa mendo'akan, mendukung, dan memotivasi agar bisa meraih cita-cita. Tak lupa saya berterimakasih kepada keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan semangat dalam mengerjakan skripsi ini.*

## ABSTRAK

Fluconazole merupakan obat antijamur yang termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi. Tujuan dari penelitian ini yaitu meningkatkan kelarutan fluconazole dalam air melalui pembentukan kokristal menggunakan asam tartrat sebagai koformer. Fluconazole dan asam tartrat dibuat dengan perbandingan molar 1:1, 1:2, dan 2:1. Pembuatan kokristal dilakukan menggunakan metode *solvent drop grinding*. Hasil kokristal fluconazole-asam tartrat dikarakterisasi dengan difraksi sinar-X dan spektrofotometer FTIR. Berdasarkan hasil uji difraksi sinar-X pada kokristal memiliki puncak difraksi baru dan hasil spektrofotometer FTIR adanya pergeseran bilangan gelombang yang menunjukkan terbentuk ikatan hidrogen. Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal perbandingan 1:1 mengalami peningkatan 1,51 kali, 1:2 mengalami peningkatan paling tinggi yaitu 1,65 kali dan 2:1 meningkat 1,43 kali.

**Kata Kunci:** fluconazole, asam tartrat, kokristal, *solvent drop grinding*, kelarutan.

## ABSTRACT

*Fluconazole is an antifungal drug that belongs to the Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II which has low solubility and high permeability. The purpose of this study was to increase the solubility of fluconazole in water through the formation of cocrystals using tartaric acid as a coformer. Fluconazole and tartaric acid were prepared in a molar ratio of 1:1, 1:2, and 2:1. Cocrystals were made using the solvent drop grinding method. The fluconazole-tartaric acid cocrystal results were characterized by X-ray diffraction and FTIR spectrophotometer. Based on the results of the X-ray diffraction test, the cocrystal has a new diffraction peak and the results of the FTIR spectrophotometer have a shift in wave number indicating hydrogen bonds are formed. The results of the solubility test showed that the cocrystal ratio of 1:1 increased 1.51 times, 1:2 experienced the highest increase of 1.65 times and 2:1 increased by 1.43 times.*

**Keywords:** *fluconazole, tartaric acid, cocrystal, solvent drop grinding, solubility.*

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Pembentukan Kokristal Fluconazole-Asam tartrat Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding* Terhadap Kelarutan”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Drs. apt. Sohadi Warya, M. Si. dan Dr. apt. T.P.H. Simorangkir, M. Si. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta waktu yang telah diberikan. Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M. Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Dr. apt. Dewi Astriany, M. Si. selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. apt. Revika Rachmaniar, M. Farm. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi.
4. apt. Hesti Riasari, M.Si. selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
6. Teman-teman angkatan 2017 yang telah menemani dan memberi dukungan selama menempuh pembelajaran di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
7. Serta setiap pihak yang telah berkontribusi selama penulis menempuh pembelajaran di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang belum disebutkan satu persatu.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan sehingga belum sempurna. Maka dari itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Penulis

berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi penulis sendiri dan pihak lain.

Bandung, Oktober 2021

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>i</b>
<b>KUTIPAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Identifikasi masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	2
1.4. Kegunaan Penelitian .....	2
1.5. Waktu dan Tempat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1. Kristal .....	4
2.2. Kokristalisasi .....	4
2.3. Koformer .....	6
2.4. Metode Pembentukan Kokristal .....	7
2.4.1. Metode Pelarutan .....	7
2.4.2. Metode Padat .....	8
2.4.3. Metode Terbantu Cairan .....	8
2.5. Karakterisasi Kokristal .....	8
2.5.1. Uji Difraksi Sinar X .....	8
2.5.2. Analisis Gugus Fungsi .....	9
2.6. Fluconazole .....	10

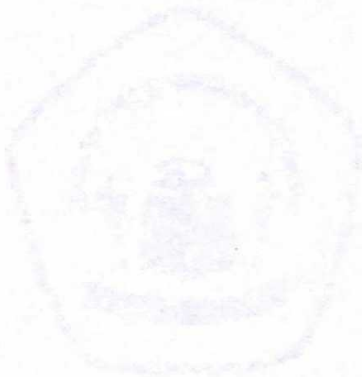
2.7. Asam Tartrat.....	11
2.8. Kelarutan.....	11
<b>BAB III TATA KERJA .....</b>	<b>14</b>
3.1. Alat.....	14
3.2. Bahan.....	14
3.3. Metode Penelitian.....	14
3.3.1. Pembuatan Kokristal.....	14
3.3.2. Karakterisasi Kokristal.....	15
3.3.3. Penentuan $\lambda$ Maksimum Fluconazole .....	15
3.3.4. Pembuatan Kurva Baku .....	15
3.3.5. Penetapan Kadar Fluconazole dalam Kokristal .....	15
3.3.6. Uji Kelarutan.....	16
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>17</b>
4.1. Pembentukan Kokristal Fluconazole-Asam tartrat.....	17
4.2. Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>Powder X-Ray Diffraction</i> .....	17
4.3. Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>Fourier Transform Infra-Red</i> ....	19
4.4. Hasil $\lambda$ Maksimum Fluconazole.....	20
4.5. Hasil Kurva Baku.....	21
4.6. Uji Kadar Fluconazole dalam Kokristal.....	22
4.7. Uji Kelarutan .....	22
<b>BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA .....</b>	<b>24</b>
5.1. Simpulan.....	24
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	24
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>25</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>30</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Hasil Penelitian Kelarutan Zat Aktif dengan Koformer Asam Tartrat.....	11
2.2 Istilah Kelarutan.....	12
3.1 Rasio Perbandingan Fluconazole dengan Asam Tartrat.....	14
4.1 Hasil Uji Kadar Fluconazole dalam Kokristal Fluconazole-Asam Tartrat.....	22
4.2 Hasil Uji Kelarutan Kokristal Fluconazole-Asam Tartrat.....	22

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Susunan Atom Kristal.....	4
2.2 Bentuk Kristal Farmasi Solid State.....	5
2.3 Ikatan Hidrogen dalam Pembentukan Kokristal.....	6
2.4 Struktur Fluconazole.....	10
2.5 Struktur Asam Tartrat.....	11
4.1 Hasil Pola Difraksi X-Ray.....	17
4.2 Hasil Karakterisasi Gugus Fungsi Menggunakan FTIR.....	19
4.3 Kurva Baku Fluconazole.....	21



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Pembuatan Kokristal .....	29
2. Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>Powder X-Ray Diffraction</i> .....	30
3. Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>Fourier Transform Infra-Red</i> .....	33
4. Kurva Baku Fluconazole .....	39
5. Hasil Uji Kadar Kokristal .....	40
6. Hasil Uji Kelarutan .....	41
7. <i>Certificate Of Analysis</i> Fluconazole .....	42
8. <i>Certificate Of Analysis</i> Asam Tartrat.....	43
9. <i>Certificate Of Analysis</i> Etanol Pro Analisis.....	44

## DAFTAR PUSTAKA

- Goeswin, Agoes. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: ITB.
- Alatas, F., Ratih, H., Sutarna, H.T., Wardhana, W.Y., Tereslina, D., and Soewandhi, N. S. 2020. "Pembuatan dan Karakterisasi Ko-kristal Flukonazol-Resorsinol." *Jurnal Ilmu Kefarmasian* 18 (2): 177-183
- Alatas, F., Soewandhi, N.S., Sasongko., L., Ismunandar., and Uekusa, H. 2013. "Cocrystal Formation Between Didanosine and Two Aromatic Acids." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(3): 275-280
- Allen, L.V., Popovich, N.G., and Ansel, H.C., 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. Hal 298-315
- Amir, S., Ascobat, P., Estuningtyas, A., Setiabudy, R., Setiawati A., and Muchtar A., 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Jakarta: Gaya Baru. Hal 471.
- Ansel, H. C., 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: UI Press.
- Banakar. U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel Dekker Inc. Hal. 19-26, 322-330.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., & Khosa, R. L. 2012. "Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs by Physical and Chemical Modifications: A Recent Review." *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2 (1). 32-67.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Fajri M Al, Darusman F, Putri AP. 2015. *Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi*. Hal. 545-52.
- Harmita. 2006. *Analisis Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*. Jakarta : Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Hal 40
- He, G.W., Jacob, C., Guo, L.F., Chow, P.S., Tan, R.B.H. 2008. "Screening For CoCrystallization Tendency: The Role Of Intermolecular Interactions." *J Phys Chem B* 112: 9890-9895.
- Hetal, T., Bindesh, P., and Sneha, T. 2010. "A Review on Technique for Oral Bioavailability Enhancement of Drugs." *International Journal Pharmaceutical Sciences Review and Research* 4 (3) : 203-223.
- Issa, M.G. dan Ferraz, H.G. 2011. "Intrinsic Dissolution as A Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with The Biopharmaceutics Classification System." *Dissolution Technologies* 5 (2): 70-95
- Kastelic J, Lah N, Kikelj D, Leban I. 2011. "A 1:1 cocrystal of fluconazole with salicylic acid." *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun* 67(9):370–2.
- Kastelic, J., Hodnik, Ž., Šket, P., Plavec, J., Lah, N., and Leban I. 2010. "Fluconazole cocrystals with dicarboxylic acids." *Cryst Growth Des* 10(11): 4943–53.
- Korotkova, E.L., and Kratochvilb, B. 2014. "Pharmaceutical Cocrystals." *Procedia Chem* 10: 473-476
- Kotak U, Prajapati V, Solanki H, Jani G, and Jha P. 2015. "Co-crystallization technique its rationale and recent progress." *World J Pharm Pharm Sci* 4(4): 1484–508.
- Lin, H.L., P. C. Hsu, S. Y. Lin. 2013. "Theophylline–citric acid cocrystals easily induced by DSC–FTIR microspectroscopy or different storage conditions." *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 8 (1): 19–27.

- Liu, X. M., Lu, Z., Guo, L., Huang, X., Feng, C. And Wu. 2012. "Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion." *Pharm Res* 29 (3): 806-817.
- Lu J. dan S. Rohani. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal." *J Pharm Sci* 99 (9): 4042-7.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisika*. Edisi III. Jakarta : UI Press.
- Mirza S. and Miroshnyk I. 2008. "Co-crystals an emerging approach for enhancing property of pharmaceutical solids." *Dosis* 24 (2) : 90
- Oxtoby, D. W. 2001. *Prinsip-Prinsip Kimia Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Padrela, L., Rodriguez, M.A., Veaga, S.P., Matos, H.A., and de Azevedo, E.G. 2010. "Formation of indometacin-saccharin cocrystals using supercritical fluid technology." *Eur J Pharm Sci* 38 (1): 9-17.
- Pfizer Australia Pty Ltd. 2004. *Diflucan (Australian Approved Product Information)*. West Ryde (NSW): Pfizer Australia.
- Qiao Ning, Li Mingzhong, Schlindwein, W., Malek, N., Davies, N., and Trappit, G. 2011. "Pharmaceutical Cocrystal : An Overview." *International Journal of Pharmaceutics*. 419 (1-2): 1-11.
- Rizkianna. 2012. *Pengaruh Metode Pembuatan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer*. Depok : FMIPA UI. Hal 5-6.
- Saal, C., and Nair, A 2020. *Solubility in Pharmaceutical Chemistry*. Jerman : Walter deGruyter GmbH & Co Kb
- Smallman, R. E., dan Bishop, R. J. 2000. *Metalurgi Fisik Modern dan Rekayasa Material*. Jakarta : Erlangga. Hal 13



- Sekhon, B.S. 2009. "Pharmaceutical co-crystals-a review." *ARS Pharmac* 50 (3) : Hal. 99-117.
- Sevukarajan, M., Thanuja, B., Sodanapalli R., and Nair, R. 2011. "Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: (Aceclofenac: Nicotinamide)." *J Pharm Sci & Res* 3 (6): 1288- 1293.
- Shan, N., and Zaworotko, M.J.2008. "The Role of Cocystal in Pharmaceutical Science." *Drug Discovery Today Review* 13 (9-10): 441
- Siregar, C.J.P., dan Wikarsa, S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta : EGC. Hal 54-55.
- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. Thirty Sixth Edition. New York : Pharmaceutical Press. Hal 532.
- Tanvee patole, A. D. 2014. "Co-crystallization a technique for solubility enhancement international." *Journal of pharmaceutical sciences and research* 5 (9): 3566-3576.
- Tieknik ERT., and Vittal JJ. 2006. "Frontiers in Crystal Engineering, John Wiley & Sons, Ltd." *Chapter 2 :Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-crystal*. P.25-50.
- Tomaszewska, I., Karki, S., Shu, J., Price, R and Fotaki, N. 2013. "Pharmaceutical Characterisation and Evaluation of Cocystal: Importance of In Vitro Dissolution Conditions and type of Coformer." *International Journal of Pharmaceutics* 453 (2) : Hal. 380-388.
- USP Convention. 2005. *The United States Pharmacopoeia 28 – The National Formulary 23*. Rockville : United States Pharmacopeial Convection. Hal 828-829.

- Vioglio, P.C., Chierotti, and Gobetto, R. 2017. "Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges." *Advanced Drug Delivery Reviews* 117 (2017): 86-110.
- Wang, L., Tan, B., Zhang, H., and Deng, Z. 2013. "Pharmaceutical cocrystals of diflunisal with nicotinamide or isonicotinamide." *Org Process Res Dev* 17 (11): 1413-8.
- Yellela, S.R.K. 2010. "Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs." *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 2 (2): 28-36.
- Zaini E., A.Halim, S.N.Soewandhi dan D.Setiawan. 2011. "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida." *Jurnal Farmasi Indonesia* 5 (4): 205 -212.