

**PEMBENTUKAN KOKKRISTAL IBUPROFEN-
NIKOTINAMIDA DENGAN METODE *SLURRY***

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

VINA FRANCISKA BERU BARUS

A171107



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

**PEMBENTUKAN KOKKRISTAL IBUPROFEN-
NIKOTINAMIDA DENGAN METODE *SLURRY***

VINA FRANCISKA BERU BARUS

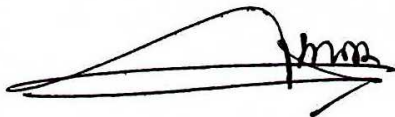
A171107

Oktober 2021


Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



Dr. apt. TPH Simorangkir, M.Si.



apt. Yola Desnera Putri, M. Farm.

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

Skripsi ini Vina persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang selalu menyertai dan memberkati. Serta seluruh anggota keluarga yang selalu mendoakanku dan memberikan dukungan di setiap hal yang dibutuhkan.

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan obat *Non Steroid Anti Inflammation Drug (NSAID)* yang digunakan secara luas sebagai antiinflamasi, analgetik dan antipiretik. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* ibuprofen termasuk *BCS* kelas II dengan sifat permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah, sehingga kelarutannya merupakan salah satu faktor penentu kecepatan disolusi obat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dengan teknik kokristalisasi menggunakan nikotinamida sebagai koformer dan menentukan hasil karakterisasi kokristal tersebut. Metode kokristalisasi yang digunakan adalah metode *slurry* menggunakan etanol sebagai pelarutnya. Kokristal dibuat dengan perbandingan 1:1 antara ibuprofen dengan nikotinamida. Kokristal di uji kelarutannya dan dikarakterisasi menggunakan Powder X-Ray Diffraction (*PXRD*) dan spektrofotometer *Fourier Transform Infrared (FTIR)*. Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal meningkatkan kelarutan dari ibuprofen yang dibandingkan dengan standar sebesar 2,4x. Hasil karakterisasi *FTIR* menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang pada gugus hidroksil dan karbonil serta hasil karakterisasi *PXRD* menunjukkan adanya puncak-puncak baru yang dibandingkan dengan difraktogram ibuprofen. Dapat disimpulkan hasil dari karakterisasi menunjukkan terbentuknya kokristal serta hasil uji kelarutan yang menunjukkan adanya peningkatan kelarutan dari ibuprofen.

Kata kunci: Ibuprofen, metode *slurry*, kokristal, uji kelarutan, karakterisasi.

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which is widely used as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic. Based on the Biopharmaceutical Classification System (BCS), ibuprofen belongs to BCS class II with high permeability and low solubility, so its solubility is one of the determining factors for the speed of drug dissolution. The purpose of this study was to increase the solubility of ibuprofen by cocrystallization technique using nicotinamide as a coformer and determine the results of the characterization of the cocrystal. The co-crystallization method used is the slurry method using ethanol as the solvent. Cocrystals were prepared in a 1:1 ratio between ibuprofen and nicotinamide. The cocrystals were tested for solubility and characterized using Powder X-Ray Diffraction (PXRD) and a Fourier Transform Infrared spectrophotometer (FTIR). The results of the solubility test showed that the cocrystal increased the solubility of ibuprofen compared to the standard by 2.4x. The FTIR characterization results showed a shift in the wavenumber of the hydroxyl and carbonyl groups and the PXRD characterization results showed new peaks compared to the ibuprofen diffractogram. It can be concluded that the results of the characterization showed the formation of cocrystals and the results of the solubility test showed an increase in the solubility of ibuprofen.

Keywords: *Ibuprofen, slurry method, cocrystal, solubility test, characterization.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena atas kasih dan anugerah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “Pembentukan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida Dengan Metode *Slurry*”.

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 Dr. apt. T. P. H. Simorangkir, M. Si. dan apt. Yola Desnera Putri, M. Farm. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta waktu yang telah diberikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini juga, penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak akan sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M. Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. 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 Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. apt. Yola Desnera Putri, M. Farm. selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Seluruh dosen, staf administrasi, serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang telah memberikan ilmu, pengalaman dan bantuan yang telah diberikan selama penulis berkuliah.
6. Teman-teman angkatan 2017 yang telah menemani dan memberi dukungan selama penulis berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
7. Serta setiap pihak yang telah berkontribusi selama penulis berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang belum disebutkan satu persatu.

Skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu 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 yang membutuhkan.

Bandung, Oktober 2021

Penulis

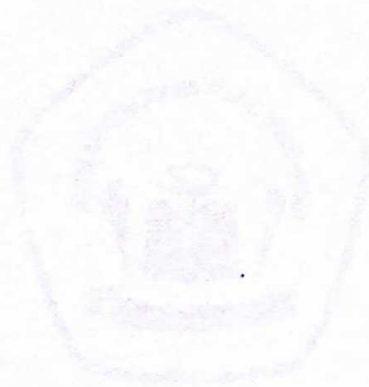
DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	3
1.2 Identifikasi Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian	4
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Ibuprofen	5
2.1.1 Sifat Fisikokimia.....	5
2.1.2 Farmakokinetik.....	5
2.1.3 Farmakodinamik.....	5
2.1.4 Indikasi dan Dosis Terapi.....	6
2.2 Kelarutan.....	6
2.3 Kristal	9
2.3.1 Perawakan Kristal (<i>Crystal habit</i>)	9
2.3.2 Sistem Kristal	11
2.4 Kokristalisasi	13
2.4.1 Pengertian Kokristal	13

2.5 Koformer	15
2.5.1 Koformer Nikotinamida	16
2.6 Teknik Pembuatan Kokristal.....	17
2.6.1 Metode <i>Solvent Evaporation</i>	18
2.6.2 Metode <i>Slurry</i>	19
2.7 Karakterisasi	19
BAB III TATA KERJA	22
3.1 Alat	22
3.2 Bahan.....	22
3.3 Metode Penelitian.....	22
3.3.1 Preparasi Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida Menggunakan Metode <i>Slurry</i>	22
3.3.2 Karakterisasi Kokristal Menggunakan FTIR	22
3.3.3 Karakterisasi Kokristal Menggunakan <i>Powder X-Ray Diffraction</i> (PXRD)	23
3.3.4 Pengujian Kadar Kokristal	23
3.3.5 Pengujian Kelarutan Kokristal	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
4.1 Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Slurry</i>	24
4.2 Hasil Karakterisasi Kokristal Menggunakan FTIR	26
4.3 Hasil Karakterisasi Kokristal Menggunakan PXRD.....	27
4.4 Hasil Analisis Uji Kadar Kokristal.....	30
4.5 Hasil Analisis Uji Kelarutan	30
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	32
5.1 Simpulan.....	32
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Sistem Biofarmasetik/ <i>BCS Class</i>	7
3.2 Tabel Perbandingan Jumlah Ibuprofen-Nikotinamida	22
4.1 Penetapan Kadar Kokristal	30
4.2 Uji Kelarutan	31



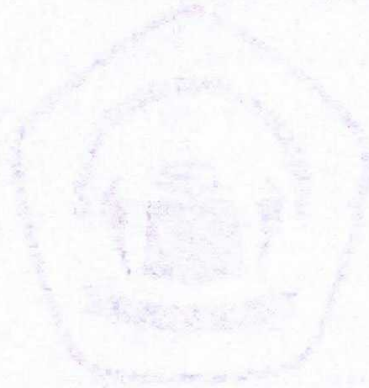
DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rumus Bangun Ibuprofen.....	5
2.2 Macam-macam Bentuk Fisik Kristal Memanjang	10
2.3 Macam-macam Bentuk Fisik Kristal	10
2.4 Stuktur Nikotinamida	16
4.1 Hasil Analisis FTIR	26
4.2 Hasil Analisis PXRD.....	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Karakterisasi Menggunakan FTIR.....	37
2. Hasil Karakterisasi Menggunakan PXRD	41
3. Kurva Baku Ibuprofen Menggunakan Spektrofotometer UV-VIS.....	45
4. Uji Kadar Kokristal Ibuprofen-Nikoinamida.....	46
5. Uji Kelarutan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida.....	47
6. Hasil Pembuatan Kokristal	48
7. Certificate Of Analysis Etanol 96%.....	49
8. Certificate Of Analysis Nikotinamida.....	50
9. Certificate Of Analysis Ibuprofen.....	51



DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, P.O., James, E.K., & William G. T. 2002. *Handbook of Clinical Drug Data*. USA: McGraw-Hill Companies. P. 384.
- Anief, Moh. 2007. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Bavishi, D.D., & Borkhataria, C.H. 2016. "Spring and parachute: How Cocrystals Enhance Solubility". *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 62(3).
- Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P.T., York, P. 2007. "Crystal Engineering Of Active Pharmaceutical Ingredients to Improve Solubility and Dissolution Rates". *Adv. Drug Del, Rev.* 59, 617-630.
- British Pharmacopoeia Commission. 2009. *British Pharmacopoeia*. London: The Pharmaceutical Press. P. 215.
- Cheney ML, Weyna DR, Ning Shan, Mazen Hanna, Lukasz Wajtos. 2011. "Cofomer selection in pharmaceutical cocrystal development a case Study of meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics". *J pharmsci* ;100(6):2172-81.
- Dirjen POM. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. P. 156.
- Fajri, Mega dkk. 2015. *Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi*. Bandung: Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung.
- Javadzadeh Yousef, Vazifehasl Zhila, Solmaz Maleki Dizaj and Masumeh Mokhtarpour. 2015. "Spherical Crystallization of Drugs". Masumeh Mokhtarpour. Chapter: 4
- Jung MS, Kim JS, Kim MS, Alhalaweh A, Cho W, Hwang SJ, Velaga SP. 2010. "Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals". *J Pharm pharmacol*; 62(11):1560-1568.
- Karki, S.T., Friscic, W., Jones, W.D.S., Motherwell. 2007. "Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid assisted". *Molecular pharmaceutics*. 4(3): 347-354.

- Kotak, U., Prajapati, V., Solanki, H., Jani, G., Jha, P. 2015. "Cocrystallization technique its rationale and recent progress". *World J Pharm Pharm Sci.*4(4):1484-508.
- Liu, X. M. Lu, Z. Guo, L. Huang, X. Feng, C. Wu. 2016. "Improving The Chemical Stability Of Amorphous Solid Dispersion With Cocrystal Technique By Hot melt Extrusion". *Pharm Res.* (29 (3) 806-817).
- Lu, J., & Rohani, S. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazinetheophylline co-crystal". *J Pharm Sci.* 99(9): 4042-7.
- Maruyoshi, K., Iuga, Dinu, Antzutkin, Oleg N., Alhalaweh, Amjad, Velaga, Sitaram P. Dan S. P. Brown. 2012. "Identifying the intermolecular Hydrogenbonding supramolecular synthons in an indomethacin nicotinamide cocrystal by solidstate NMR". *Chemical Communications* ((88): 10844).
- McNamara, D. P., S. L Childs, J. Giordano, A. Iarriccio, J. Cassidy, M. S. Shet, R.Mannion, Ed O'Donnell, dan A. Park. 2013. "Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API". *Journal of Pharmaceutical Sciences.* (23(8): 18881897).
- Mirza, S., & Miroshnyk, I. 2008. "Co-crystals an emerging approach for Enhancing property of pharmaceutical solids". *Dosis.* 24(2): 90.
- Moffat, Anthony C dkk. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharma-ceutical Press. P. 278.
- Nair RH, Sarah JN, Adivaraha J, Swarbreek, editors. 2007. "Cocrystals: design, Properties and formulation mechanism, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". 3rd ed. Vol. 1. New York: Informa Healthcare; p. 615.
- Najmuddin, M., Tousif Khan., AA Moshin., Shelar S., Vishal Patel. 2010. "Enhancement Of Dissolution Rate Of Ketoconazole By Solid Dispersion Technique". *World J Pharm Pharm Sci.*3:132-136.
- Qiao Ning, Mingzhong Li, Schlindwein Walkiria, Nazneen Malek, Davies Angela, Gary Trappit. 2011. "Pharmaceutical Cocrystals: An Overview". *International Journal of Pharmaceutics.* 419 (2011) 1-11
- Rahman, Z., Agarabi, C., Zidan, A.S., Khan, S.R., Khan, M.A. 2011. "Physicomechanical and Stability Evaluation of Carbamazepine Cocrystal with Nicotinamide". *American Association of Pharmaceutical Scientist.* 12(2): 693-704.

- Reza. 2014. "Kristalografi dan mineralografi" [www.slideshare.net /reza tambang / contoh-laporan-praktikum-kristalografi-dan-mineralogi](http://www.slideshare.net/reza_tambang/contoh-laporan-praktikum-kristalografi-dan-mineralogi).
- Rizkianna. "Pengaruh Metode Pembuatan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Tartat Sebagai Koformer". *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Indonesia. 2012. 5-6.
- Setyawan, D., Sari, R., Yusuf, H., Primaharinastiti, R. 2014. "Preparation Characterization Of Artesunate - Nicotinamide Cocystal By Solvent Evaporation And Slurry Method". *Asian Journal of Pharmaceutical And Clinical Research*. 7(1):62-65.
- Sevukarajan, M., B. Thanuja, R. Sodanapalli, R. Nair. 2011. "Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: (Aceclofenac: Nicotinamide)". *JPharm Sci & Res*. (3 (6): 1288- 1293)
- Siregar, Charles. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. P. 60.
- Shan, N., & Zaworotko, M.J. 2008. "The Role of Cocystals in Pharmaceutical Science". *Drug Discovery Today Review*.13(9-10): 441.
- Sharma, S.N., Jha, Z., & Sinha, R.K. 2009. "Assessment of intra-specific Variability At morphological, molecular and biochemical level of *Andrographidis paniculata* (Kalmegh)". *Current Sci*. 96(3): 402-408.
- Stahly, G.P. 2007. "Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocystals. Crystal Growth & Design". 7(6):1007-26.
- Stoelting R. Opioid agonist and antagonist. In: Stoelting RK, Hiller SC, editors. 2006. "Pharmacology & Physiology In Anesthetic Practice". 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006,p.87-122.
- Thakuria Ranjit, DelorDelori,William Jonesa, MayaP.Lipertb, Lilly Royb, Nair Rodríguez-Horned. 2013. "Pharmaceutical Cocystals And Poorly Soluble Drugs". *International Journal of Pharmaceutics* :453 (2013) 101–125.
- United States Environmental. 2005. "Nicotinamide". *Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substance*.
- Vishweshar, P., McMahon, J.A., Bis, J.A., & Zaworotko, M.J. 2006. "Pharmaceutical CoCrystals". *Journal Pharmaceutics Science*. 95(3): 501.

- VR Vemula, V Lagishetty, and S Lingala, 2010. "Solubility Enhancement Techniques". *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 5(1): 41.
- Wagh, M.P., & Patel, J.S. 2010. "Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions". *International Journal of Pharmaceutical Science*. 2(1) :12.
- Wang, L., Tan, B., Zhang, H., Deng, Z. 2013. "Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal". *JSTFI Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*. Vol. IX, No. 1, April 2020 ISSN: 2303-2138 40 with Nicotinamide or Isonicotinamide. *Org Process Res Dev*.17(11): 1413–8.
- Weyna, D.R., T Shattock, P. Vishweshwar dan M. J. Zaworotko. 2009. "Synthesis And Structural Characterization Of Cocrystals And Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution". *Crystal Growth And Design*. (9 (2): 1106–1123).
- X. Yue, Y. Qiao, N. Qiao, S. Guo, J. Xing, L. Deng, J. Xu, A. 2009. Dong. "Amphiphilic Methoxy Poly(Ethylene Glycol)-b-Poly(ϵ Caprolactone)-b-poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) cationic Copolymer Nanoparticles As A Vector For Gene And Drug Delivery". *Biomacromolecules*, 11, pp. 2306–2312
- Yadav, A.V., Shete, A.S., Dabke, A.P., Kulkarni, P.V., Sakhare, S.S. 2009. "Cocrystals: Anovel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients". *Indian J Pharm Sci*. 71(4): 359-370.
- Yuliandra, Y., Zaini, E., Syofyan, S., Pratiwi, W., Putri, L.N., Pratiwi, Y.S., Arin, H. 2018. "Cocrystal of Ibuprofen–Nicotinamide: Solid-State Characterization and In Vivo Analgesic Activity Evaluation". *Sci Pharm*. 86(2): 23.
- Zaini, E. 2013. "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Kokristal Dengan Nikotinamid". *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol 5 (4) : 205-212.
- Zhou, W., Robert P. Apkarian, Zhong Lin Wang, dan David Joy. 2009. "Fundamentals of Scanning Electron Microscopy". Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.