

**STUDI LITERATUR
PENGARUH KOFORMER NIKOTINAMID
DAN METODE PEMBENTUKAN KOKRISTAL
TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF TIDAK LARUT AIR**

SKRIPSI

**DEWI YUSTIKA SARI
A161095**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**STUDI LITERATUR
PENGARUH KOFORMER NIKOTINAMID
DAN METODE PEMBENTUKAN KOKRISTAL
TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF TIDAK LARUT AIR**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**DEWI YUSTIKA SARI
A161095**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**STUDI LITERATUR
PENGARUH KOFORMER NIKOTINAMID
DAN METODE PEMBENTUKAN KOKRISTAL
TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF TIDAK LARUT AIR**

**DEWI YUSTIKA SARI
A161095**

September 2020

Disetujui oleh :

Pembimbing

Pembimbing

apt. Deby Tristiyanti, M.Farm.

apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.

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

Skripsi ini dipersembahkan kepada kedua orang tuaku Bapak Agus Setiawan dan Ibu Yusi Emi Gustina, serta adik-adikku Ryias Ikhlasanudin dan Abizar Pahlevi. Sahabat-sahabat terdekat terutama Indriani, Satria, Tasha, Nindya, Alifha, dan Putri yang selalu memberikan dukungan dan melewati suka duka selama ini.

ABSTRAK

Kokristalisasi merupakan salah satu teknik untuk meningkatkan kelarutan zat aktif farmasi yang 70% kelarutannya tidak larut dalam air. Kokristal terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan yang disebut dengan koformer yang dihubungkan oleh interaksi non kovalen. Dalam studi ini akan dikemukakan *review* artikel terkait efek pembentukan kokristal dari zat aktif yang memiliki keterbatasan dalam kelarutan dengan menggunakan koformer nikotinamid. Nikotinamid berperan sebagai koformer larut air yang paling stabil. Zat aktif yang berhasil dibuat kokristal menggunakan metode *solvent evaporation* yaitu katekin, artesunat, ketoprofen, diflunisal, ibuprofen, simvastatin, dan prulifloxacin, menggunakan metode *slurry* diantaranya karbamazepin dan didanosin, sedangkan dengan metode *liquid assisted grinding* yaitu zaltoprofen dan furosemid. Peningkatan kelarutan zat aktif yang menggunakan *solvent evaporation* hingga 6 kali, menggunakan metode *slurry* hingga 1,86 kali, dan menggunakan metode *liquid assisted grinding* hingga 166.666,67 kali. Peningkatan kelarutan ini disebabkan adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara zat aktif dan koformer, serta karakterisasi yang menunjukkan kokristal berhasil terbentuk, yaitu adanya fase kristal baru. Dalam *review* artikel dapat disimpulkan bahwa zat aktif yang telah dibentuk kokristal menggunakan koformer nikotinamid dengan beberapa metode yang berbeda menunjukkan peningkatan kelarutan hingga 166.666,67 kali.

Kata kunci : Kokristalisasi, Zat aktif tidak larut air, Nikotinamid, Kelarutan

ABSTRACT

Cocrystallization is a technique to increase solubility of active pharmaceutical ingredient, which are 70% insoluble in water. Cocrystal consists of active pharmaceutical ingredient and additives called coformers which are connected by non-covalent interactions. In this study, a review of articles related to the effects of cocrystal formation from active pharmaceutical ingredient that have limited solubility using a nicotinamide coformer would be presented. Nicotinamide acted as the most stable water soluble coformer. The active pharmaceutical ingredient that have been successfully made by cocrystal using the solvent evaporation method was catechins, artesunate, ketoprofen, diflunisal, ibuprofen, simvastatin and prulifloxacin, using the slurry method was carbamazepine and didanosin, while the liquid assisted grinding method was zaltoprofen and furosemide. Increasing the solubility of active pharmaceutical ingredient using solvent evaporation up to 6 folds, using the slurry method until 1,86 folds, and using the liquid assisted grinding method up to 166.666,67 folds. This increase in solubility was due to the presence of hydrogen bonds formed between the active pharmaceutical ingredient and the coformer, as well as the characterization that showed the cocrystal has been successfully formed, namely the presence of a new crystal phase. Based on the review article, it can be concluded that the active pharmaceutical ingredient which has been formed by the cocrystal using a nicotinamide coformer with several different methods showed an increase in solubility up to 166,666.67 folds.

Keywords : *cocrystallization, water insoluble active pharmaceutical ingredient, nicotinamide, solubility*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Studi Literatur Pengaruh Koformer Nikotinamid Dan Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Kelarutan Zat Aktif Tidak Larut Air.”**

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing apt. Deby Tristiyanti, M.Farm. dan apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. atas bimbingan, nasihat, dukungan serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Dewi Astriany, M.Si. selaku Wakil Ketua Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, serta selaku Dosen Wali yang selalu memberikan motivasi,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Seluruh teman angkatan 2016 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Serta seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat

membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, September 2020

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	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Kegunaan Penelitian.....	2
1.5 Luaran Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Kelarutan	4
2.2 Kokristalisasi	5
2.2.1 Teknik <i>Solvent Evaporation</i>	6
2.2.2 Teknik <i>Solid State Grinding</i>	6
2.2.3 Teknik <i>Liquid Assisted Grinding (LAG)</i>	6
2.2.4 <i>Slurry</i>	7
2.2.5 Teknik <i>Melting</i>	7
2.3 Koformer	7
2.4 Nikotinamid.....	9
BAB III TATA KERJA	10
3.1 Metode Penelitian.....	10
3.1.1 Desain Penelitian.....	10
3.1.2 Populasi dan Sampel	10

3.1.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	10
3.1.4 Variabel Penelitian	11
3.1.5 Metode Pengumpulan Data	11
3.1.6 Metode Analisis Data	11
3.2 Publikasi	12
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	13
4.1 Kokristal	13
4.2 Metode Pembentukan Kokristal	13
4.2.1 <i>Solvent Evaporation</i>	13
4.2.2 <i>Slurry</i>	17
4.2.3 <i>Liquid Assisted Grinding (LAG)</i>	18
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	20
5.1 Simpulan.....	20
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	20
DAFTAR PUSTAKA	21
LAMPIRAN.....	25

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Istilah Kelarutan.....	5
4.1	Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Solvent Evaporation</i> dengan Koformer Nikotinamid.....	14
4.2	Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Slurry</i> dengan Koformer Nikotinamid.....	17
4.3	Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Liquid Assisted Grinding</i> (LAG) dengan Koformer Nikotinamid.....	18

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Ikatan Hidrogen dalam Kokristalisasi	8
2.2 Struktur Kimia Nikotinamid	9

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Bukti Submit	25

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F., Azizsideq, F.A., Sutarna, T.H., Ratih, H., Soewandhi, S.N. 2020. "Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Maliat." *Jurnal Farmasi Galenika* 6(1): 114-123.
- Alatas, F., Soewandhi, S.N., Sasongko, L., Ismunandar. 2014. "Kelarutandan Stabilitas Kimia Kompleks Didanosin Dengan Nikotinamid Atau L-Arginin." *Jurnal Sains Materi Indonesia* 15(2): 94-102.
- Albala-Hurtado, S., Veciana-Nogues, M., Vidal-Carou, M., Marine-Font, A. 2000. "Stability Of Vitamins A, E, And B Complex In Infant Milks Claimed To Have Equal Final Composition In Liquid And Powdered From." *Journal of food science* 65: 1052-1055.
- Bakhtiar, A., Gaesari, S.R., Zaini, E. 2015. "Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida." *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan* 2(2): 28-32.
- 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* 59: 617-630.
- Brittain, H. G. 2013. "Pharmaceutical cocrystals: the coming wave of new drug substances." *J Pharm Sci* 102(2): 311-7.
- Chandramouli, Y., Gandhimati, R., Yasmeen, B.R., Mahitha, B., and Imroz, S.M. 2012. "Review On Cocrystal As An Approach With Newer Implications in Pharmaceutical Field." *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA)* 2(2): 91-100.
- Darusman, F., Priani, S.E., Syafnir, L., Fajri, M.A., Nurhadijah, G. 2015. "Pra-Perlakuan Bahan Baku Obat Glimpirid Dengan Teknik Dispersi Padat, Modifikasi Polimorf Dan Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan Dan Laju Disolusi." Fakultas MIPA Universitas Islam : Bandung. Hal 24-35
- Dirjen POM. 2014. Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Docherty, R., Pencheva, K., Abramov, Y.A. 2015. "Low solubility in drug development: deconvoluting the relative importance of solvation and crystal packing." *Royal Pharmaceutical Society, Journal of Pharmacy and Pharmacology* 67(6): 847-856.
- Edward, K.H. and Li, D. 2008. "Solubility" in Drug Like Properties : Concept, Structure, Design, and Methods, from ADME to Toxicity Optimization. *Elsevier*" 56.

- Fajri, M., Darusman, F., dan Putri, A.P. 2015. "Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi." Bandung: Fakultas MIPA Universitas Islam : Bandung. Hal 545-552.
- Jung, M.S., Kim, J.S., Kim, M.S., Alhalaweh, A., Cho, W., Hwang, S.J., and Velaga, S.P. 2010. "Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals." *J Pharm pharmacol*, Vol. 62 (11): 1560-1568.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J.T., Kim, H., Cho, J.M., Yun, G., and Lee J. 2014. "Pharmaceutical Particle Technologies: An Approach to Improve Drug Solubility, Dissolution and Bioavailability." *Asian Journal Pharmaceutical Science* 9(6): 306.
- Kharisma, R.M. and Sopyan, I. 2017. "Dissolution Rate Reprising of Simvastatin as A New Approach in Cocrystallization." *Sholars Research Library* 9(6): 20.
- 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.
- Lu, J., and Rohani, S. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal." *J Pharm Sci* 99(9): 4042-7.
- Masturoh, I., dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Mirza, S., and Miroshnyk, I. 2008. "Co-crystals an emerging approach for enhancing property of pharmaceutical solids." *Dosis* 24(2): 90.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., and Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical Cocrystals: An overview." *International Journal of Pharmaceutics* 419: 1-11.
- Raghuram, M., Alam, M.S., Prasad, M., and Khanduri, C.H. 2014. "Pharmaceutical Cocrystal Of Prulifloxacin With Nicotinamide Original Article." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6(10): 180-184.
- Savjani, K.T., Anuradha, K., Gajjar., and Jignasa, K.S. 2012. "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques." *ISRN Pharmaceutics* : 195727.
- Sekhon, B.S. 2009. "Pharmaceutical co-crystals-a review." *ARS Pharmac* 50: 99-117.
- Setyawan, D., Sari, R., Yusuf, H., and Primaharinastiti, R. 2014. "Preparation and Characterization of Artesunate-Nicotinamide Cocrystal by Solvent

- Evaporation and Slurry Method.” *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 7(1): 62-65.
- Shan, N., and Zaworotko, M.J. 2008. “The Role of Cocrystals in Pharmaceutical Science.” *Drug Discovery Today Review* 13(9-10): 441.
- Shikhar, A., Bommana, M.M., Gupta, S.S., and Squillante, E. 2011. “Formulation Development Of Carbamazepine–Nicotinamide Co-Crystals Complexed With Γ -Cyclodextrin Using Supercritical Fluid Process.” *The Journal of Supercritical Fluids* 55(3): 1070-1078.
- Sopyan, I., Fudholi, A., Muchtaridi, M., and Sari, IP. 2017. “Simvastatin-nicotinamide co-crystal: design, preparation and preliminary characterization.” *Tropical Journal of Pharmaceutical Research February* 16(2): 297-303.
- Stahly, G.P. 2007. “Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals.” *Crystal Growth & Design* 7(6): 1007-26.
- Tomaszewska, I., Karki, S., Shur, J., Price, R., and Fotaki, N. 2013. “Pharmaceutical characterisation and evaluation of cocrystals: importance of in vitro dissolution conditions and type of coformer.” *Int J Pharm* 453(2): 380–8.
- Vishweshar, P., McMahon, J.A., Bis, J.A., and Zaworotko, M.J. 2006. “Pharmaceutical Co-Crystals.” *Journal Pharmaceutics Science* 95(3): 501.
- Yadav, A.V., Shete, A.S., Dabke, A.P., Kulkarni, P.V., and Sakhare, S.S. 2009. “Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients.” *Indian J Pharm Sci* 71(4): 359-370.
- Yellela, S.R.K. 2010. “Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs.” *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 2(2): 28-36.
- Wagh, M.P., and Patel, J.S. 2010. “Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions.” *International Journal Pharmaceutical Science* 2(1) :12-19.
- Wang, L., Tan, B., Zhang, H., Deng, Z. 2013. “Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal with Nicotinamide or Isonicotinamide.” *Org Process Res Dev* 17(11): 1413–8.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., and Siswandono, S. 2018. “Multicomponent Crystallization Of Ketoprofen-Nicotinamide For Improving The Solubility And Dissolution Rate.” *Chemistry Journal Of Moldova. General* 13(2): 74-81.

Yuliandra, Y., Zaini, E., Syofyan, S., Pratiwi, W., Putri, L.N., Pratiwi, Y.S., and Arin, H. 2018. "Cocrystal of Ibuprofen–Nicotinamide: Solid-State Characterization and In Vivo Analgesic Activity Evaluation." *Sci Pharm* 86(2): 23.

Zaini, E., Halim, A., Soewandhidan, S.N., dan Setiawan, D. 2011. "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida." *Jurnal Farmasi Indonesia* 5(4): 205-212.