

**STUDI LITERATUR
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL
MENGUNAKAN KOFORMER ASAM KARBOKSILAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
DAN *SOLVENT DROP GRINDING*
TERHADAP BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF**

SKRIPSI

**INDRIANI YUNiar
A161078**



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

**STUDI LITERATUR
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL
MENGUNAKAN KOFORMER ASAM KARBOKSILAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
DAN *SOLVENT DROP GRINDING*
TERHADAP BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**INDRIANI YUNIAR
A161078**



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

**STUDI LITERATUR
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL
MENGUNAKAN KOFORMER ASAM KARBOKSILAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
DAN *SOLVENT DROP GRINDING*
TERHADAP BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF**

**INDRIANI YUNIAR
A161078**

September 2020

Disetujui oleh :

Pembimbing



apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm

Pembimbing



apt. Seno Aulia Ardiansyah, M.Si

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

Skripsi ini kupersembahkan kepada kedua orang tuaku Bapak Agus Yunarto dan Ibu Sanati yang selalu memberikan do'a dan dukungan, kedua adikku Ratna Agustina dan Risma Putri Gustiani yang selalu memberikan semangat, serta sahabat-sahabatku yang selalu memberikan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.

ABSTRAK

Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi obat. Sekitar 40% atau lebih dari kandidat obat yang tersedia memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga kelarutan dari zat aktif perlu ditingkatkan agar bioavailabilitasnya ikut meningkat, salah satunya dengan cara teknik kokristalisasi. Dalam studi ini akan dikemukakan *review* terkait pengaruh pembentukan kokristal zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* dan *solvent drop grinding* terhadap peningkatan bioavailabilitas. Zat aktif yang berhasil dibuat kokristal dengan peningkatan bioavailabilitas menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* yaitu apixaban, *aceclofenac*, klorbipram, telmisartan, paliperidon, dan metronidazol, sedangkan untuk metode *solvent drop grinding* diantaranya ketokonazol, meloksikam, dipfluzin, asam galat, *gliclazid*, dan itrakonazol. Berdasarkan kajian pustaka, dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* dan *solvent drop grinding* berpotensi meningkatkan bioavailabilitas zat aktif. Peningkatan terjadi karena terbentuk ikatan hidrogen antara zat aktif dengan koformernya serta adanya fase kristal baru yang menandakan kokristal telah terbentuk dan mengindikasikan peningkatan kelarutan sehingga bioavailabilitasnya ikut meningkat.

Kata kunci: bioavailabilitas, kokristal, koformer golongan asam karboksilat, *solvent drop grinding*, *solvent evaporation*.

ABSTRACT

Solubility is an important physicochemical factor affecting the bioavailability and effectiveness of drug therapy. About 40% or more of the available drug candidates have low solubility in water so that the solubility of the active substance needs to be increased so that its bioavailability is also increased, one of which is by means of the cocrystallization technique. In this study, a review will be presented related to the effect of cocrystal formation of active substances that have low water solubility using a carboxylic acid coformer with the solvent evaporation and solvent drop grinding methods on increasing bioavailability. Active substances that have been successfully made cocrystal with increased bioavailability using a carboxylic acid coformer with the solvent evaporation method are apixaban, aceclofenac, chlorbipram, telmisartan, paliperidone, and metronidazole, while the solvent drop grinding method includes ketoconazole, meloxicam, dipfluzine, gallic acid, and itraconazole. Based on literature review, it can be concluded that the formation of cocrystal using a carboxylic acid coformer using the solvent evaporation and solvent drop grinding methods has the potential to increase the bioavailability of active substances. The increase occurs due to the formation of hydrogen bonds between the active substance and the coformer as well as the presence of a new crystal phase which indicates the cocrystal has been formed and indicates an increase in solubility so that its bioavailability also increases.

Keywords: *bioavailability, cocrystal, carboxylic acid group coformers, solvent drop grinding, solvent evaporation.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Studi Literatur Pengaruh Pembentukan Kokristal Menggunakan Koformer Asam Karboksilat Dengan Metode Solvent Evaporation dan Solvent Drop Grinding Terhadap Bioavailabilitas Zat Aktif.”**

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

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm., dan apt. Seno Aulia Ardiansyah, M.Si., 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 Satu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia serta 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, asisten laboratorium, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Serta teman-teman seperjuangan angkatan 2016 yang telah memberikan motivasi, dukungan, inspirasi, dan kenangan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan segala bentuk masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang

akan datang. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

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 Kokristalisasi	4
2.2 Koformer	6
2.3 Asam Karboksilat	6
2.4 Kelarutan	7
2.5 Bioavailabilitas	7
BAB III TATA KERJA	11
3.1 Metode Penelitian	11
3.1.1 Desain Penelitian	11
3.1.2 Populasi dan Sampel	11
3.1.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	11
3.1.4 Variabel Penelitian	12
3.1.5 Metode Pengumpulan Data	12
3.1.6 Metode Analisis Data	13
3.2 Publikasi	13
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	14
4.1 Kokristal	14

4.2	Koformer Golongan Asam Karboksilat	14
4.3	Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Solvent Evaporation</i>	15
4.4	Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Solvent Drop Grinding</i>	19
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	24
5.1	Simpulan	24
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya	24
	DAFTAR PUSTAKA	25
	LAMPIRAN	29

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.3 Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Solvent Evaporation</i>	15
4.4 Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode <i>Solvent Drop Grinding</i>	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.3 Struktur Asam Karboksilat.....	6

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bukti <i>Submit</i>	29
2. Data Hasil Uji Bioavailabilitas Zat Aktif Murni dan Kokristal dari Beberapa Jurnal Penelitian	30
3. Contoh Gambar Pola Difraksi Hasil Karakterisasi <i>Powder X-Ray Diffraction</i> dari Beberapa Jurnal Penelitian	33

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat (SFI-6)*. Bandung: Penerbit ITB. Hal: 47.
- Akhter, Md.H., Mohan, G., Hedaitullah, Md., Iqbal, Md.K. 2014. "Lipid Based Drug Delivery System: Classification, Drug Transport Across Enterocyte, Role of Lipid Chain Length in Suppression of Body Fat Accumulation." *International Journal of Pharmacy* 4(2): 98-108.
- Alatas, F., Azizsidiq, F.A., Sutarna, T.H, Ratih, H., Soewandhi, S.N. 2020. "Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat." *Galenica Journal of Pharmacy* 6(1): 114-123.
- Chadha, R. Bhandari, S., Haneef, J., Khullar, S., and Mandal, S. 2014. "Cocrystals of telmisartan: characterization, structure elucidation, in vivo and toxicity studies." *Article Royal Society of Chemistry*. Chandigarh: Punjab University. P. 8375–8389.
- Chadha, R., Rani, D., and Goyal, P. 2016. "Novel Cocrystals of Gliclazide: Characterization and Evaluation." *Article CrystEngComm*. Chandigarh: Punjab University. P. 1-19.
- Chen, Y., Li, L., Yao, J., Ma, Y., Chen, J.M., and Lu, T.B. 2016. "Improving the Solubility and Bioavailability of Apixaban via Apixaban-Oxalic Acid Cocrystal". *Article Crystal Growth & Design*. Guangzhou: Sun Yat-Sen University. P. 2923-2930.
- Cheney, M. L., Weyna, D. R., Shan, N., Hanna, M., Wojtas, L., and Zaworotko, M. J. 2011. "Cofomer Selection in Pharmaceutical Cocrystal Development: a Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocrystal That Exhibits Enhanced Solubility and Pharmacokinetics." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100(6): 2172.
- De Smet, L., Saerens, L., De Beer, T., Carleer, R., Adriaensens., Bocxlaer, J.V., Vervaet, C., and Remon, J.P. 2013. "Formulation of itraconazole nanococrystals and evaluation of their bioavailability in dogs." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. P. 1-7.
- Erlianti, R., Darusman, F., Effendi, D.H. 2015. "Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kalarutan dan Laju Disolusi." *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*. Bandung. Hal. 671-679.

- Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M.C., Furtos, A., Leroux, J.C. 2010. "Polymeric Micelles for Oral Drug Delivery." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76(2): 147-58.
- Haneef, J., Arora, P., and Chadha, R. 2019. "Implication of Coformer Structural Diversity on Cocrystallization Outcomes of Telmisartan with Improved Biopharmaceutical Performance." *American Association of Pharmaceutical Scientists* 21(10): 1-11.
- Hasanah, A.N., Rusdiana, T. 2018. "Metode Penambahan Surfaktan Sebagai Substrat PG-P Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik : Article Review." *Farmaka* 16(2): 42-50.
- Hetal, Thakkar., Patel Bindesh., Thakkar Sneha. 2010. "A Review On Techniques For Oral Bioavailability Enchanment Of Drugs." *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 4(3): 203-223.
- Husni, A.I.D.P. 2017. "Artikel Tinjauan: Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat." *Farmaka* 15(4): 49-57.
- Kotak, U., Prajapati, V., Solanki, H., Jani, G., Jha, P. 2015. "Co-Crystallization Technique Its Rationable and Recent Progress." *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4(04): 1484-1508.
- Kothur, R.R, Swetha, A.S, Bondili, N.P. 2012. "An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-Crystal and Applications: A Review." *International Journal of Pharmaceutical Research and Development* 4(08): 84-92.
- Lin, Y., Yang, H., Yang, C., Wang, J. 2013. "Preparation, Characterization, and Evaluation of Dipfluzine–Benzoic Acid Co-crystals with Improved Physicochemical Properties." *Pharmaceutical Research*. P. 1-13.
- Lu, J., Rohani, S. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99(9): 4042-4047.
- Martin, F., Pop, M., Kacso, I., Grosu, I.G., Miciaus, M., Vodnar, D., Lung, I., Filip, G.A., Olteanu, E.D., Moldovan, R., Nagy, A., Filip, X., and Baldea, I. 2020. "Ketoconazole - p-aminobenzoic acid cocrystal: revival of an old drug by crystal engineering." *Article Molecular Pharmaceutics*. Romania: University Of Gothenburg. P. 1-47.
- Masturoh, I., dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Menti Kesehatan Republik Indonesia.

- Perlovich, G.L., and Manin, A.N. 2014. "Design of Pharmaceutical Cocrystal for Drug Solubility Improvement." *Russian Journal of General Chemistry* 84(2): 407-414.
- Permatasari, D., Ramadhani, S., Sopyan, I., Muchtaridi. 2016. "Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal." *Farmaka* 14(4): 98-115.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: An Overview." *International Journal of Pharmaceutics* 419(1-2): 1-11.
- Rachmawati, Ema., dan Diana Holidah. 2011. "Uji Bioavailabilitas dan Bioekivalensi Obat: Urgensi dan Pedoman Pelaksanaannya." *Saintifika* 13(1): 91-97.
- Rizkianna. 2012. "Pengaruh Metode Pembuatan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer." *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi. Depok: Universitas Indonesia. Hal. 5-6.
- Sarah, Rikha. 2009. "Pemeriksaan Ketersediaan Hayati dari Tablet Ibuprofen Pada Hewan Kelinci." *Skripsi*. Fakultas farmasi. Medan: Universitas Sumatera Utara. Hal. 17-19.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., dan Yu, A.B.C. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, edisi 5. (diterjemahkan oleh Fasich dan Suprapti, B). Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga. Hal. 384-386, 453-460, 460-465.
- Siswanto, Agus., Achmad Fudholi., Akhmad Kharis Nugroho., dan Sudibyo Martono. 2017. "Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin." *Jurnal Kefarmasian Indonesia* 7(2): 112-119.
- Sitorus, M. 2010. *Kimia Organik Umum*. Yogyakarta: Penerbit Graha Ilmu. Hal 65-70.
- Sopyan, I., Nurhayati, D., Budiman, A., Kurniawanyah, I.S. 2019. "Peningkatan Laju Pelarutan dan Simvastatin melalui Penedekatan Nonkovalen Derivatif Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding*." *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*. Sumedang. Hal. 25-33.
- Sugiyono. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabet CV. Hal. 58.
- Thimmasetty, J., Ghosh, T., Nayak, N.S., Raheem, A. 2020. "Oral Bioavailability enhancement of Paliperidone by the use of Cocrystalization and Precipitation Inhibition." *Journal of Pharmaceutical Innovation*. P. 1-10.

- Tomaszewska, I., Karki, S., Shur, J., Price, R., Fotaki, N. 2013. "Pharmaceutical Characterization and Evaluation Of Cocrystals: Importance Of In Vitro Dissolution Conditions and Type Of Coformer." *International Journal of Pharmaceutical* 453(2): 380-88.
- Triani, F. 2012. "Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat Sebagai Koformer." Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Ekstensi Farmasi. Depok: Universitas Indonesia. Hal. 4-5.
- Vemula, V.R., Venkateshwarlu, L., and Srikanth, L. 2010. "Solubility Enhancement Techniques." *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research* 5(1): 41-51.
- Verma, S., Arum, N., S.P.B. 2019. "Improvement of solubility and bioavailability of aceclofenac using cocrystallization". *Drug Intervention Today*. Tampa: Thar Pharmaceuticals Inc. P. 59-63.
- Weyna, D.R., Cheney, M.L., Hana, M., Zaworotko, M.J., Sava, V., Song, S., Ramos, J.R.S. 2012. "Improving Solubility and Pharmacokinetics of Meloxicam via Multiple - Component Crystal Formation." *Molecular Pharmaceutics* (9): 2094-2102.
- Xu, W., Ling, P., Zhang, T. 2013. "Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs." *Journal of Drug Delivery*. P. 1-15.
- Xue, N., Jia, Y., Li, C., He, B., Yang, C., and Wang, J. 2020. "Characterizations and Assays of α -Glucosidase Inhibition Activity on Gallic Acid Cocrystals: Can the Cocrystals be Defined as a New Chemical Entity During Binding with the α -Glucosidase?". *Article Molecules MDPI*. Shijiazhuang: Hebei Medical University. P. 1-13.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S.N., Setyawan, D. 2011. "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Kokristal Dengan Nikotinamid." *Jurnal Farmasi Indonesia* 5(4): 205-212.
- Zheng, K., Li, A., Wu, W., Qian, S., and Liu, B. 2019. "Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation of metronidazole-gallic acid cocrystal: A combined experimental and theoretical investigation." *Journal of Molecular Structure*. 1197: 727-735.
- Zhou, J., Li, L., Zhang, H., Xu, J., Huang, D., Gong, N., Han, W., Yang, W., and Zhou, Z. 2019. "Crystal Structures, Dissolution and Pharmacokinetic Study on a Novel Phosphodiesterase-4 Inhibitor Chlorbipram Cocrystals." *International Journal of Pharmaceutics*. P. 1-39.