

**STUDI KEPUSTAKAAN :  
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN  
METODE *SOLVENT EVAPORATION* DAN *LIQUID ASSISTED  
GRINDING* TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF  
ANTIINFLAMASI**

**NASKAH TUGAS AKHIR**

**SELMI ROSE ELINA  
A161046**



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

**STUDI KEPUSTAKAAN :  
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN  
METODE *SOLVENT EVAPORATION* DAN *LIQUID ASSISTED  
GRINDING* TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF  
ANTIINFLAMASI**

**NASKAH TUGAS AKHIR**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**SELMI ROSE ELINA  
A161046**



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

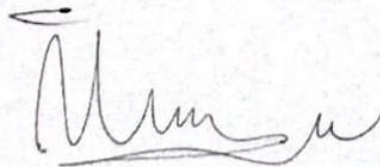
**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN METODE  
*SOLVENT EVAPORATION* DAN *LIQUID ASSISTED GRINDING*  
TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF ANTIINFLAMASI**

**SELMI ROSE ELINA  
A161046**

Oktober, 2020

Disetujui oleh:

Pembimbing



apt. Drs. Sohadi Warya, M.Si

Pembimbing



apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm

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

*Skripsi ini aku persembahkan untuk ibuku  
sebagai bentuk pencapaian dan  
tanggungjawabku dalam menempuh  
pendidikan dan menjadi kebanggaanmu.*

## ABSTRAK

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia zat aktif farmasi yang berperan penting terhadap proses biofarmasi obat. Kelarutan yang buruk akan menyebabkan obat sulit untuk dapat terabsorpsi dan sulit memberikan efek terapeutik. Kecepatan absorpsi obat dan ketersediaannya dalam darah bergantung pada kelarutannya dalam cairan gastrointestinal. Contoh obat antiinflamasi dengan kelarutan yang rendah diantaranya adalah meloksikam, natrium diklofenak, aspirin, dan apigenin. Untuk mengatasi masalah kelarutan yang rendah pada obat antiinflamasi maka perlu dilakukan modifikasi zat aktif untuk dapat meningkatkan kelarutan, salah satunya dengan metode kokristalisasi. Kokristal merupakan gabungan antara dua molekul kristal yang terdiri dari zat aktif farmasi dan koformer melalui ikatan hidrogen. Teknik yang digunakan dalam pembentukan kokristal yaitu *Solvent Evaporation* dan *Liquid Assisted Grinding* diketahui dapat meningkatkan kelarutan zat aktif dibandingkan dengan bentuk murninya. Metode pembentukan kokristal menggunakan metode LAG meningkatkan kelarutan dari 1,4 kali sampai dengan 44 kali dan metode SE meningkatkan kelarutan sebesar 1,1 kali sampai dengan 2,5 kali.

**Kata Kunci :** Kokristal, kelarutan, *liquid assisted grinding*, *solvent evaporation*.

## **ABSTRACT**

*Solubility is one of the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients that plays an important role in the biopharmaceutical process. Poor solubility will make it difficult for the drug to be absorbed and difficult to provide a therapeutic effect. The rate at which the drug is absorbed and its availability in the blood depends on its solubility in the gastrointestinal fluid. Examples of anti-inflammatory drugs with low solubility include meloxicam, diclofenac sodium, aspirin, and apigenin. To overcome the problem of low solubility in anti-inflammatory drugs, it is necessary to modify the active ingredients to increase solubility, one of which is the co-crystallization method. A cocrystal is a combination of two crystal molecules consisting of a pharmaceutical active ingredients and a coformer through hydrogen bonds. Techniques that are often used in the formation of cocrystal namely Solvent Evaporation and Liquid Assisted Grinding are known to increase the solubility of the active substance compared to the pure form. The cocrystallization using the LAG method increases the solubility from 1.4 times to 44 times and the SE method increases the solubility by 1.1 to 2.5 times.*

**Keywords :** *Co-crystal, solubility, solvent evaporation, liquid assisted grinding.*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Segala puji bagi Allah SWT yang maha esa telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel *review* dan penulisan naskah tugas akhir dengan judul **“Pengaruh Pembentukan Kokristal dengan Metode *Solvent Evaporation* dan *Liquid Assisted Grinding* Terhadap Kelarutan Zat Aktif Antiinflamasi”**.

Artikel *review* dan penulisan naskah tugas akhir ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing Drs. apt. Sohadi Warya, M.Si. dan apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm. yang telah memberikan arahan dan dukungan dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Selain itu penulis mengucapkan terimakasih 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,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia serta dosen wali yang selalu memberikan motivasi,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi, asisten laboratorium serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia
5. Serta teman-teman angkatan 2016 yang telah menjadi bagian dari keseharian dan memberikan banyak kenangan dan pengalaman.

Penulis berharap tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pihak yang berkepentingan.

Bandung, Oktober 2020

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Naskah Tugas Akhir .....	2
1.3 Luaran Naskah Tugas Akhir .....	2
<b>BAB II METODOLOGI</b> .....	<b>3</b>
3.1 Metode Penelitian .....	3
3.1.1 Desain Penelitian.....	3
3.1.2 Populasi dan Sampel .....	3
3.1.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	3
3.1.4 Variable Penelitian .....	4
3.1.5 Metode Pengumpulan Data .....	4
3.2 Publikasi.....	4
<b>BAB III KAJIAN PUSTAKA YANG TELAH DITERBITKAN.....</b>	<b>5</b>
2.1 Kelarutan .....	5
2.2 Kokristal .....	6
2.3 Koformer .....	7
2.4 Teknik Pembentukan Kokristal .....	8
2.4.1 <i>Liquid Assisted Grinding</i> .....	8
2.4.2 <i>Solvent Evaporation</i> .....	9
2.5 Antiinflamasi .....	9
<b>BAB IV PROSPEK DAN REKOMENDASI</b> .....	<b>10</b>
4.1 Pengaruh <i>Solvent Evaporation</i> (SE) pada Pembentukan Kokristal terhadap Kelarutan Zat Aktif .....	10

4.2 Pengaruh <i>Liquid Assisted Grinding</i> (LAG) pada Pembentukan Kokristal terhadap Kelarutan Zat Aktif .....	12
<b>BAB V SIMPULAN .....</b>	<b>16</b>
5.1 Simpulan .....	16
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>17</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>20</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Istilah Kelarutan.....	5
4.1 Pengaruh Teknik <i>Solvent Evaporation</i> (SE) pada Kokristal terhadap Kelarutan Zat Aktif.....	10
4.2 Pengaruh Teknik <i>Liquid Assisted Grinding</i> (LAG) pada Pembentukan Kokristal terhadap Kelarutan Zat Aktif.....	13
4.3 Hasil Karakterisasi <i>Differential Scanning Calorimetry</i> pada Kokristal....	15

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Sistem Multikomponen pada Kokristal.....	6
2.2 Struktur Molekular Kokristal Meloksikam-Aspirin.....	7

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Bukti <i>Submit Artikel Review</i> .....	21

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Hal. 10-12; 64.
- Babu, N.J., and Nangia, A. 2011. "Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystal." *American Chemical Society* 11: 2662-2679.
- Bavishi, D.D., and Borkhataria, C.H. 2016. "Spring and Parachute: How Cocrystals Enhance Solubility." *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials* 62: 1-8.
- Bhalla, Y., Chadha, K., Chadha, R., and Karan, M. 2019. "Daidzein Cocrystals: An Opportunity To Improve Its Biopharmaceutical Parameters." *Heliyon* 5: 2405-8440.
- 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." *J Pharm Sci* 100(6): 2172-81.
- Douroumis, D., Ross, S.A., and Nokhodchi, 2017. "An Advanced Methodologies For Cocrystal Synthesis." *Advanced Drug Delivery Reviews* 117: 178-195.
- Food and Drug Administration. 2017. *Guidance For Industry : Waiver Of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies For Immediate-Release Solid Oral Dossage Forms Based On a Biopharmaceutis Classification System*. Rockvile: US Departement Of Health and Human Services. P. 2-3.
- Huang, S., Xue, Q., Xu, J., Ruan, S., and Cai, T. 2019. "Simultaneously Improving the Physicochemical Properties, Dissolution Performance, and Bioavailability of Apigenin and Daidzein by Co-Crystallization With Theophylline." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108: 2982-2993.
- Huang, Y., Zhang, B., Gao Y., Zhang J., and Shi, L. 2014. "Baicalein–Nicotinamide Cocrystal with Enhanced Solubility, Dissolution, and Oral Bioavailability." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103: 2330-2337.
- Ikawati, Z. 2018. *Farmakologi Molekuler*. Yogyakarta: Gadjah Mada University. Hal. 146-147.
- Júnior, J.V.C., Santos, J.A.Bd., and Lins, T.B. 2020. "A New Ferulic Acid–Nicotinamide Cocrystal With Improved Solubility and Dissolution Performance." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 109(3): 1330-1337.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*, Edisi V. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Hal. 32.
- Kumar, S., and Nanda, A. 2017. "Pharmaceutical Cocrystals: An Overview." *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 79: 858-871.

- Ma, X., Zhuang, C., Wang, B., Huang, Y., Chen, Q., Lin, N. 2019. "Cocrystal of Apigenin with Higher Solubility, Enhanced Oral Bioavailability, and Anti-inflammatory Effect." *American Chemical Society* 19: 5531-5537.
- Mehta, B.K., Singh, S.S., Chaturvedi, S., Wahajuddin, M., Thakur, T.S. 2018. "Rational Cofomer Selection and the Development of New Crystalline Multicomponent Forms of Resveratrol with Enhanced Water Solubility." *Cryst. Growth Des* 18: 1581-1592.
- Mittapalli, S., Mannava, M.K.C., Sahoo, R., and Nangia, A. 2019. "Cocrystals, Salts, and Supramolecular Gels of Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug Niflumic Acid." *Cryst Growth Des* 19: 219-230.
- Mustapa, D. R. 2012. "Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamot dengan Asam Tartrat". *Skripsi. Program Studi Ekstensi Farmasi. Depok: Universitas Indonesia.*
- Nugrahani, I., Utami, D., Ibrahim, S., Nugraha, Y.P., and Uekusa, H. 2018. Zwitterionic Cocrystal Of Diclofenac And l-Proline: Structure Determination, Solubility, Kinetics Of Cocrystallization, And Stability Study." *Eur.J. Pharm. Sci* 117: 168–176.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., and Davies, A., Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: An overview." *International Journal of Pharmaceutics* 419 (1-2): 1–11.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., and Savjani, J.K. 2012. "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques." *ISRN Pharmaceutics* 2012(195727): 1-10.
- Shan, N., Toda, F., and Jones, W. 2002. "Mechanochemistry And Co-Crystal Formation: Effect Of Solvent On Reaction Kinetics." *The Royal Society of Chemistry* 2372-2373.
- Shargel, L., Pong, S.W., dan Andrew, B.C. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kelima. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sowa, M., Ślepokura, K., and Matczak-Jon, E. 2014. "Improving Solubility of fisetin by cocrystallization." *The Royal Society of Chemistry* 16: 10592-10601.
- Sun, C.C. Cocrystallization For Successful Drug Delivery. 2013. *Expert Opinion on Drug Delivery* 10(2): 201-213.
- Tomar, S., Chakraborti, S., Jindal, A., Grewal, M.K., and Chadha, R. 2020. "Cocrystals Of Diacerein: Towards The Development Of Improved Biopharmaceutical Parameters." *International Journal of Pharmaceutics* 574: 1-32.
- Vaghela, P.J.P., and Tank, H.M. 2014. "Cocrystals: a Novel Approach To Improve The Physicochemical And Mechanical Properties." *Indo Am. J. Pharm. Res* 4 (10): 5056.

- Yadav, S., Gupta, P.C., Sharma, N., and Kumar, J. 2015. "Co-Crystals: An Alternative Approach To Modify Physicochemical Properties Of Drugs." *Int J Pharm* 5(2): 427-436.
- Zaini, E., Auzal, H., Sundani, N.S., dan Dwi, S. 2011. "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristal dengan Nikotinamida." *Jurnal Farmasi Indonesia* 5 (4): 205.
- Zhang, Z., Li, D., Luo, C., Huang, C., Qiu, R., and Deng, Z. 2019. "Cocrystals of Natural Products: Improving the Dissolution Performance of Flavonoids Using Betaine." *American Chemical Society* 19(7): 3851-3859.