

**STUDI LITERATUR  
PENINGKATAN BIOAVAILABILITAS  
OBAT SUKAR LARUT AIR HASIL KOKRISTALISASI  
METODE *SOLVENT DROP GRINDING* DAN *SLURRY***

**SKRIPSI**

**SYISTANTI LEILYTA  
A161062**



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

**STUDI LITERATUR  
PENINGKATAN BIOAVAILABILITAS  
OBAT SUKAR LARUT AIR HASIL KOKRISTALISASI  
METODE *SOLVENT DROP GRINDING* DAN *SLURRY***

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**SYISTANTI LEILYTA  
A161062**



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

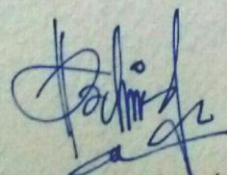
**STUDI LITERATUR  
PENINGKATAN BIOAVAILABILITAS  
OBAT SUKAR LARUT AIR HASIL KOKRISTALISASI  
METODE SOLVENT DROP GRINDING DAN SLURRY**

**SYISTANTI LEILYTA  
A161062**

September 2020

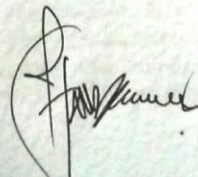
Disetujui oleh:

Pembimbing



apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.

Pembimbing



apt. Novi Irwan Fauzi, 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 Teguh Sutrisno dan ibu Ida serta adikku Muhammad Faizal yang tak hentihentinya selalu mendoakanku, dan rekan-rekanku yang selalu memberikan dukungan dalam pengerjaan skripsi ini...*

## ABSTRAK

Bioavailabilitas merupakan salah satu parameter yang menunjukkan banyaknya dosis obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Bioavailabilitas sangat bergantung pada tingkat kelarutan dan disolusi obat. Obat dengan kelarutan yang buruk akan menyebabkan bioavailabilitas rendah dan efek farmakologi yang diharapkan tidak maksimal. Untuk menghasilkan bioavailabilitas yang baik, maka perlu dilakukan peningkatan kelarutan, disolusi serta akan mendorong terjadinya peningkatan bioavailabilitas sehingga efek farmakologi yang diharapkan maksimal. Salah satu teknik yang dilakukan yaitu teknik kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal. Tujuan dari studi literatur ini adalah membahas mengenai pengaruh pembentukan kokristal dengan metode *solvent drop grinding* dan *slurry* menggunakan koformer golongan asam karboksilat, golongan gula, golongan asam amino dan golongan lain untuk meningkatkan kelarutan, sehingga dapat menghasilkan bioavailabilitas yang baik. Peningkatan bioavailabilitas pada obat yang memiliki kelarutan rendah terjadi setelah dibentuk kokristal menggunakan metode *solvent drop grinding* dengan zat aktif diacerein dan koformer nikotinamid AUC 3,4 kali, dan  $C_{maks}$  3,3 kali, serta metode *slurry* dengan zat aktif AMG 517 dan koformer asam L-malat AUC 7,3 kali dan  $C_{maks}$  7,2 kali. Berdasarkan studi literatur ini dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal dengan metode *solvent drop grinding* dan *slurry* dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi yang mendorong peningkatan bioavailabilitas.

**Kata Kunci:** Bioavailabilitas, disolusi, kokristal, dan kelarutan

## ABSTRACT

*Bioavailability is one parameter that indicates the number of doses of the drug that reach the systemic circulation. Bioavailability is highly dependent on the solubility and dissolution rates of the drug. Drugs with poor solubility will lead to poor bioavailability and less expected pharmacological effects. To produce a good bioavailability, it is necessary to increase the solubility and dissolution which encourage enhancement of bioavailability so that the expected pharmacological effect is maximized. One of the techniques used is the cocrystallization technique to produce cocrystal. The purpose of this literature study was to discuss the effect of producing cocrystal with a slurry and solvent drop grinding method using cofomers carboxylic acid groups, sugar groups, amino acid groups, and other groups to increase solubility which produce good bioavailability. The increase in bioavailability of drugs with low solubility occurred after cocrystals were formed using the solvent drop grinding method with the active pharmaceutical ingredient diacrein and nicotinamide cofomer AUC 3,4 fold, and  $C_{max}$  3,3 fold, as well as the slurry method with active pharmaceutical ingredient AMG 517 and acid L-malat cofomer AUC 7,3 fold and  $C_{max}$  7,2 fold. Based on this literature, it can be concluded that the yield of cocrystal ordering by the solvent and slurry grinding method increased solubility and dissolution which promotes enhancement of bioavailability.*

**Keywords:** *Bioavailability, cocrystal, dissolution, and solubility*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas segala rahmat dan karunia-Nya penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**Studi Literatur Peningkatan Bioavailabilitas Obat Sukar Larut Air Hasil Kokristalisasi Metode Solvent Drop Grinding dan Slurry**” telah dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing, apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. dan apt. Novi Irwan Fauzi, M.Si. atas bimbingan, nasihat, dan dukungan yang telah 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,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. Nur Asni Setiani, M.Si. selaku Dosen Wali yang yang selalu memberikan motivasi,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Serta rekan-rekan angkatan 2016 yang telah memberikan inspirasi dan dukungan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

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

<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 LAMPIRAN</b> .....	<b>xi</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 Luaran .....	2
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>3</b>
2.1 Kokristal.....	3
2.2 Koformer.....	3
2.3 Kelarutan.....	4
2.4 Disolusi .....	5
2.5 Metode Pembentukan Kokristal.....	5
2.5.1 Metode <i>Solvent Drop Grinding</i> .....	5
2.5.2 Metode <i>Slurry</i> .....	6
2.6 Bioavailabilitas .....	6
<b>BAB III TATA KERJA</b> .....	<b>8</b>
3.1 Metode Penelitian .....	8
3.1.1 Desain Penelitian.....	8
3.1.2 Populasi dan Sampel .....	8
3.1.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	8

3.1.4	Variabel Penelitian .....	9
3.1.5	Metode Pengumpulan Data .....	9
3.1.6	Metode Analisis Data .....	9
3.2	Publikasi .....	10
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>11</b>
4.1	Kokristal .....	11
4.2	Koformer .....	12
4.3	Peningkatan Bioavailabilitas Kokristal dengan menggunakan metode <i>Solvent Drop Grinding</i> .....	13
4.4	Peningkatan Bioavailabilitas Kokristal dengan menggunakan metode <i>Slurry</i> .....	18
<b>BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....</b>		<b>21</b>
5.1	Simpulan .....	21
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya .....	21
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>22</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>27</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Daftar Istilah Kelarutan.....	4
4.1 Peningkatan Bioavailabilitas menggunakan metode <i>Solvent Drop</i> <i>Grinding</i> .....	13
4.2 Peningkatan Bioavailabilitas menggunakan metode <i>Slurry</i> .....	18

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bukti Submit Jurnal HSPJ.....	27

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, N., Latif, S., Afzal, H., Arshad, M. S., Hussain, A., Sadeeqa, S., & Bukhari, N. I. 2018. "Simultaneously Improving Mechanical, Formulation, and In Vivo Performance of Naproxen by Co-Crystallization." *AAPS PharmSciTech* 19 (7) : 1-9
- Abdou, E. 2018. "Sweet Co-Crystals for Pediatric Drugs Formulation." *ACTA Scientific Pharmaceutical Sciences* 2(3): 01
- Aiache, J. M., dan Devissaquet, J. 1993. *Biofarmasetika*. Penerjemah: Widji Soeratri. Edisi kedua. Jakarta: Universitas Airlangga Press.
- Bavishi, D.D., and Borkhataria, C.H. 2016. "Spring and Paracete: How Cocystals Enhance Solubility." *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials Review*, 62 (3): 1-8.
- Bhalla, Y., Chadha, K., Chadha, R., & Karan, M. 2019. "Daidzein cocrystals: An opportunity to improve its biopharmaceutical parameters." *Heliyon*, 5(11): 1-17.
- Budiman, A., Megantara, S., & Apriliani, A. 2019. "Solid dosage form development of glibenclamide-aspartame cocrystal using the solvent evaporation method to increase the solubility of glibenclamide." *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(3): 150–154.
- Cadha, R., Rani, D., Goyal, P. 2016. "Novel Cocrystal Of Gliclazide: Characterization and Evaluation." *Royal Society of Chemistry*: 1–19.
- Chadha, R., Bhalla, Y., Chadha, K., & Karan, M. 2016. "Chrysin cocrystals: Characterization and evaluation." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 134: 1–31.
- Cadha, R., Bhandari, S., Haneef, J., Khullar, S., Mandal, S. 2014. "Cocrystal Of Telmisartan: Characterization, Structure Elucidation, *In-Vivo*, and Toxicity Studies. *Royal Society Of Chemistry*: 1-38.
- Cui, W., He, Z., Zhang, Y., Fan, Q., & Feng, N. 2019. "Naringenin Cocystals Prepared by Solution Crystallization Method for Improving Bioavailability and Anti-hyperlipidemia Effects". *AAPS PharmSciTech*, 20(115): 4-12.

- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*, edisi V. Jakarta: Indonesia. Hal. 157.
- Douroumis, D., Ross, S. A., & Nokhodchi, A. 2017. "Advanced methodologies for cocrystal synthesis." *Advanced Drug Delivery Reviews* 117: 178–195.
- Erlianti, R., Darusman, F., & Herawati, D. 2015. "Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi." *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba 2015*. ISSN 2460-6472. 3: 671–680.
- Ferretti, V., Dalpiaz, A., Bertolasi, V., Ferraro, L., Beggiato, S., Spizzo, F., Spisni, E., & Pavan, B. 2015. "Indomethacin co-crystals and their parent mixtures: Does the intestinal barrier recognize them differently?". *Molecular Pharmaceutics* 12(5): 1-43.
- Gołdyn, M., Larowska, D., Nowak, W., & Bartoszak-Adamska, E. 2019. "Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as cofomers." *CrystEngComm* 21(48): 7373–7388.
- Hairunnisa, Sopyan, I., & Gozali, D. 2019. "COCRYSTAL: Nicotinamide as the Cofomerr." *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari* 113–122.
- Hisada, N., Takano, R., Takata, N., Shiraki, K., Ueto, T., Tanida, S., Kataoka, M., & Yamashita, S. 2016. "Characterizing the dissolution profiles of supersaturable salts, cocrystals, and solvates to enhance in vivo oral absorption." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 103: 1-22.
- Karagianni, A., Malamataris, M., & Kachrimanis, K. 2018. "Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs." *Pharmaceutics* 10(1): 1–30.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J.T., Kim, H., Cho, J.M., Yun, G., dan Lee, J. 2014. "Pharmaceutical Particle Technologies: An Approach To Improve Drug Solubility, Dissolution, and Bioavailability." *Asian Journal of Pharmaceutical Science* 30: 1-13.
- Kotak, Ushma., Prajapati V., Solanki, H., Jani, G., Jha, P. 2015. "Co-Crystallization Technique Its Rationale and Recent Progress." *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS)* 4(4).
- Latif, S., Abbas, N., Hussain, A., Arshad, M. S., Bukhari, N. I., Afzal, H., Riffat, S., & Ahmad, Z. 2018. "Development of paracetamol-caffeine co-crystals to improve compressional, formulation and in vivo performance." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 44(7): 1-29.

- Li, W., Pi, J., Zhang, Y., Ma, X., Zhang, B., Wang, S., Qi, D., Li, N., Guo, P., & Liu, Z. 2018. "A strategy to improve the oral availability of baicalein: The baicalein-theophylline cocrystal." *Fitoterapia* 129(88):85–93.
- 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* 31(3): 1–13.
- Liu, C., Liu, Z., Chen, Y., Chen, Z., Chen, H., Pui, Y., & Qian, F. 2018. "Oral bioavailability enhancement of  $\beta$ -lapachone, a poorly soluble fast crystallizer, by cocrystal, amorphous solid dispersion, and crystalline solid dispersion." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 124: 1-30.
- Liu, M., Hong, C., Yao, Y., Shen, H., Ji, G., Li, G., & Xie, Y. 2016. "Development of a pharmaceutical cocrystal with solution crystallization technology: Preparation, characterization, and evaluation of myricetin-proline cocrystals." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 107: 151–159.
- Luo, Y., Chen, S., Zhou, J., Chen, J., Tian, L., Gao, W., Zhang, Y., Ma, A., Li, L., & Zhou, Z. 2019. "Luteolin cocrystals: Characterization, evaluation of solubility, oral bioavailability and theoretical calculation." *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 50: 248–254.
- Masturoh, I., dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Nursyamsu, A.I. 2017. "Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Piroxicam Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer". *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Makassar: UIN Alauddin Makassar. Hal. 24-28.
- Palabiyik, B.B., Uslu, B., Ozkan, Y., & Ozkan, S. A. 2018. "In-Vitro Drug Dissolution Studies in Medicinal Compounds." *Current Medicinal Chemistry* 25(33): 4020–4036.
- Permatasari, D., Ramadhani, S., Sopyan, I., & Muchtaridi. 2013. "Ko-Kristal:Teknik Pembuatan Ko-Kristal." *Farmaka* 14: 1–18.
- Perrier, J. 2018. "Statistical investigation of the full concentration range of fasted and fed simulated intestinal fluid on the equilibrium solubility of oral drugs". *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 111: 247-248.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, Aa., and Trappit, G. 2011. "Pharmaceutical : An Overview." *International Journal. Pharmaceutics*, 419 (1-2): 1.



- Rodrigues, M., Baptista, B., Lopes, J. A., & Sarraguça, M. C. 2018. "Pharmaceutical cocrystallization techniques." *International Journal of Pharmaceutics* 547(1–2): 404–420.
- Sathisaran, I., & Dalvi, S. V. 2018. "Engineering cocrystals of poorlywater-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium." *Pharmaceutics*, 10(3): 1-74.
- Savjani, K.T., Anuradha, K. Ganjar., and Jiganasa, K.S. 2012. "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques". *International Scholarly Research Network* 6.
- Shafira., Destiani, D.P. 2013. "Review Artikel : Kokristalisasi Metode Solvent Evaporation dan Dry grinding." *Farmaka* 4: 1–15.
- Ning Shan, Miranda L Perry, David R Weyna & Michael J Zaworotko. 2014. "Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 10(9): 1255-1271.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., dan Yu, A.B.C. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, edisi 5. (diterjemahkan oleh Fasich dan Suprpti, B). Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga. Hal 1-896.
- Singhvi, G., dan Singh, M. 2011. "Review: In-Vitro Drug Release Characterization Models". *International Journal Of Pharmaceutical Studies And Research*, 2 (1): 77-84.
- Sopyan I, Fudholi A, Muchtaridi M, Sari IP. 2017. "Co-crystallization: A Tool to Enhance Solubility and Dissolution Rate of Simvastatin". *J Young Pharm* 9(2): 183-186.
- Stanton, M. K., Kelly, R. C., Colletti, A., Kiang, Y. H., Langley, M., Munson, E. J., Peterson, M. L., Roberts, J., & Wells, M. (2010). "Improved pharmacokinetics of AMG 517 through co-crystallization part 1: Comparison of two acids with corresponding amide co-crystals". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99(9): 3769–3778.
- Stanton, M. K., Kelly, R. C., Colletti, A., Kiang, Y. H., Langley, M., Munson, E. J., Peterson, M. L., Roberts, J., & Wells, M. 2011. "Improved Pharmacokinetics of AMG 517 Through Co-crystallization Part 2: Analysis of 12 Carboxylic Acid Co-crystals". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100(7): 2734–2743.

- Stavropoulos, K., Johnston, S. C., Zhang, Y., Rao, B. G., Hurrey, M., Hurter, P., Topp, E. M., & Kadiyala, I. 2015. "Cocrystalline Solids of Telaprevir with Enhanced Oral Absorption." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104: 3343–3350.
- Thakuria, R., Delori, A., Jones, W., Lipert, M. P., Roy, L., & Rodríguez-hornedo, N. 2013. "Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs". *International Journal of Pharmaceutics* 453: 101–125.
- Thayyil, Abdul R., Juturu, T., Nayak, S., kamath, S. 2019. "Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Application." *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2): 204–212.
- Tomar, S., Chakraborti, S., Jindal, A., Grewal, M. K., & Chadha, R. 2020. "Cocrystals of diacerein: Towards the development of improved biopharmaceutical parameters." *International Journal of Pharmaceutics* 574: 1-30.
- Trianggani, D.F dan Sulistiyaningsih. 2018. "Artikel Tinjauan: Dispersi Padat". *Farmaka* 16(1): 94-96.
- Vishweshar, P., McMahon, J.A., Bis, J.A., and Zaworotko, M.J. 2006. "Pharmaceutical Co-Crystals." *Journal Pharmaceutics Science*, 95(3): 501.
- Wang, L., Tan, B., Zhang, H., & Deng, Z. 2013. "Pharmaceutical cocrystals of diflunisal with nicotinamide or isonicotinamide." *Organic Process Research and Development*, 17(11): 1-6.
- Xue, N., Jia, Y., Li, C., He, B., Yang, C., & Wang, J. 2020. "Characterizations and assays of  $\alpha$ -glucosidase inhibition activity on gallic acid cocrystals: Can the cocrystals be defined as a new chemical entity during binding with the  $\alpha$ -glucosidase?". *Molecules* 25(5): 1-13.
- 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.