

**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL IBUPROFEN-
NIKOTINAMID DENGAN MENGGUNAKAN METODE
SOLVENT DROP GRINDING TERHADAP KELARUTAN**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**LIMBONG NOVITA
A171027**



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

**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL IBUPROFEN-NIKOTINAMID
DENGAN MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING*
TERHADAP KELARUTAN**

**LIMBONG NOVITA
A 171 027**

Agustus, 2021

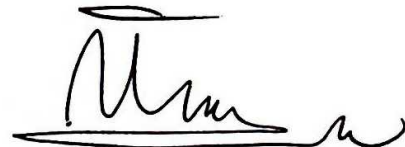
Disetujui Oleh:

Pembimbing



Dr. apt. T. P. H. Simorangkir, M.Si

Pembimbing



Drs. apt. Sohadi Warya, M.Si

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

Skripsi ini Limbong persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang selalu menyertai dan memberkati. Serta mamah, papah, abang, kaka, ade, dan anggota keluarga lainnya yang selalu memberikan dukungan di setiap hal yang Limbong butuhkan.

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan obat *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) yang digunakan secara luas sebagai antiinflamasi. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen termasuk BCS kelas II dengan sifat permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah, sehingga menyebabkan bioavailibilitasnya menjadi rendah. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen melalui pembentukan kokristal antara ibuprofen dan nikotinamid perbandingan 1:1 dengan metode *Solvent Drop Grinding* menggunakan pelarut etanol 96%. Hasil kokristalisasi dikarakterisasi dengan spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), dan uji kelarutan di dalam air. Hasil penelitian menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang, pergeseran ini mengindikasikan keberadaan formasi ikatan hidrogen antara ibuprofen dan nikotinamid yang berperan dalam proses kokristalisasi hasil spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FTIR), adanya puncak dan intensitas yang berbeda pada difraktogram hasil *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), pada uji kelarutan terjadi peningkatan kelarutan kokristal ibuprofen dan nikotinamid dengan perbandingan 1:1 lebih tinggi 2,48 kali dibandingkan kelarutan ibuprofen murni. Kesimpulan berdasarkan penelitian dan hasil analisis data adalah bahwa dengan metode *Solvent Drop Grinding* dapat membentuk kokristal Ibuprofen-nikotinamid. Pembentukan kokristal pada perbandingan ibuprofen-nikotinamid 1:1 mengalami peningkatan kelarutan dan diperoleh hasil peningkatan kelarutan yaitu 2,48 kali dibandingkan dengan ibuprofen karena terbentuk ikatan hidrogen dan kristanilitas yang paling rendah.

Kata Kunci: kokristal, ibuprofen, nikotinamid, karakteristik fisika-kimia.

ABSTRACT

Ibuprofen is a Non Steroid Anti Inflammation Drug (NSAID) which is widely used as an anti inflammation. Based on the Biopharmaceutical Classification System (BCS), ibuprofen belongs to BCS class II with high permeability and low solubility, which causes low bioavailability. This study aims to increase the solubility of ibuprofen through the formation of cocrystals between ibuprofen and nicotinamide in a 1:1 ratio with the Solvent Drop Grinding method using 96% ethanol as a solvent with a ratio of 1:1. The cocrystallization results were characterized by Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrophotometer, Powder X-Ray Diffraction (PXRD), and water solubility test. The results showed a shift in wave number, this shift indicated the presence of hydrogen bond formation between ibuprofen and nicotinamide which played a role in the cocrystallization process of the Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrophotometer, the presence of different peaks and intensities in the diffractogram of Powder X-Ray Diffraction (PXRD) results. In the solubility test, there was an increase in the solubility of cocrystals of ibuprofen and nicotinamide with a ratio of 1:1 which was 2.48 times higher than the solubility of pure ibuprofen. The conclusion based on the research and the results of data analysis is that the Solvent Drop Grinding method can form Ibuprofen-nicotinamide cocrystals. The formation of cocrystals at the ratio of ibuprofen-nicotinamide 1:1 experienced an increase in solubility and the results obtained an increase in solubility which was 2.48 times compared to ibuprofen because hydrogen bonds were formed and the lowest crystallinity.

Keywords: *cocrystal, ibuprofen, nicotinamide, physicochemical property .*

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus karena kasih dan anugerah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“Pengaruh Pembentukan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamid Dengan Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding* Terhadap Kelarutan”**. Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dr. apt. T. P. H. Simorangkir, M.Si selaku pembimbing pertama dan Drs. apt. Sohadi Warya, M.Si selaku pembimbing kedua yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini, serta banyak memberikan bimbingan ilmu, saran, kritikan, motivasi, dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. Selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Dr. 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. Hesti Riasari, M.Si. Selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Bapak dan Ibu staf pengajar, Bapak dan Ibu asisten laboratorium, dan karyawan-karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
6. Teman-teman Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia angkatan 2017 atas kebersamaan, kerjasama, dukungan, semangat, berbagai suka duka, dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
7. Serta setiap pihak yang telah berkontribusi selama penulis berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang belum disebutkan satu persatu.

Penulis berharap semoga semua jasa dan bantuan yang telah diberikan akan mendapatkan balasan dan berkat yang melimpah dari Tuhan Yesus Kristus. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan skripsi ini kedepannya.

Akhir kata penulis mohon maaf atas segala kekurangannya dan mengucapkan terima kasih atas segala perhatiannya.

Bandung, Agustus 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Ibuprofen.....	5
2.1.1 Tinjauan Umum	5
2.1.2 Tinjauan Farmakologi	5
2.1.3 Tinjauan Farmakokinetik	5
2.2 Kristal.....	5
2.3 Kokristal.....	6
2.4 Metode Pembentukan Kokristal.....	9
2.4.1 Metode <i>Solvent Drop Grinding</i>	9

2.4.2	Metode <i>Liquid Assisted Grinding</i>	9
2.4.3	Metode <i>Slurry Conversion</i>	10
2.4.4	Metode <i>Solvent Evaporation</i>	10
2.4.5	Metode <i>Antisolvent Addition</i>	10
2.4.6	Metode <i>Hot Melt Extrusion</i>	11
2.5	Koformer.....	11
2.6	Nikotinamid.....	12
2.7	Karakterisasi Kokristal.....	14
2.7.1	<i>Powder X-Ray Diffraction</i> (PXRD).....	14
2.7.2	<i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	14
2.7.3	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	15
2.8	Kelarutan.....	15
BAB III	TATA KERJA	16
3.1	Alat.....	16
3.2	Bahan.....	16
3.3	Metode Penelitian.....	16
3.3.1	Pembuatan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamid.....	16
3.3.2	Karakterisasi Kokristal.....	17
3.3.3	Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Kokristal.....	17
3.3.4	Uji Kelarutan.....	18
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	19
4.1	Pembentukan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamid.....	19
4.2	Hasil Uji Penetapan Kadar.....	20
4.3	Analisis Gugus Fungsi Menggunakan <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	21
4.4	Karakterisasi Kristalinitas Menggunakan <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD)	22
4.5	Hasil Uji Kelarutan.....	24
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	26
4.1	Simpulan.....	26

4.2 Alur Penelitian Selanjutnya	26
DAFTAR PUSTAKA	27
LAMPIRAN.....	28

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Hasil Penelitian Kelarutan Zat Aktif Dengan Menggunakan Koformer Nikotinamid	13
2.2	Istilah Kelarutan	16
4.1	Hasil Uji Kadar Ibuprofen dalam Kokristal	20
4.2	Hasil Uji Kelarutan	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Ibuprofen	4
2.2 Material Silikon Oksida (SiO ₂)	5
2.3 Tiga Jenis unit Sel untuk Sistem Kristal Kubik	6
2.4 Sistem Ko-kristal	7
2.5 Ikatan Hidrogen dalam Pembentukan Kokristal	12
2.6 Struktur Kimia Nikotinamid	12
4.1 Hasil Karakterisasi Gugus Fungsi Menggunakan FTIR	21
4.2 Hasil Difaktogram <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD)	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Hasil Pembuatan Kokristal	28
2 Hasil Karakterisasi Menggunakan Spektrum <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	29
3 Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD)	33
4 Kurva Baku Ibuprofen Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis	36
5 Hasil Uji Kadar Kokristal Ibuprofen-Nikotinamid	37
6 Hasil Uji Kelarutan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamid	38
7 Sertifikat Analisis Ibuprofen	39
8 Sertifikat Analisis Nikotinamid.....	40

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F., Azizsidiq, 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.
- Albala-Hurtado, S., Veciana-Nogues, M., VidalCarou, 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 Form". *Journal of Food Science*.
- Bakhtiar, A., Gaesari, S.R., Zaini, E. 2015. "Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida". *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*, 2(2): 28-32.
- Bishop, R. J. dan Smallman R. E. 2000. *Metalurgi Fisik Moderen Rekayasa Material*. Jakarta: Erlangga.
- Chow, S. F., Chen, M., Shi, L., Chow, A. H. L., & Sun, C. C. (2012). "Simultaneously Improving The Mechanical Properties, Dissolution Performance, And Hygroscopicity of Ibuprofen And Flurbiprofen by CocrySTALLIZATION With Nicotinamide". *Pharmaceutical Research*, 1854-1865.
- Callister, William. D. 1994. *Material Science and Engineering An Introduction*. Edisi 3. John Willey & Sons, Inc, USA.
- Chandramouli, Y., Gandhimathi, R., Rubia, B., Vikram, A., Mahitha, B., & Imroz, S. M. (2012). "Review on CocrySTAL as An Approach With Newer Implications in Pharmaceutical Field". *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*.
- Charles Kittel. 1996. *Introduction to Solid State Physics*. 6th Edition. John Wiley & Sons, Inc.
- Dapartemen Kesehatan Republik Indonesia (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
- Dewi, R., Krisman, Khaironiati, & Fauziana. (2014). *Karakterisasi Mikrostruktur Material Feroelektrik Ba_{0.8}Sr_{0.2}TiO₃ (BST) dengan Variasi Suhu Annealing*. XVIII.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Dirjen POM. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gangadhar, Z. A., Bhaskar, D. A., Bhaskar, G. S., & Bhanudas, S. R. (2014). "Preparation and Characterization of Ibuprofen Cocrystals by Using Solvet Drop Grinding Method". *World Journal of Pharmaceutical Research*, 1392-1402.
- Goud, N.R., Gangavaram, S., Suresh, K., Pal, S., Manjunatha, S.G., Nambiar, S., Nangia, A. 2012. "Novel Furosemide Cocrystals and Selection of High Solubility Drug Forms". *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 101(2): 664-680.
- Gozali, D., Bahti, H. H., Soewandhi, S. N., & Abdassah, M. (2012). "Pembentukan Kokristal antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya". *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 103-110.
- Haeria, Asia Musfikah, Muh. Fitrah. 2015. "Karakterisasi Kokristal Parasetamol-Asam Suksinat Melalui Metode Solvent Drop Grinding". *JF FIK UINAM* Vol.2 No.3
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta.
- Kerns EH, Di L, Carter GT. 2008. "In Vitro Solubility for oral delivery using solid dispersion". *Eur J Pharm Biopharm*, 4-15.
- Kotak, U., Prajapti, V., Solanki, H., Jani, G., Jha, P. 2015. "Cocrystallization Technique its Rationale and Recent Progress". *World J.Pharm Pharm Sci*. 1484-508.
- Panzade, P., Shendarkar, G. 2019. "Design and Preparation of Zaltoprofen-Nicotinamide Pharmaceutical Cocrystals via Liquid Assisted Grinding Method". *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(4): 63-570.
- Patole, T. and Deshpande, A., 2014. "Co-crysrallization A Technique For Solubility Enhancement". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3566-3576.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). "Pharmaceutical Cocrystals: An Overview". *International Journal of Pharmaceutics*, 7(1): 1-11.
- Raghuram, M., Alam, M.S., Prased, M., Khanduri, C.H. 2014. "Pharmaceutical Cocrystal Of Prulifloxacin With Nicotinamide Original Article". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(2): 180-184.

- Raheem, A., Id, T., Juturu, T., Id, S. N., & Kamath, S. (2020). "Pharmaceutical Co-Crystallization : Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications", 3(1): 203-212.
- Rachmaniar, R., Tristiyanti, D., Sari, D.Y. 2020. "Review Pengaruh Koformer Nikotinamid dan Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Kelarutan Zat Aktif Tidak Larut Air", 9(1): 2303-2138.
- Rizkianna. "Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamzepin Menggunakan Asam Tartat Sebagai Koformer." Skripsi, Universitas Indonesia Depok. 2012. Hal. 5-6.
- Setyawan, D., Sari, R., Yusuf, H., Primaharinasititi, R. 2014. "Preparation And Characterization Of Artesunate Nicotinamide Cocrystal By Solvent Evaporation And Slurry Method". *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Hal. 62-65.
- Sopyan, I., Fudholi, A., Muchtaridi, M., Sari, I.P. 2017. "Simvastatin-nicotinamide co-crystal: design, preparation and preliminary characterization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research February*". 16(2): 297-303.
- Sweetman S.C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference 36th*. In London: The Pharmaceutical Press.
- Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert Mp, Roy L, dan Rodriguez Hornedo N. 2013. "Pharmaceutical cocrystal and poorly soluble drugs". *Int. J. Pharm.*, 453, 101-125.
- Tomaszewska, L., Karki, S., Shur, J., Price, R., & Fotaki, N. 2013. "Pharmaceutical characterization and evaluation of cocrystals: importance of in vitro dissolution conditions and type of conformer". *Int J Pharm*. 453(2): 380-8.
- Trask, A. V, & Jones, W. (2005). "Crystal Engineering of Organic Cocrystals by the Solid-State Grinding Approach. Topic on Current Chemistry". Hal. 41-70.
- Trask, A. V., Motherwell, E, D. S., Jones, W. (2006). "Pharmaceutical Cocrystals: An Ermerging Approach to Physical Property Enhancement". *Mrs Bulletin*, 31, ncy: the role intermolecular interaction. *J. Phys, Chem*. B 112.
- Vishweshwar, P., McMahan, J. A., Bis, J. A., Zaworotko, & Michael, J. (2006). "Review Pharmaceutical Co-Crystals. *InterScience*". Hal. 499-516.
- Vitthalrao, M. A., Kumar, F. N., & Radheshyam, B. K. (2013). "Review Article Cocrystalization : An Alternative Approach For Solid Modification". *Journal Of Drug Delivery & Therapeutics*. Hal. 166-172.

- Wang, L., Tan, B., Zhang, H., Deng, Z. 2013. "Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal with Nicotinamide or Isonicotinamide". *Org Process Res Dev.* Hal. 1413-8.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., Siswandono, S. 2018. "Multicomponent Crystallization Of Ketoprofen-Nicotinamide For Improving The Solubility And Dissolution Rate". *Chemistry Journal Of Moldova General.* 13(2): 74-81.
- Xu, L., Li, S. M., Wang, Y., Wei, M., Yao, H. M., & Sunada, H. (2009). "Improvement of Dissolution Rate of Ibuprofen by Solid Dispersion Systems with Kollicoat IR Using A Pulse Combustion Dryer ystem". *J. Drugs Del. Sci. Tech.* Hal. 113–118.
- Yuliandra, Y., Zaini, E., Syofyan, S., Pratiwi, W., & Putri, L.N. (2018). "Cocrystal of Ibuprofen-Nicotinamide : Solid-State Characterization and In Vivo Analgesic Activity Evaluation". *Sci Pharm.* Hal. 23.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida". *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(1): 205–212.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., & Soewandhi, S. N. (2010). *Identifikasi Interaksi Fisika antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi.* Majalah Farmasi Insdonesia.