

Inbox (559) - kuni.zuaimah@gma... Vol 10, No 2 (2020) WhatsApp

Not secure | journalscientia.org/index.php/scientia/issue/view/20



SCIENTIA

Jurnal Farmasi dan Kesehatan

BERANDA TENTANG KAMI LOGIN DAFTAR CARI TERKINI ARSIP PETUNJUK PENULISAN

Beranda > Arsip > Vol 10, No 2 (2020)

Vol 10, No 2 (2020)

DOI: <http://dx.doi.org/10.36434/scientia.v10i2>

Daftar Isi

EFEKTIVITAS GRANUL EKSTRAK BATANG SELEDRI (<i>Apium graveolens</i>) SEBAGAI BIOLARVASIDA	PDF	109-119
<i>dian kartikasari</i>		
FORMULASI LOTION EKSTRAK ETANOL BUAH STROBERI (<i>Fragaria x ananassa Duchesne ex Weston</i>) SEBAGAI TABIR SURYA	PDF	120-127
<i>Widyastuti Widyastuti</i>		
ANALISIS HIDROKUIINON PADA BEBERAPA SEDIAAN KRIM MALAM DENGAN METODA SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS	PDF	128-135
<i>Rahma Yulia</i>		
FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GEL EKSTRAK ETANOL DAUN CABAI RAWIT (<i>Capsicum frutescens L.</i>) DENGAN VARIASI CARBOPOL 940 DAN CMC Na SEBAGAI GELLING AGENT	PDF	136-145
<i>yahya febrianto</i>		

Contact

Editorial Team

Peer Reviewers

Author Fees

Peer Review Process

Statistics

SUPERVISED BY



VISITOR COUNTER

00156871

[View My Stats](#)

BANTUAN JURNAL

Type here to search

99+

21:21 10/12/2020

Inbox (559) - kuni.zuaimah@gma... Vol 10, No 2 (2020) WhatsApp

Not secure | journalscientia.org/index.php/scientia/issue/view/20

GAMBARAN PENGETAHUAN MASYARAKAT TENTANG PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DI JORONG TANAH NYARING KECAMATAN AMPEK ANGKEK	PDF	146-153
<i>hilmarni hilmarni</i>		
FORMULATION OF EEL (<i>MONOPTERUS ALBUS</i>) EXTRACT GELS FOR ACCELERATED THE WOUND HEALING	PDF (ENGLISH)	154-159
<i>Febriyenti Febriyenti</i>		
STUDI KOMPARATIF LAJU DISOLUSI TABLET ASAM MEFENAMAT GENERIK BERMERK YANG BEREDAR DIKOTA PEKANBARU	PDF	160-165
<i>deni anggraini</i>		
Karakterisasi Kokristal Asiklovir-Nikotinamida yang Dibuat dengan Tiga Metode Kokristalisasi	PDF	166-176
<i>Kuni Zu'aimah Barikah, Roisah Nawatila, Agnes Nuniek Winantari, Siswandono Siswadihardjo, Dwi Setyawan</i>		
FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS PASTA GIGI ARANG AKTIF CANGKANG SAWIT (<i>Elaeis guineensis</i>) SEBAGAI ANTIPLAK PADA PEROKOK SECARA INVITRO	PDF	177-186
<i>uce Lestari</i>		
KADAR ENZIM SERUM GLUTAMATE OKSALOASETAT TRANSAMINASE (SGOT) DAN SERUM GLUTAMATE PIRUVAT TRANSAMINASE (SGPT) PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RSJD ABEPURA JAYAPURA	PDF	187-191
<i>Tika Romadhoni, Ester Rampa, Rini Prastyawati, Herlando Sinaga, Marlon Marson Dimara</i>		
PENETAPAN KADAR FLAVONOID DAUN BINAHONG (<i>Anredera cordifolia</i> (Ten) Steenis) DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS	PDF	192-199
<i>Rusdiati - Helmidanora, Yullia - Sukawaty, Husnul - Warnida</i>		
AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN TOTAL FENOL PADA KOPI KAWA DAUN YANG BERPOTENSI SEBAGAI ALTERNATIVE PANGAN FUNGSIONAL	PDF	200-207
<i>Seani Asmira, Nurhamidah, Nurhamidah, Abrar Analdi</i>		

PENGGUNA

Nama Pengguna

Kata Sandi

Ingat Saya

[Login](#)

NOTIFIKASI

[» Lihat](#)

[» Langganan](#)

BAHASA

Pilih bahasa

Bahasa Indonesia

[Serahkan](#)

UKURAN HURUF

ISI JURNAL

Cari

##plugins.block.navigation.searchS

Semua

[Cari](#)

Type here to search

99+

21:22 10/12/2020



Karakterisasi Kokristal Asiklovir-Nikotinamida yang Dibuat dengan Tiga Metode Kokristalisasi

Kuni Zu'aimah Barikah, Roisah Nawatila, Agnes Nuniek Winantari, Siswandono Siswodiardjo, Dwi Setyawan

Sari

Asiklovir (ASV) merupakan antivirus dengan bioavailabilitas oral yang rendah oleh karena sifat kelarutannya yang kurang baik. Pembentukan kokristal farmasi merupakan salah satu modifikasi padat yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan. Nikotinamida (NKT) merupakan bahan koformer berupa vitamin larut air yang memiliki potensi untuk berikatan dengan ASV membentuk kokristal ASV-NKT. Pembentukan kokristal secara umum dapat dilakukan dengan metode penguapan pelarut, akan tetapi kurang efisien dalam pembuatan skala besar. Oleh karenanya, telah dikembangkan beberapa metode lain yaitu metode *grinding* dan *slurry*. Kokristal ASV-NKT selanjutnya dibentuk menggunakan tiga metode yang berbeda yaitu penguapan pelarut, *grinding* dan *slurry* serta dianalisis menggunakan difraksi sinar-x serbuk, *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan uji disolusi *in vitro*. Pengujian menggunakan difraksi sinar-x serbuk dan DSC menunjukkan adanya pembentukan fase padat baru yaitu kokristal walaupun belum menunjukkan hasil yang optimal. Akan tetapi, pembentukan kokristal ASV-NKT metode penguapan pelarut dan *slurry* memberikan efek peningkatan disolusi ASV pada media dengan pH 6.8. Peningkatan disolusi tersebut tidak didapatkan pada pembentukan kokristal ASV-NKT dengan metode *grinding*. Oleh karenanya dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal ASV-NKT mendapatkan hasil lebih optimal dengan menggunakan metode penguapan pelarut dan *slurry* dibandingkan metode *grinding*.

Contact

Editorial Team

Peer Reviewers

Author Fees

Peer Review Process

Statistics

SUPERVISED BY



VISITOR COUNTER

00156869

[View My Stats](#)

BANTUAN JURNAL





SCIENTIA Jurnal Farmasi dan Kesehatan

Diterbitkan oleh STIFI Perintis Padang setiap bulan Februari dan Agustus
Website : <http://www.jurnalscientia.org/index.php/scientia>

10 (2) ; 166 - 176 , 2020

Karakterisasi Kokristal Asiklovir-Nikotinamida yang Dibuat dengan Tiga Metode Kokristalisasi

Kuni Zu'aimah Barikah^{1*}, Roisah Nawatila², Agnes Nuniek Winantari², Siswandono Siswodihardjo³, Dwi Setyawan⁴

¹Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

³Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

⁴Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Email : kuni.farmasi@unej.ac.id

Diterima : 23-03-2020 ; Direvisi : 18-06-2020; Diterbitkan : 10-08-2020

ABSTRAK

Asiklovir (ASV) merupakan antiviral dengan bioavailabilitas oral yang rendah oleh karena sifat kelarutannya yang kurang baik. Pembentukan kokristal farmasi merupakan salah satu modifikasi padat yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan. Nikotinamida (NKT) merupakan bahan koformer berupa vitamin larut air yang memiliki potensi untuk berikatan dengan ASV membentuk kokristal ASV-NKT. Pembentukan kokristal secara umum dapat dilakukan dengan metode penguapan pelarut, akan tetapi kurang efisien dalam pembuatan skala besar. Oleh karenanya, telah dikembangkan beberapa metode lain yaitu metode *grinding* dan *slurry*. Kokristal ASV-NKT selanjutnya dibentuk menggunakan tiga metode yang berbeda yaitu penguapan pelarut, *grinding* dan *slurry* serta dianalisis menggunakan difraksi sinar-x serbuk, *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan uji disolusi in vitro. Pengujian menggunakan difraksi sinar-x serbuk dan DSC menunjukkan adanya pembentukan fase padat baru yaitu kokristal walaupun belum menunjukkan hasil yang optimal. Akan tetapi, pembentukan kokristal ASV-NKT metode penguapan pelarut dan *slurry* memberikan efek peningkatan disolusi ASV pada media dengan pH 6,8. Peningkatan disolusi tersebut tidak didapatkan pada pembentukan kokristal ASV-NKT dengan metode *grinding*. Oleh karenanya dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal ASV-NKT mendapatkan hasil lebih optimal dengan menggunakan metode penguapan pelarut dan *slurry* dibandingkan metode *grinding*.

Kata Kunci : Asiklovir, Kokristal, Penguapan Pelarut, *Slurry*, *Grinding*

ABSTRACT

Acyclovir (ACV) is an antiviral agent that has low oral bioavailability because of its low water solubility. Formation of pharmaceutical cocrystal is a solid phase modification that can be done to increase drug solubility. Nicotinamide (NCT) is a water-soluble vitamin, a coformer that potentially interacts with ACV to form ACV-NCT cocrystals. Usually, cocrystals are made using solvent evaporation method, but this method inefficient for

industrial scale, therefore, another method such as grinding and slurry then developed. In this research, ACV-NCT cocrystal was made from three different methods, solvent evaporation, grinding and slurry; then analyzed using Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Differential Scanning Calorimeter (DSC) and in vitro dissolution test. Results from PXRD and DSC showed a formation of a new solid phase which is a cocrystal although still nonoptimal. However, ACV-NCT cocrystal formation through solvent evaporation and slurry method has an impact on dissolution enhancement at pH 6,8 medium, but such effect can't be found at ACV-NCT cocrystal from the grinding method. Therefor, from this research can be concluded that ACV-NCT formation more optimally formed through solvent evaporation and slurry than grinding method.

Keyword : Acyclovir, Cocrystal, Solvent Evaporation, Slurry, Grinding

PENDAHULUAN

Asiklovir (ASV) merupakan obat antiviral dengan toksisitas rendah dan selektivitas tinggi terhadap virus Herpes Simplex tipe 1, tipe 2 dan virus Varicellar-Zoster. Kelarutan asiklovir yang rendah dalam air (0,2% b/v dalam 25°C) menyebabkan masalah pada absorpsi sehingga bioavailabilitas obat dalam pemakaian oral menjadi kurang baik (Bruni *et al.*, 2013; Sarkar and Rohani, 2015). Modifikasi padat adalah modifikasi susunan dan/atau interaksi molekular yang memberikan efek langsung pada sifat fisik material, salah satunya sifat kelarutan. Salah satu modifikasi padat yang banyak dilakukan untuk memperbaiki kelarutan obat adalah pembentukan kokristal (Schultheiss and Newman, 2009; Thakuria *et al.*, 2013). Kokristal merupakan material kristalin yang terdiri dari dua atau lebih komponen dalam perbandingan stoikiometri tertentu, terikat melalui interaksi non-kovalen, sebagian besar melalui ikatan hydrogen dan berbentuk padat pada suhu ruangan (Qiao *et al.*, 2011; Thakuria *et al.*, 2013; Yamashita *et al.*, 2013). Keuntungan dari pembentukan sistem kokristal adalah dapat dilakukan pada semua jenis obat, baik obat yang bersifat asam, basa, dapat terion atau tidak dapat terion; serta sistem kokristal dapat mengubah sifat fisik material oleh karena perubahan susunan internal kristal tanpa disertai dengan perubahan aktivitas farmakologi obat (Schultheis and Henck, 2012; Bruni *et al.*, 2013).

Kokristal farmasi didefinisikan kokristal yang terdiri dari bahan aktif farmasi dan koformer sesuai dengan gugus fungsi yang komplemen terhadap gugus fungsi pada bahan aktif farmasi. Beberapa kelompok koformer yang dapat digunakan untuk membentuk kokristal farmasi adalah asam karboksilat, alkohol dan asam amino (Qiao *et al.*, 2011; Thakuria *et al.*, 2013). Nikotinamida (NKT) merupakan vitamin

larut air, memiliki nilai pKa sebesar 3,35; termasuk dalam bahan *Generally Regarded as Safe (GRAS)* dan dapat digunakan sebagai koformer (Bond, 2012; Wouters *et al.*, 2012). Dalam interaksi pembentukan kokristal, gugus piridin dan amida pada nikotinamida berpotensi untuk membentuk ikatan hydrogen dengan bahan aktif farmasi (Friscic and Jones, 2012). Pembentukan kokristal dengan koformer nikotinamida pada bahan aktif karbamazepin melalui berbagai macam metode pembuatan telah berhasil dilakukan dan terbukti dapat meningkatkan kelarutan karbamazepin (Towaszewska, *et al.*, 2013; Sayanfar *et al.*, 2014; Patil *et al.*, 2014).

Terdapat banyak metode yang dapat digunakan untuk membentuk kokristal. Dari berbagai metode tersebut, metode penguapan pelarut merupakan metode yang paling umum digunakan, dilakukan dengan melarutkan komponen-komponen kokristal dengan perbandingan stoikiometri tertentu pada pelarut yang sesuai, dan dilanjutkan dengan menguapkan pelarut yang digunakan (Thakuria *et al.*, 2013). Selain penguapan pelarut, metode yang dapat digunakan untuk membentuk kokristal adalah *slurry*, yaitu metode pembentukan kokristal dengan menambahkan sedikit pelarut pada campuran fisik obat-koformer sehingga terbentuk suspensi, dan dilanjutkan dengan pengadukan hingga proses kokristalisasi selesai (Kotak *et al.*, 2015). Kokristal juga dapat dibentuk menggunakan metode mekanokimia, yaitu metode *grinding* dengan atau tanpa penambahan pelarut. Bila dibandingkan dengan penguapan pelarut, metode *grinding* baik tanpa penambahan pelarut (*neat grinding*) maupun dengan penambahan pelarut (*liquid assisting grinding*) merupakan metode pembentukan kokristal yang lebih efisien (Thakuria *et al.*, 2013). Metode *grinding* dapat dilakukan secara manual

menggunakan mortir-stamper atau menggunakan alat *ball mill* dan vibrator mill (Qiao *et al.*, 2011).

Kokristal asiklovir-nikotinamida (ASV-NKT) telah dibuat sebelumnya menggunakan metode penguapan pelarut, dengan pelarut etanol sebagai pelarut yang paling optimal. Padatan kokristal yang dihasilkan diketahui memiliki profil disolusi yang lebih baik bila dibandingkan dengan profil disolusi asiklovir murni (Nawatila *et al.*, 2017). Akan tetapi, pelarut dalam jumlah besar yang digunakan pada proses kokristalisasi menyebabkan metode penguapan pelarut menjadi metode yang kurang efisien pada produksi kokristal ASV-NKT skala besar. Oleh karenanya, pada penelitian ini dilakukan pembentukan kokristal ASV-NKT menggunakan dua metode tambahan yaitu *slurry* dan *grinding*, serta dibandingkan dengan kokristal ASV-NKT metode penguapan pelarut.

METODE PENELITIAN

Bahan

ASV dalam bentuk hidrat 3:2 merupakan donasi dari PT. Kimia Farma Tbk Jakarta; NKT dari Sigma-Aldrich Company (Buch, Swiss); etanol dari Emsure, Merck KGaA, Jerman; dan aquadest dari PT. Widatra Bhakti, Indonesia

Preparasi Campuran Fisik Asiklovir-Nikotinamida (ASV-NKT CF)

Sebanyak 500,0 mg ASV dan 271,1 mg NKT (perbandingan molar 1:1) ditimbang dan dicampur secara homogen pada mortir.

Preparasi Kokristal ASV-NKT Menggunakan Metode Penguapan Pelarut (ASV-NKT PP)

ASV-NKT PP dibuat menggunakan metode yang telah dipublikasikan sebelumnya (Nawatila *et al.*, 2017). Sejumlah 500,0 mg ASV dan 271,1 mg NKT (perbandingan molar 1:1) ditimbang dan dilarutkan ke dalam etanol secara terpisah. Dua larutan kemudian dicampur dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan konstan hingga pelarut menguap pada suhu ruangan. Kokristal yang dihasilkan kemudian disimpan dalam desikator

Preparasi Kokristal ASV-NKT Menggunakan Metode *Slurry* (ASV-NKT SL)

Sejumlah 648,26 mg ASV dan 351,74 mg NKT (perbandingan molar 1:1) ditimbang dengan seksama sehingga menghasilkan bobot ASV dan NKT total sebanyak 1,0 gram. NKT selanjutnya dilarutkan dalam etanol sejumlah 10 ml/g total campuran untuk membuat larutan NKT mendekati jenuh. ASV kemudian ditambahkan pada larutan NKT mendekati jenuh dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan konstan selama 1 jam. Suspensi yang didapatkan kemudian disimpan pada suhu ruang hingga etanol menguap seluruhnya. Kokristal yang dihasilkan kemudian disimpan dalam desikator

Preparasi Kokristal ASV-NKT Menggunakan Metode *Grinding* (ASV-NKT GR)

Sejumlah 648,26 mg ASV dan 351,74 mg NKT (perbandingan molar 1:1) ditimbang dengan seksama dan dicampur pada mortir sehingga menghasilkan campuran fisik dengan berat total sejumlah 1,0 gram. Campuran tersebut kemudian ditambahkan etanol sebanyak 3 ml/gram total berat dan digerus dalam mortir selama 20 menit. Kokristal yang dihasilkan kemudian disimpan dalam desikator.

Karakterisasi Kokristal Menggunakan Difraksi Sinar-X Serbuk

Analisis difraksi sinar-x serbuk pada sampel ASV, NKT, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL dan ASV-NKT GR dilakukan pada suhu ruang menggunakan Rigaku MiniFlex 600, Jepang. Kondisi pengukuran yang digunakan adalah : target/filter (monokromator) Cu, tegangan 40kV, arus 15mA, lebar slit DS= 1,25 dan 10 mm; SS = 1.25°, RS=0.3 mm. Data dikumpulkan dengan mode *scanning* 5° per menit dengan rentang pengukuran pada $2\theta=5^{\circ}-40^{\circ}$.

Karakterisasi Kokristal Menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)

Analisis DSC dilakukan pada serbuk sampel ASV, NKT, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL dan ASV-NKT GR menggunakan DSC Mettler Toledo, USA. Sampel sebanyak 5,0 mg ditimbang dan dimasukkan pada pan sampel aluminium, dan dipanaskan pada suhu 30-300°C dengan laju pemanasan sebesar 5°C/menit.

Uji Disolusi In Vitro

Uji disolusi dilakukan pada serbuk sampel ASV, ASV-NKT CF, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL dan ASV-NKT GR menggunakan sejumlah sampel yang setara dengan 100,0 mg ASV. Pengujian dilakukan menggunakan metode II USP atau tipe dayung (Erweka DT-700, Jerman), media dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900,0 ml; kecepatan putaran 50 rpm; suhu 37°C selama 45 menit. Sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 252,04 nm dan 262,07 nm dan kadar asiklovir terlarut ditentukan menggunakan persamaan simultan.

Pengujian Statistik

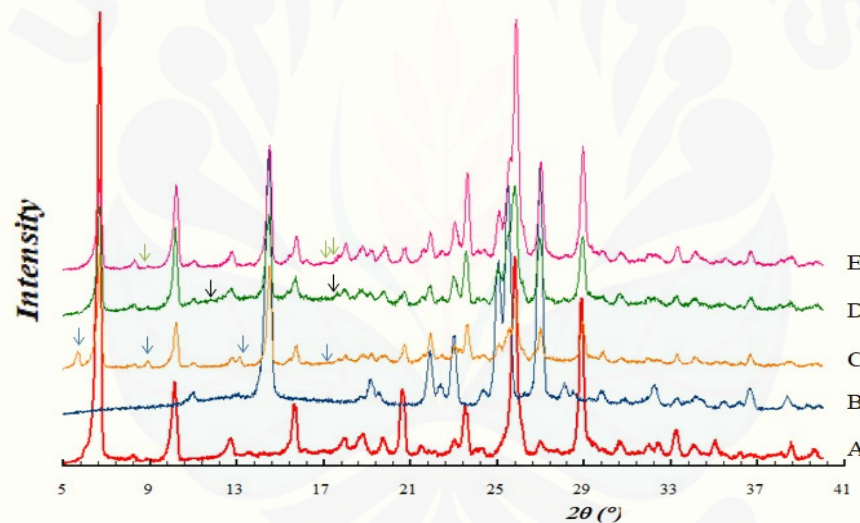
Analysis of Variance (ANOVA) Oneway menggunakan software SPSS 18.0, dan derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$) dilakukan untuk

membandingkan data uji disolusi in vitro untuk masing-masing kelompok sampel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Menggunakan Difraksi Sinar-X Serbuk

Pada analisis difraksi sinar-x serbuk, terbentuknya kokristal ditunjukkan dengan profil difraktogram kokristal yang berbeda dengan difraktogram masing-masing komponen penyusun (Masuda *et al.*, 2012; Bruni *et al.*, 2013; Sarkar and Rohani, 2015). Difraktogram dapat dikatakan memiliki profil yang berbeda ketika muncul puncak difraksi baru dan hilangnya puncak difraksi komponen penyusun kokristal pada difraktogram kokristal (Alatas *et al.*, 2013). Profil difraktogram ASV, NKT dan kokristal yang terbentuk dari masing-masing metode dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Profil difraktogram ASV (A), NKT, (B), ASV-NKT PP (C), ASV-NKT SL (D), ASV-NKT GR (E), puncak difraksi baru ditunjukkan dengan tanda panah.

Dari data difraktogram masing-masing sampel diketahui bahwa terdapat puncak-puncak difraksi baru yang ditemukan pada sampel kokristal masing-masing metode kokristalisasi. Pada sampel kokristal ASV-NKT PP terdapat puncak difraksi baru yang jelas terlihat pada 20 5,71°; 8,928°; dan 13,119°. Selain itu, juga ditemukan puncak difraksi baru pada 17,64° (Tabel 1), akan tetapi karena nilai intensitasnya yang rendah, puncak tersebut sulit teramati pada

difraktogram. Puncak difraksi yang sulit teramati juga ditemukan pada kokristal yang didapatkan dari metode *slurry* dan *grinding*. Pada Tabel 1 dapat diamati bahwa terbentuk puncak-puncak difraksi baru baik pada sampel ASV-NKT SL maupun ASV-NKT GR walaupun dengan intensitas yang rendah, dan juga terdapat puncak difraksi ASV pada 20 16,08° yang hilang di difraktogram ASV-NKT SL. Berdasarkan data tersebut, terlihat bahwa untuk masing-masing

metode pembentukan kokristal, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL dan ASV-NKT GR tidak memberikan profil difraktogram yang sama.

Tabel 1. Perbandingan puncak difraksi pada difraktogram ASV, NKT, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, ASV-NKT GR. Warna kuning menunjukkan perubahan puncak difraksi

ASV		NKT		ASV-NKT PP		ASV-NKT SL		ASV-NKT GR	
2 θ	Intensi (cps)	2 θ	Intensi (cps)	2 θ	Intensitas (cps)	2 θ	Intensitas (cps)	2 θ	Intensitas (cps)
-	-	-	-	5.71	993	-	-	-	-
6.7176	33857			6.694	8833	6.706	8330	6.706	6828
8.24	359			8.3	323	8.27	451	8,316	602
-	-	-	-	8.928	527	-	-	8,9	177
10.17	5573			10.197	3513	10.167	5757	10,22	6340
-	-	10.903	749	10.91	331	11.02	381	10,98	515
-	-	-	-	-	-	11.9	171	-	-
12.726	1487			12.799	506	12.719	743	12,781	1143
-	-	13.01	329	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	13.119	738	-	-	-	-
-	-	14.472	19230	14.486	7851	14.453	6341	14,509	9468
15.663	3919	-	-	15.721	1425	15.695	1385	15,73	454
16.08	336	-	-	16.19	139	-	-	16,19	379
-	-	-	-	-	-	-	-	17,08	136
-	-	-	-	17.64	233	17.63	395	17,65	341

Adanya perubahan pada profil difraktogram masing-masing kokristal menunjukkan adanya perubahan bidang kristal yang disebabkan oleh perubahan kisi kristal. Perubahan kisi kristal terjadi karena molekul kofomer menyusupi sela-sela susunan molekul kristal bahan obat, sehingga jarak antar molekul bahan obat menjadi lebih renggang dan energi bebas kisi (ΔG_{kisi}) internal kristal mengalami perubahan. Adanya perubahan ΔG_{kisi} secara langsung dapat mempengaruhi kelarutan obat. Makin rendah nilai ΔG_{kisi} energi bebas pelarutan ($\Delta G_{\text{larutan}}$) juga akan mengalami penurunan, sehingga kelarutan obat dapat meningkat (Roy *et al.*, 2012; Thakuria *et al.*, 2013). Akan tetapi, puncak difraksi baru dengan intensitas rendah pada sampel ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, ASV-NKT GR menunjukkan bahwa perubahan kisi internal kristal belum terbentuk secara sempurna atau dapat dikatakan proses kokristalisasi antara ASV dan NKT tidak 100% terbentuk. Data ini juga didukung dengan masih

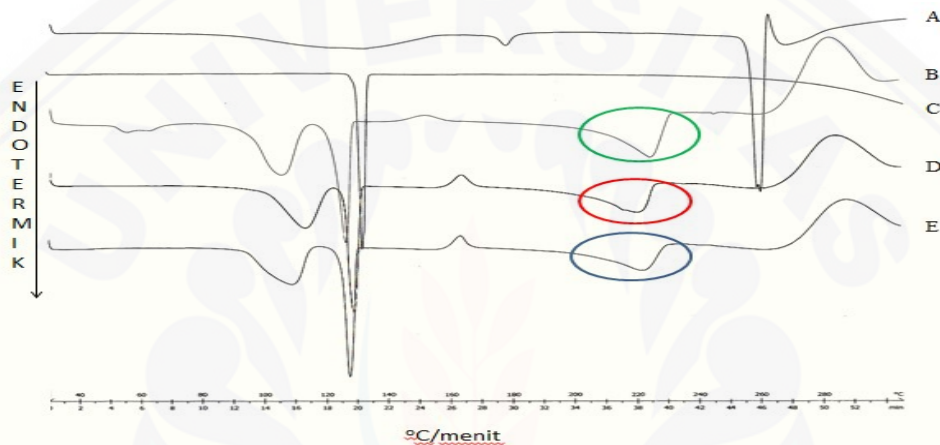
ditemukannya puncak-puncak difraksi khas ASV (6,7176°; 8,24°; 10,17 °; 12,726 °; 15,663°; 16,08°) dan nikotinamida (10,903°; 14,472°) pada difraktogram sampel ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, ASV-NKT GR.

Karakterisasi Menggunakan Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Analisis DSC merupakan metode analisis yang banyak digunakan untuk mendapatkan karakteristik suatu padatan terhadap panas, dan dari termogram yang dihasilkan dapat diketahui suhu dan entalpi peleburan suatu bahan (Qiao *et al.*, 2011). Pada analisis kokristal, terbentuknya kokristal atau fase padat baru ditunjukkan dengan adanya puncak termogram peleburan yang berbeda dari komponen penyusun kokristal (Masuda *et al.*, 2012; Bruni *et al.*, 2013). Hasil analisis DSC untuk sampel ASV, NKT, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, ASV-NKT GR dapat dilihat pada Gambar 2.

Dalam proses kokristalisasi, sebagian besar kokristal akan memiliki titik lebur di antara titik lebur koformer dan bahan aktif (Schultheiss and Newman, 2009; Qiao *et al.* , 2011). Dari hasil termogram, pada sampel ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, dan ASV-NKT GR dapat terlihat adanya puncak endotermik baru masing-masing pada 221,16°C; 216,13°C; dan 218,24°C; yang memiliki nilai di antara titik lebur NKT pada 128,76°C dan ASV pada 253,53°C. Adanya puncak endotermik baru pada termogram

menunjukkan adanya fase padat baru yang pada sampel yang terbentuk karena interaksi antara ASV dan NKT membentuk kokristal. Akan tetapi, selaras dengan hasil analisis difraktogram masing-masing sampel, hasil analisis termogram juga menunjukkan pembentukan kokristal ASV-NKT yang belum sempurna. Hal ini ditunjukkan dengan masih ditemukannya puncak endotermik peleburan nikotinamida pada semua sampel kokristal ASV-NKT.

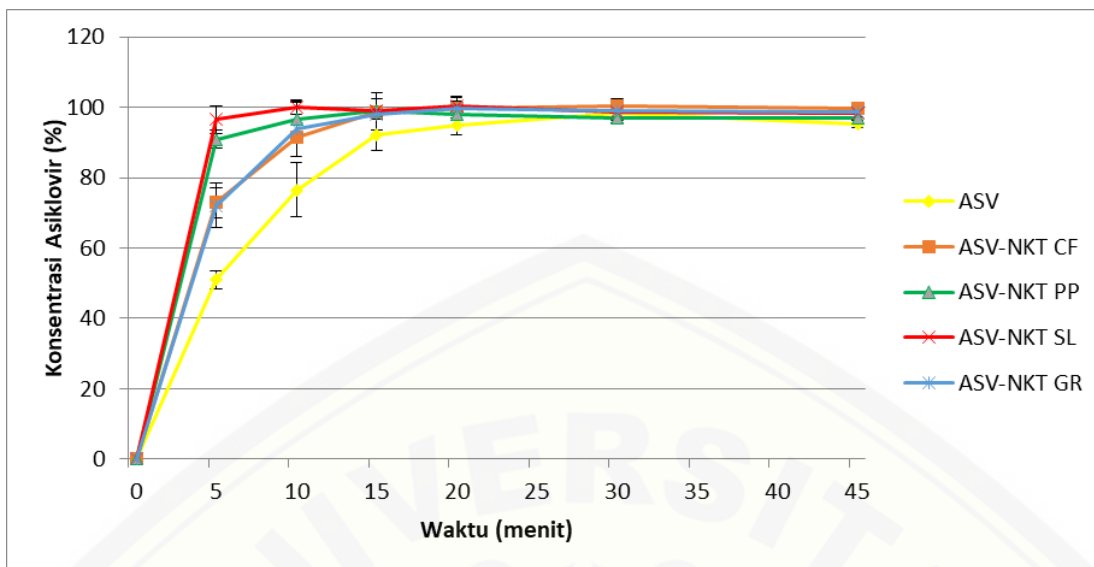


Gambar 2. Termogram DSC ASV (A), NKT (B), ASV-NKT PP (C), ASV-NKT SL (D), dan ASV-NKT GR (E). Pembentukan puncak endotermik baru ditandai dengan lingkaran.

Uji Disolusi In Vitro

Disolusi obat didefinisikan sebagai proses terlarutnya bentuk padat obat dalam media dan suhu tertentu. Adanya perubahan laju disolusi dan kelarutan suatu obat pada suatu media akan menghasilkan perubahan absorpsi obat secara in vivo (Biswas, 2012). Profil disolusi masing-masing sampel dapat dilihat pada Gambar 3. Bila diperhatikan pada menit ke-5, kokristal ASV-NKT SL memiliki konsentrasi asiklovir terlarut paling tinggi, dan secara berurutan diikuti oleh

ASV-NKT PP, ASV-NKT CF, ASV-NKT GR dan ASV. Selain itu, pada menit ke 0-15 sangat terlihat perbedaan persen konsentrasi ASV terlarut masing-masing sampel pengujian, sedangkan pada menit ke 20-45, sebagian besar sampel sudah mencapai konsentrasi ASV tertinggi. Untuk mengetahui perbedaan masing-masing perlakuan, selanjutnya dilakukan perhitungan nilai efisiensi disolusi (ED) hingga menit ke-15 (ED_{15}) yang dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 3. Perbandingan profil disolusi in vitro sampel ASV, ASV-NKT CF, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, ASV-NKT GR pada media dapar fosfat pH 6,8

Dari data perhitungan ED_{15} tersebut diketahui pembentukan kokristal metode penguapan pelarut (ASV-NKT PP) dan *slurry* (ASV-NKT SL) dapat secara signifikan ($\alpha=0,05$) meningkatkan nilai ED_{15} bila dibandingkan dengan nilai ED_{15} bahan tunggal ASV dan ASV-NKT CF. Akan tetapi, pembentukan kokristal dengan metode *grinding* (ASV-NKT GR) memiliki nilai ED_{15} yang tidak berbeda signifikan ($\alpha=0,05$) dengan ASV-NKT CF. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pembentukan ASV-NKT PP dan ASV-NKT SL memberikan pengaruh positif pada profil disolusi ASV, yaitu dengan dibentuknya fase padat baru (ditandai dengan terbentuknya puncak difraksi baru pada data difraktogram), proses kelarutan ASV pada media yang digunakan dapat meningkat. Media

yang digunakan selama pengujian adalah dapar fosfat pH 6,8 yang mencerminkan kondisi pH pada usus, sehingga dengan peningkatan profil disolusi, proses absorpsi obat pada saluran cerna juga diharapkan akan meningkat. Di lain sisi, tidak signifikannya perbedaan data ASV-NKT GR dengan ASV-NKT CF menunjukkan pembentukan fase padat baru pada sampel ASV-NKT GR tidak memperbaiki proses kelarutan bahan aktif pada media. Peningkatan proses disolusi pada ASV-NKT GR semata-mata disebabkan karena efek solvasi yang disebabkan oleh komponen NKT. NKT yang berinteraksi kuat dengan air pada media akan membantu proses interaksi ASV dengan media, sehingga proses disolusi akan berjalan lebih mudah dan cepat.

Tabel 2. Nilai Efisiensi Disolusi ASV, ASV-NKT CF, ASV-NKT PP, ASV-NKT SL, dan ASV-NKT GR

Sampel	ED_{15}
ASV	$57,87 \pm 3,24$
ASV-NKT CF	$71,22 \pm 1,99$
ASV-NKT PP	$79,01 \pm 3,02$
ASV-NKT SL	$82,01 \pm 1,97$
ASV-NKT GR	$71,61 \pm 5,35$

Efek Perbedaan Metode Pada Pembentukan Kokristal ASV-NKT

Pada penelitian ini, kokristal ASV-NKT dibentuk melalui tiga metode yang berbeda; yaitu penguapan pelarut, slurry, dan grinding. Pada metode penguapan pelarut, proses nukleasi dan pertumbuhan kristal akan dipicu oleh kondisi supersaturasi (Gagniere *et al.*, 2012). Kondisi supersaturasi akan dipengaruhi oleh pelarut yang dipilih dalam pembentukan kokristal. Selain itu, pelarut tersebut juga berpengaruh pada kekuatan intermolekular kristal, sehingga unit sel kristal dengan kekuatan paling kecil yang akan mendominasi pertumbuhan kristal (Blagden *et al.*, 2007). Persyaratan utama yang harus dipenuhi untuk menjamin keberhasilan pembentukan kokristal menggunakan metode penguapan pelarut adalah kelarutan masing-masing komponen kokristal pada pelarut yang digunakan harus hampir sama atau kongruen. Kokristalisasi antara dua komponen dengan kelarutan yang tidak kongruen akan membentuk campuran kokristal dan padatan komponen atau kokristal sama sekali tidak terbentuk (Blagden *et al.*, 2007; Friscic and Jones, 2009).

Secara teoritis, ASV memiliki kelarutan sebesar 0,2 mg/ml (AHFS, 1999), sedangkan kofomer NKT memiliki kelarutan 0,67 g/ml (O'Neil *et al.*, 2001) pada pelarut etanol. Adanya perbedaan kelarutan yang sangat jauh menunjukkan bahwa kedua bahan komponen pembentuk kokristal berada dalam kondisi inkongruen, sehingga kokristal akan sangat sulit terbentuk. Walaupun demikian, data difraksi sinar-x serbuk, DSC dan uji disolusi *in vitro*, menunjukkan bahwa kokristalisasi antara ASV dan NKT dapat terjadi pada pelarut etanol, walaupun tidak sempurna. Hasil tersebut menunjukkan bahwa terlepas dari faktor kelarutan yang secara langsung berpengaruh pada kondisi supersaturasi, etanol dapat diasumsikan memiliki peranan besar dalam mempengaruhi kekuatan intermolekular kristal ASV-NKT pada proses kokristalisasi. Akan tetapi masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memastikan hipotesa tersebut.

Pada kokristalisasi metode *slurry*, ketika dua komponen pembentuk kokristal memiliki

kelarutan inkongruen, kokristal dapat terbentuk ketika komponen dengan kelarutan lebih rendah ditambahkan pada larutan jenuh atau mendekati jenuh komponen dengan kelarutan lebih tinggi. Suspensi dua komponen yang terbentuk dalam pelarut selanjutnya diaduk selama jangka waktu tertentu untuk meningkatkan laju disolusi dan transformasi kokristal (Childs *et al.*, 2008). Dalam penelitian, jumlah pelarut etanol yang digunakan menghasilkan larutan NKT yang mendekati jenuh. Berdasarkan hasil analisis data difraksi sinar-x serbuk, DSC dan uji disolusi *in vitro*, sampel ASV-NKT SL membentuk fase padatan baru atau kokristal dengan perubahan sifat fisika dibandingkan dengan ASV. Walaupun perubahan puncak difraksi pada data difraksi sinar-x serbuk tidak terlalu signifikan, uji disolusi menunjukkan sampel ASV-NKT SL memiliki profil disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan ASV dan ASV-NKT CF. Hal tersebut disebabkan karena pada sampel ASV-NKT SL terjadi penurunan intensitas puncak difraksi asiklovir (Tabel 1), sehingga, bersama dengan adanya perubahan puncak difraksi, kedua faktor tersebut memberikan efek positif pada proses disolusi sampel.

Metode terakhir yang dilakukan pada penelitian adalah metode *grinding*. Kokristalisasi dengan metode *grinding* merupakan metode mekanokimia melibatkan interaksi padat-padat melalui tiga tahapan proses utama; rebuilding dasa, transformasi fasa, dan tahapan disintegrasi kristal. Kokristalisasi dengan metode *neat grinding* akan dipengaruhi oleh efek kinetik, sedangkan penambahan sedikit pelarut pada metode *liquid assisting grinding* dapat menghasilkan pembentukan kokristal yang lebih cepat dan efisien (Qiao *et al.*, 2011; Fabian and Friscic, 2012; Friscic and Jones, 2012). Bila dibandingkan dengan metode penguapan pelarut dan *slurry* yang membutuhkan pelarut utamanya dalam menghasilkan kondisi saturasi, pada metode *grinding*, secara umum pelarut hanya berperan sebagai katalisator (Friscic and Jones, 2009).

Dari hasil analisa difraksi sinar-x serbuk dan DSC, dapat dilihat adanya pembentukan fase padat baru setelah proses *grinding*, yaitu

kokristal ASV-NKT GR. Akan tetapi dari hasil analisa disimpulkan bahwa proses pembentukan kokristal ASV-NKT GR masih belum optimal. Berbeda dengan metode penguapan pelarut dan *slurry*, fase padat baru yang terbentuk dari metode *grinding* diketahui tidak memperbaiki profil disolusi ASV dan ASV-NKT CF. Walaupun telah terbukti pada beberapa penelitian bahwa proses *grinding* secara manual dapat menghasilkan kokristal dengan baik (Masuda *et al.*, 2012; Sarkar and Rohani, 2015), pada penelitian ini proses *grinding* merupakan metode yang kurang baik untuk membentuk kokristal ASV-NKT. Hal tersebut juga ditunjukkan dengan nilai simpangan data ED15 ASV-NKT GR yang cukup besar. Lemahnya interaksi antara ASV dan NKT pada metode ini menyebabkan homogenitas sampel kurang baik.

Berdasarkan jumlah etanol yang ditambahkan pada proses kokristalisasi ASV-NKT, metode penguapan pelarut, *slurry* dan *grinding* memiliki perbedaan pada kelarutan ASV dan NKT pada etanol. ASV dan NKT berada dalam keadaan terlarut sempurna pada metode penguapan pelarut, keadaan jenuh pada metode *slurry*, dan tidak terlarut pada metode *grinding*. Dari berbagai analisis pada masing-masing metode kokristalisasi, terlihat bahwa metode *grinding* dengan energi mekanik sebagai mekanisme utama pembentukan kokristal merupakan metode yang tidak optimal untuk membentuk kokristal ASV-NKT dibandingkan dengan metode penguapan pelarut dan *slurry*. Oleh karenanya, dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal ASV-NKT lebih dominan dipengaruhi oleh faktor pelarut dan kelarutan komponen dibandingkan dengan faktor mekanik.

KESIMPULAN

Pada proses kokristalisasi ASV-NKT, perbedaan metode pembuatan yaitu penguapan pelarut, *slurry* dan *grinding* menghasilkan fase padat baru yaitu kokristal ASV-NKT dengan profil dan perubahan sifat disolusi yang berbeda-beda. Walaupun demikian, hasil analisis menunjukkan bahwa pembentukan kokristal ASV-NKT pada semua metode belum dapat menghasilkan kokristal ASV-NKT secara

optimal. Dari hasil perbandingan tiga metode, dapat disimpulkan bahwa metode penguapan pelarut dan *slurry* merupakan metode yang lebih baik dibandingkan *grinding* dalam kokristalisasi ASV-NKT.

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F., Soewandhi, S.N., Sasongko, L., Ismunandar, Uekusa, H. 2013. Cocrystal Foemation Between Didanosine and Two Aromatic Acids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(3), 275-80
- American Hospital Formulary Service. 1999. *AHFS Drug Information® 99*. Bethesda, MD : American Society of Health System Pharmachis (AHFS first Medaxon CD-ROM)
- Biswas, N. 2012. Solid Forms and Pharmacokinetics. *In: Wouters, J., Quere, L (Eds). Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, 128-53, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Blagden, M., Matas, M., Gavan, P.T., York, P. 2007. Crystal Engineering of Active Pharmaceutical Ingredients to Improve Solubility and Dissolution Rates. *Advanced Drug Delivery Review*. 59, 617-30.
- Bond, A.D. 2012. Fundamentals Aspects of Salts and Co-crystals. *In: Wouters, J., Quere, L (Eds). Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. 9-28. The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Bruni, G., Maietta, M., Maggi, L., Mustarelli., Ferrara, C., Berbenni, V., Milanese, C., Girella, A., Marini, A. 2013. Preparation and Physicochemical Characterization of Acyclovir Cocrystals with Improved Dissolution Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol 102(11), pp: 4079-86.
- Child, S.L., Rodriguez-Hornedo, N., Sreenivas, L., Jayasankar, A., Maheshwari, C., McCausland, L., Shipplett, R., Stahly,

- B.C. 2008. Screening Strategies Based on Solubility and Solution Composition Generate Pharmaceutically Acceptable Cocrystals of Carbamazepine. *Crystal Engineering Community*. Vol. 10, pp: 856-64.
- Fabian, L., Friscic, T. 2012. Shape and Polarity in Co-crystal Formation : Database Analysis and Experimental Validation. In:Wouters, J., Quere, L (Eds). *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp : 89-109.
- Friscic, T., Jones, W. 2012. Application of Mechanochemistry in the Synthesis and Discovery of new Pharmaceutical Forms : Co-crystals, Salts, and Coordination Compounds. In:Wouters, J., Quere, L (Eds). *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp : 154-87.
- Friscic, T., Jones, W., 2009. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Crystal Growth and Design*. Vol 9 (3), pp : 1621-37.
- Gagniere, E., Mangin, D., Veessler, S., Puel, F. 2012. Co-crystallization in Solution and Scale-up Issues. In:Wouters, J., Quere, L.(Eds) *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp : 188-211.
- Kotak, U., Prajapati, V., Solanki, ., Jani, G., Jha, P. 2015. Co-crystallization Technique Its Rationale and Recent Progress. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 4(4), pp: 1484-1508.
- Masuda, T., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Fujii, K., Uekusa, H., Terada, K. 2012. Cocrystallization and Amorphization Induced by Drug-Excipient Interaction Improves the Physical Properties of Acyclovir. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 422, pp: 160-9.
- Nawatila, R., Nuniek W, A., Siswodihardjo, S., Setyawan, D. 2017. Preparation of Acyclovir-Nicotinamide Cocrystal by Solvent Evaporation Technique with Variation of Solvent. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 10(3), 283-87.
- O'Neil, M.J., Budavari, S., Peckelman, P.E., 2001. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 30th ed. New Jersey: Merck Co. & Inc.
- Patil, S.P., Modi, S.R., Bansai, A.K. 2014. Generation of 1:1 Carbamazepine : Nicotinamide Cocrystals by Spray Drying. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol 62. Pp :251-7.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N.,Davies, A., Trappitt, G. 2011. Pharmaceutical Cocrystals : An Overview. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 419, pp: 1-11.
- Roy,L., Lipert, M.P., Rodriguez-Hornedo, N. 2012. Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability. In:Wouters, J., Quere, L (Eds). *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp : 247-79
- Sarkar, A., Rohani, S., 2015. Cocrystals of Acyclovir with Promising Physicochemical Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 104, pp: 98-105.
- Schultheiss, N., Henck, J.A. 2012. Role of Co-crystals in the Pharmaceutical Development Continuum. In:Wouters, J., Quere, L (Eds). *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp :110-27.
- Schultheiss, N., Newman, A. 2009. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Crystal Growth and Design*. Vol.9 (6), pp: 2950-67.

- Shayanfar, A., Velaga, S., Jouyban, A. 2014. Solubility of Carbamazepine, Nicotinamide, and Carbamazepine-Nicotinamide Cocrystal in Ethanol-Water Mixtures. *Fluid Phase Equilibria*. Vol 363. Pp: 97-105.
- Thakuria, R., Delori, A., Jones, W., Lipert, M.P., Roy, L., Rodriguez-Hornedo, N. 2013. Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 453, pp: 101-125.
- Tomaszewska, I., Karki, S., Shur, J., Price, R., Fotaki, N. 2013. Pharmaceutical Characterisation and Evaluation of Cocrystals : Importance of In Vitro Dissolution Conditions and Type of Coformer. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 453. pp: 380-8.
- Wouters, J., Rome, S., Quere, L. 2012. Monographs on f Most Frequent Cocrystal Formers. In: Wouters, J., Quere, L (Eds). *Pharmaceutical Salts and Cocrystals*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, pp : 338-82.
- Yamashita, H., Hirakura, Y., Yuda, M., Teramura, T., Terada, K. 2013. Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagram Using Thermal Analysis. *Pharmaceutical Research*. Vol 30(1), pp: 70-80.