

## KARAKTERISASI PADATAN HASIL PROSES KOKKRISTALISASI ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN METODE PENGUAPAN PELARUT

**Indra, Rika Yulianti**

Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

Email : [indraf04@stikes-bth.ac.id](mailto:indraf04@stikes-bth.ac.id)

### Abstrak

Sifat fisikokimia bahan aktif menjadi satu hal yang penting dalam mendukung kualitas bahan baku. Pada penelitian ini digunakan teknik kokristalisasi asam mefenamat (AM) dengan menggunakan koformer nikotinamid (NIKO) dan isonikotinamid (INA). Proses kokristalisasi menggunakan metode penguapan pelarut dan padatan yang terbentuk kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan instrumen FT-IR, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD). Berdasarkan hasil karakterisasi tersebut interaksi antara AM dengan NIKO pada perbandingan molar 1:1 tidak terbentuk fase kokristal, sedangkan dengan INA terbentuk fase kristalin baru yang berbeda dengan bahan asalnya, fase ini disebut sebagai kokristal.

**Kata Kunci** : Kokristal, asam mefenamat.

### PENDAHULUAN

Sifat fisikokimia bahan aktif menjadi satu hal yang penting dalam mendukung kualitas bahan baku. Beberapa sifat fisikokimia diantaranya berkaitan dengan proses farmasetika seperti kelarutan, stabilitas fisik, sifat alir, kompresibilitas dan bioavailabilitas. Untuk mencapai kualitas bahan baku yang baik, dapat dilakukan modifikasi struktur fisik dari bahan aktif tersebut. Salah satu modifikasi struktur fisik yang dapat dilakukan adalah dengan pembentukan kokristal atau proses kokristalisasi (Gozali et al., 2014).

Kokristal didefinisikan sebagai padatan kristalin yang mengandung dua atau lebih jenis molekul yang bergabung bersama melalui gaya non-kovalen (Blagden et al., 2007).

Asam mefenamat memiliki laju disolusi yang sangat rendah. Sebanyak 75% asam mefenamat terdisolusi dalam media disolusi HCl 0,1 N dalam waktu 180 menit. Laju disolusi dapat ditingkatkan

dengan cara meningkatkan kelarutan solut. Peningkatan kelarutan dapat dilakukan dengan pembentukan kompleks atau pun dengan cara kokristalisasi (Setyawan dan Dewi, 2009).

Berdasarkan hal tersebut diatas, penelitian ini bertujuan untuk merubah sifat fisikokimia asam mefenamat dengan menggunakan metode kokristalisasi menggunakan koformer nikotinamid dan isonikotinamide menggunakan pelarut tetrahidrofur pada perbandingan molar 1:1.

### METODE PENELITIAN

#### BAHAN

Asam mefenamat (PT. Indofarma), koformer (Sigma Aldrich), nikotinamid (PT Kimia Farma), Isonikotinamid (Sigma Aldrich) Tetrahidrofur (Merck), etanol (Merck) dan aquademineralisata (Brataco, Indonesia).

#### METODE

##### Kokristalisasi Asam Mefenamat

Sejumlah asam mefenamat dan koformer yaitu nikotnamid dan isonikotinamid dengan perbandingan molar 1:1 ditimbang, lalu dimasukkan ke dalam vial. Dilarutkan dalam 50 mL tetrahidrofur dengan bantuan *magnetik stirrer* sampai larut sempurna. Larutan diuapkan pada suhu kamar sampai pelarut habis. Endapan yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi (Triani, 2012).

### Karakterisasi dengan FTIR

Uji dilakukan terhadap asam mefenamat, koformer, campuran fisik keduanya dan kokristal. Tujuannya yaitu untuk mengetahui ada tidaknya ikatan hidrogen yang terbentuk pada pembuatan kokristal. Serbuk diukur dengan spektrofotometer inframerah menggunakan tablet KBr. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  (Mustapa, 2012).

### Karakterisasi dengan difraksi sinar-X serbuk

Uji ini dilakukan terhadap asam mefenamat, koformer, campuran fisik keduanya dan kokristal. Direkam pada sudut  $2\theta$  ( $5-45^\circ$ ) menggunakan difraktometer sinar-X radiasi dengan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit, dioperasikan pada tegangan 40 kV, arus 30 Ma (Mustapa, 2012).

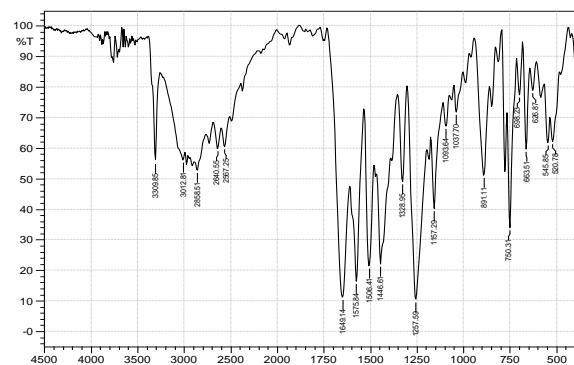
### Karakterisasi dengan *differential scanning calorimetry*

Analisis DSC dilakukan terhadap asam mefenamat, koformer, campuran fisik keduanya dan kokristal. Sejumlah sampel (10 mg) dimasukkan ke dalam *crucible* 10  $\mu\text{L}$ , kemudian dipanaskan dan diukur dari

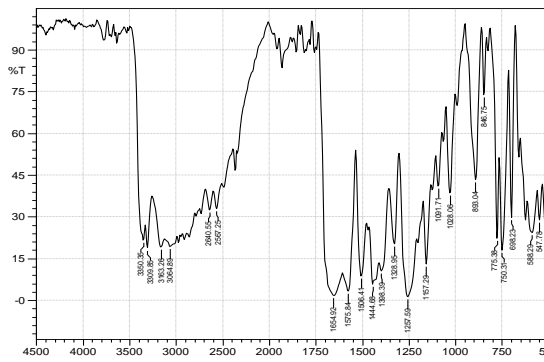
30-250°C. Kecepatan pemanasan 10°C per menit. Sebagai purge gas digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 mL/menit (Mustapa, 2012).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

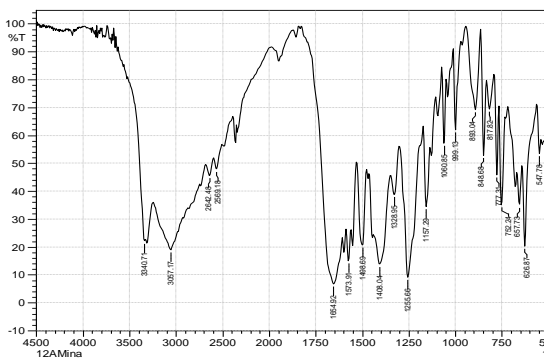
Teknik yang umumnya juga digunakan untuk mengkarakterisasi perubahan polimorfik BAF dan eksipien adalah FTIR. Teknik ini dapat mendeteksi perubahan struktur dengan melihat pergeseran bilangan gelombang vibrasi gugus tertentu. Gambar 1 menunjukkan spektrum FTIR Asam mefenamat sebelum dan Gambar 2 sesudah kokristalisasi dengan nikotinamid. tidak ada pergeseran gugus O-H dan gugus lainnya. Hal ini sesuai dengan hasil difraksi sinar-X serbuk, yaitu tidak terjadinya perubahan struktur internal kristal atau transformasi polimorfik akibat proses kokristalisasi dengan nikotinamid.



Gambar 1 Spektrum FTIR Asam mefenamat



Gambar 2 Spektrum FTIR AM:NIKO (1:1)

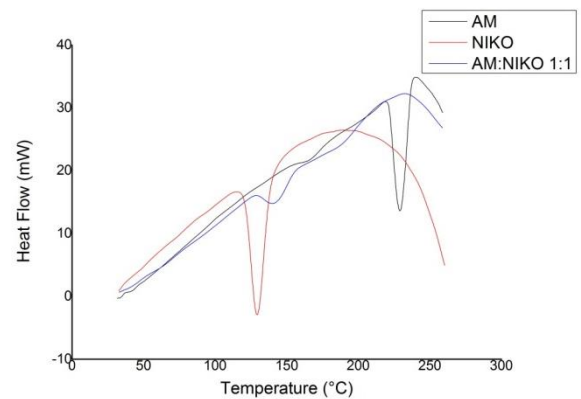


Gambar 3 Spektrum FTIR AM:INA (1:1)

Spektrum FT-IR pada Gambar 5.3 menunjukkan adanya pergeseran getaran renggang gugus OH dan C=O berturut-turut dari 3012 cm<sup>-1</sup> menjadi 3057 cm<sup>-1</sup> dan dari 1649 cm<sup>-1</sup> menjadi 1654 cm<sup>-1</sup> setelah asam mefenamat dilakukan proses kokristalisasi dengan isonikotinamid. Hal ini sesuai dengan hasil difraksi sinar-X serbuk yang menunjukkan adanya pembentukan struktur kristal baru.

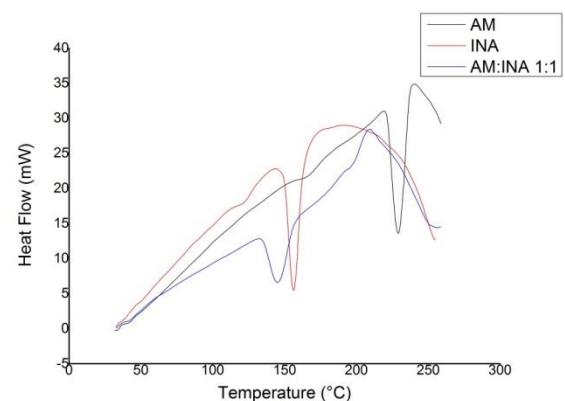
Berdasarkan hasil analisis termogram DSC terlihat puncak endotermik pada asam mefenamat yaitu 229,4 °C dan nikotinamid 129,15 °C, sedangkan padatan hasil kokristalisasi AM:NIKO 1:1 tidak menunjukkan puncak endotermik yang baru yang berbeda terhadap asam mefenamat dengan nikotinamid. Berdasarkan hal

tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak terbentuk fase kokristal antara asam mefenamat dengan nikotinamid.



Gambar 4 Termogram DSC AM:NIKO

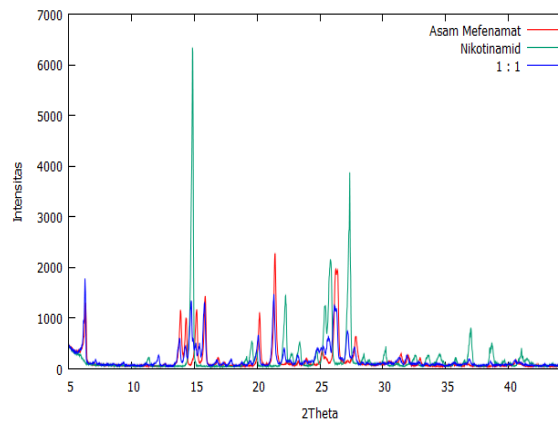
Pada serbuk hasil kokristalisasi AM:INA 1:1 menunjukkan puncak 145,80°C, hal ini mengidentifikasi penurunan titik lebur hasil kokristalisasi yang diduga terbentuknya campuran eutektik pada 145,10°C. Pada campuran eutektik, kedua komponen dapat bercampur sempurna dalam berbagai komposisi pada kondisi leburan, namun eksistensi masing-masingnya akan diperoleh kembali dalam kondisi kristalin (Janah, 2015). Hal ini dapat diakibatkan oleh perbedaan dari bentuk kisi kristal.



Gambar 5 Termogram DSC AM:INA

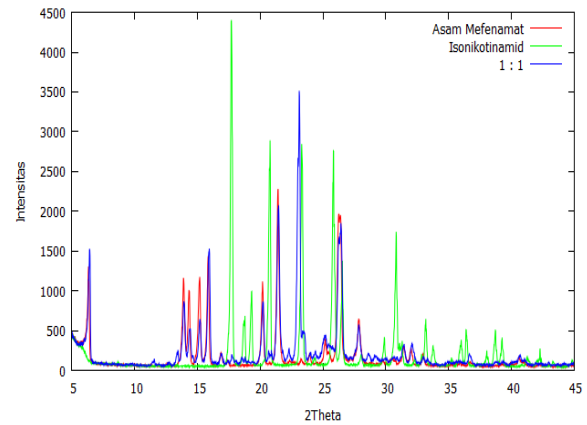
Analisis PXRD dilakukan untuk mengidentifikasi suatu bentuk kristal, dengan membandingkan letak dan

intensitas garis pada difraktogram terhadap garis pada foto sampel yang sudah diketahui (Qiao, et al., 2011). Berdasarkan hasil difraktogram sinar-X diatas, serbuk hasil kokristalisasi antara asam mefenamat dengan nikotinamid tidak ditemukan puncak baru pada difraktogram sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terbentuk kokristal.



Gambar 6 Difraktogram PXR D AM:NIKO

Hasil pola difraksi sinar-X untuk proses kokristalisasi AM dan INA menunjukkan pola idfraksi sinar-X serbuk kokristal AM:INA (1:1) berbeda dengan pola difraksi AM dan INA. Kokristal AM : INA (1:1) menunjukkan puncak baru pada sudut  $2\theta$  adalah  $23,98^\circ$  sehingga dapat disimpulkan bahwa terbentuk fase kokristal antara asam mefenamat dan isonikotinamid pada perbandingan 1:1.



Gambar 5.7 Difraktogram PXR D AM:INA (1:1)

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi pembentukan kokristal antara asam mefenamat dengan nikotinamid pada perbandingan 1:1, sedangkan proses kokristalisasi menggunakan koformer isonikotinamid terjadi pembentukan kokristal. Hal ini berdasarkan analisis karakterisasi pada serbuk hasil kokristalisasi menggunakan instrumentasi FT-IR, DSC dan PXR D.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bethlehem. 2011. **Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development. Current Direction in Cocystal Growth.** New Journal of Chemistry: 9(32): 1659-1672.
- Blagden, N., de Matas, M Gavan, P.T York. 2007. **Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates.** Adv. Drug Deliv. Rev: 59: 617-630.
- Blagden, N., DJ Parkin, A Javed, H Ibrahim, A Gavan, PT De Matosa,

- LL Seaton. 2008. **Current Diraction in Cocrystal Growth. New Journal of Chemistry**: 32: 1659-16732.
- British Comission Secretariat. 2007. **British Pharmacopoeia**. London: British Comission Secretariat.
- Chieng, N., R Thomas, A Jaakko. 2011. **An Overview of Recent Studies on The Analysis of Pharmaceutical Polymorphs. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**: 55: 618-644.
- Childs, L Scott, Zaworotko dan J Michael. 2009. eds. **"The Reemergence of Cocrystals: The Crystal Clear Writing is on the Wall Introduction to Virtual Special Issue on Pharmaceutical Cocrystals"**. *Crystal Growth and Design*: 9(10): 4208.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. **Farmakope Indonesia. Edisi V**. Jakarta: Kementerian Kesehatan; hal 87.
- Gozali, D., Putra dan I Sopyan. 2014. **Pengaruh Modifikasi Kristal Kalsium Atorvastatin Terhadap Laju Disolusi**. *Bionatura-Jurnal Ilmu-ilmu Hayati dan Fisik*: 16(2): 83-88.
- Hammond, C. 2009. **The Basic of Crystallography and Diffraction**. New York: Oxford University Press.
- M Patil et al. 2011. **Solid Dispersion: Strategy to Enhance Solubility**. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*: 8(2): 66-73.
- Martin A, J Swarbrick, A Cammarata. 1990. **Physical Pharmacy (1st and 2nd ed)**. Philadelphia: 846: 559-637.
- Mirza, S., Inna Miroshnyk, Jyrki Heinamaki, Jouko Yliruusi. 2008. **Cocrystal: an Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solids**.24(2): 90-95.
- Mustapa, Dieki Rian. 2012. **Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat [SKRIPSI]**. Depok: UI.
- Reddy, Kumar dan Karunakar. 2011. **Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach [Ulasan]**. *Dissolution Technologies*: 31-37.
- Schultheiss, N dan A Newman. 2009. **Pharmaceutical Cocrystal and Their Physicochemical Properties**. *Crystal Growth and Design*, 9: 2950-2967.
- Sekhon, BS. 2009. **Pharmaceuticals Cocrystral – a review**. *Pharmaceutical*: 50(3): 99-100.
- Setyawan, Dwi dan Dewi Isadiartuti. 2009. **Karakterisasi Kompleks Inklusi Asam Mefenamat –  $\beta$ -Siklodekstrin yang Dibuat dengan Metode Freeze Drying**. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*: 1.1: 1-9
- Settle, F. 1997. **Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry**. Prentice Hall PTR, Upper Saddle River.

Triani, Fienda. 2012. **Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal terhadap Kelarutan Karbamazepin menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer** [SKRIPSI]. Depok: Ekstensi Farmasi FMIPA UI.

Zaini, E., C Yeyet, Sumirtapura, N Sundani, Soewandhi, A Halim. 2010. **Identifikasi Interaksi Fisika Antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol Dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi**. *Majalah Farmasi Indonesia*: 21(1): 32-39.