

**PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL
IBUPROFEN-TROMETHAMIN**

SKRIPSI

Oleh:

ARFA FADILLA

21110027



**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA BARAT
PADANG
2025**

**PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL
IBUPROFEN – TROMETHAMIN**

SKRIPSI

Oleh:

ARFA FADILLA

21110027

Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Gelar Sarjana pada
Program Studi Farmasi Program Sarjana
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA BARAT
PADANG**

2025

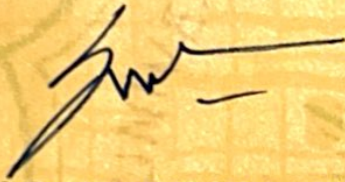
HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Skripsi : Pembentukan Multikomponen Kristal Ibuprofen -
Tromethamin
Nama Mahasiswa : Arfa Fadilla
NIM : 21110027
Program Studi : Farmasi

Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan di depan panitia sidang ujian akhir Sarjana pada Program Studi Farmasi Program Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Muhammdiyah Sumatera Barat dan dinyatakan lulus pada tanggal, 08 Juli 2025

Mengetahui

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Apt. Erizal Zaini, M.Si
NIP. 197304101998021001

Pembimbing Pendamping



Apt. Afdhil Arel, M.Farm
NIDN. 1020128401

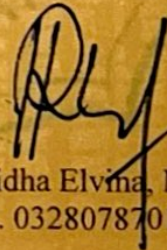
Menyetujui

Dekan Fakultas Farmasi



Dedi Satria, S.Si., M.Eng., Ph.D
NIDN. 1030098002

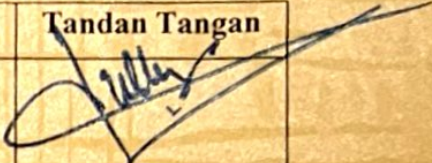
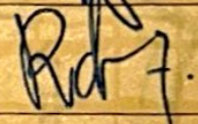
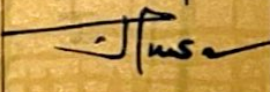
Ketua Program Studi Farmasi



apt. Ridha Elvina, M.Farm
NIDN. 0328078701

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini telah dipertahankan di depan pembahas Ujian Komprehensif
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat Pada
Tanggal: 08 Juli 2025

No	Nama	Jabatan	Tandan Tangan
1.	Apt. Uly Chairunisa, S.Farm., M.Farm	Ketua	
2.	Prof. Dr. Apt. Erizal Zaini, S.Si, M.Si	Penguji 1	
3.	Apt. Afdhil Arel, S.Farm., M.Farm	Penguji 2	
4.	Apt. Rida Rosa, S.Farm., M.Farm	Penguji 3	
5.	Apt. Isra Reslina, S.Farm., M.Farm	Penguji 4	

RIWAYAT HIDUP

Arfa Fadilla adalah nama penulis skripsi ini. Penulis merupakan anak pertama dari pasangan Bapak Nazaruddin dan Ibu Nurasiah. Penulis lahir pada tanggal 30 Juni 2003, di Danau Sati, Rokan Hulu, Provinsi Riau. Penulis memulai pendidikan di Taman Kanak-Kanak pada tahun 2008 di TK Aisyiah Bustanul Athfal Pasir Pengaraian dan menyelesaikan taman kanak-kanak pada tahun 2009. Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang Sekolah Dasar di SD Muhammadiyah Rambah dan tamat pada tahun 2015. Pada tahun yang sama penulis melanjutkan pendidikan di Madrasah Tsanawiyah Negeri 1 Rambah selama tiga tahun penulis menempuh pendidikan di tingkat Madrasah Tsanawiyah dan penulis melanjutkan pendidikan di SMA Negeri 1 Rambah, penulis menyelesaikan pendidikan di tahun 2021. Pada tahun yang 2021 penulis terdaftar sebagai Mahasiswa di Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat Fakultas Farmasi Program Studi Farmasi Program Sarjana.

Padang, 08 Juli 2025



Arfa Fadilla

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Arfa Fadilla
NIM : 21110027
Judul Skripsi : Pembentukan Multikomponen Kristal Ibuprofen -
Tromethamin

Dengan ini menyatakan bahwa:

- a. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dari unsur plagiarisme, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
- b. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut kepada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.

Padang, 08 Juli 2025



Arfa Fadilla

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warohmatullahi Wabarokatuh

Alhamdulillah atas kehadiran Allah SWT. yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan skripsi dengan judul “**Pembentukan Multikomponen Kristal Ibuprofen-Tromethamin**” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan dalam program studi farmasi program sarjana fakultas farmasi. Tidak lupa sholawat beriringkan salam selalu terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

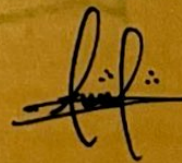
Saya menyadari sepenuhnya bahwa kepenulisan skripsi ini tidak akan terselesaikan tanpa adanya dukungan, arahan, dan doa dari semua pihak. Untuk itu saya ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dedi Satria, S.Si., M. Eng., Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat
2. Ibu Apt. Ridha Elvina, M. Farm selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat.
3. Bapak Prof. Dr. Apt. Erizal Zaini, S. Si., M. Si selaku dosen pembimbing I dan Bapak Apt. Afdhil Arel, M. Farm selaku dosen pembimbing II saya, yang sudah membimbing dan mengarahkan kepenulisan skripsi ini.
4. Bapak Ibu dosen, Prananta Laboratorium, dan Tenaga Kependidikan yang dengan ikhlas membagi ilmunya dan memberikan bantuan serta bimbingan kepada penulis.
5. Cinta pertama serta panutan penulis Ayahanda Nazaruddin dan pintu surga penulis Ibunda Nurasiah, dua orang yang selalu mengusahakan atas apapun agar penulis dapat menempuh pendidikan setinggi-tingginya. Dua orang yang selalu memberikan dukungan, motivasi, beserta doanya agar dipermudah segala urusan perkuliahan penulis, hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Besar harapan penulis kepada Ayahanda dan Ibunda untuk selalu menyaksikan keberhasilan penulis di masa yang akan datang.

6. Saudara saya Irgi Fahrezi dan Saudari saya Arsyia Aqila Aulia yang menjadi penyemangat penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Penulis berharap, semoga selalu dapat menjadi contoh yang baik bagi Saudara dan Saudari.
7. Sahabat terdekat penulis yang selalu meluangkan waktunya dan membantu serta menyemangati penulis yaitu Aisyah Silvi Angraini, Andre Ardinur, Ardini Delia Fitri, Khofiyanisa, dan Zaskya Azzahra.
8. Sahabat masa kecil penulis yang selalu memberikan support dan doa terbaiknya yaitu Ariyani, Amira Sari Siagian, dan Dhea Wahyuningsih.
9. Teman-teman seperjuangan di Fakultas Farmasi Angkatan 2021 yang selalu memberikan suportnya.
10. Terakhir dan tak terlupakan, kepada diri penulis sendiri, Arfa Fadilla. Terima kasih sudah memilih bertahan, mau berjuang, tetap ada sampai saat ini, serta menjadi perempuan yang kuat dan ikhlas atas segala perjalanan hidup yang terkadang mengecewakan dan menyakitkan itu. Skripsi ini adalah bukti atas kegigihan dan semangat untuk meraih gelar sarjana farmasi. Bagaimanapun kehidupan yang akan datang, hargailah dirimu, rayakan dirimu, dan berbahagialah selalu atas segala prosesnya.

Penulis menyadari bahwa kepenulisan dari skripsi ini masih banyak kurangnya dan perbaikannya. Untuk itu, sekiranya sanggahan dan saran yang membangun sangat diperlukan disini. Penulis berharap semoga kepenulisan skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada siapa pun yang membacanya terutama untuk bidang keilmuan Farmasi.

Padang, 08 Juli 2025



Arfa Fadilla

ABSTRAK

PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL IBUPROFEN-TROMETHAMIN

Oleh:
Arfa Fadilla
21110027

Ibuprofen merupakan pilihan utama dalam pengobatan nyeri akut dan termasuk kedalam golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID). Tantangan dalam memformulasi ibuprofen terletak pada permeabilitasnya yang tinggi tetapi memiliki tingkat kelarutan yang rendah (BCS II). Tujuan dari penelitian ini adalah meningkatkan kelarutan ibuprofen dengan melakukan modifikasinya menjadi multikomponen kristal dengan bantuan koformer tromethamin. Multikomponen kristal dibuat menggunakan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG) dengan perbandingan ekuimol 1:1. Multikomponen kristal dikarakterisasi menggunakan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Differential Scanning Colorimetry* (DSC), *Spektrofotometer Fourier Transformasi-Infrared* (FTIR), dan *Scanning electron microscope* (SEM). Peningkatan puncak endotermik dari ibuprofen dalam multikomponen kristal dengan DSC dan peningkatan intensitas puncak difraksi dari ibuprofen pada PXRD menunjukkan adanya peningkatan derajat kristalinitas. Karakterisasi dengan FTIR menunjukkan adanya kemunculan gugus -NH yang mengidentifikasi terbentuknya ikatan hidrogen dan mikrofotofrasi SEM yang membentuk fasa kokristalin baru dibanding bentuk tunggalnya. Uji disolusi menggunakan dapar fosfat pH 7,2 dari ibuprofen, multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (1:1), dan pembanding tablet ibuprofen pada menit ke-60 terdisolusi sebesar 42,757%, 67,730%, dan 83,685%.

Kata kunci: Ibuprofen, tromethamin, multikomponen kristal, LAG, laju disolusi

ABSTRACT

FORMATION OF CRYSTAL MULTICOMPONENTS IBUPROFEN-TROMETHAMINE

By:
Arfa Fadilla
21110027

Ibuprofen is the main choice in the treatment of acute pain and is included in the Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) group. The challenge in formulating ibuprofen lies in its high permeability but low solubility (BCS II). The purpose of this study was to increase the solubility of ibuprofen by modifying it into a multicomponent crystal with the help of tromethamine coformer. Multicomponent crystals were made using the Liquid Assisted Grinding (LAG) method with an equimolar ratio of 1:1. Multicomponent crystals were characterized using Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Differential Scanning Colorimetry (DSC), Fourier Transform-Infrared Spectrophotometer (FTIR), and Scanning electron microscope (SEM). The increase in the endothermic peak of ibuprofen in multicomponent crystals with DSC and the increase in the intensity of the diffraction peak of ibuprofen in PXRD indicate an increase in the degree of crystallinity. Characterization with FTIR shows the emergence of -NH groups that identify the formation of hydrogen bonds and SEM microphotofractions that form a new cocrystalline phase in its single form. Dissolution test using phosphate buffer pH 7.2 of ibuprofen, multicomponent ibuprofen-tromethamine crystals (1:1), and ibuprofen tablet comparators at the 60th minute dissolved by 42,757%, 67,730%, and 83,685%.

Keywords: Ibuprofen, tromethamine, multicomponent crystals, LAG, dissolution rate

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
HALAMAN PERNYATAAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACK	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Keaslian Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Ibuprofen.....	7
2.2 Tromethamin.....	8
2.3 Multikomponen Kristal	9
2.4 Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi.....	13
2.5 Kelarutan.....	15
2.6 Disolusi	16
2.7 Spektrofotometri UV-Visible.....	17
2.8 Kerangka Konsep.....	18
2.9 Hipotesis.....	19
BAB III METODE PENELITIAN.....	20
3.1 Desain Penelitian.....	20

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

UPT. Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

3.2	Tempat dan Waktu Pelaksanaan	20
3.3	Sampel Penelitian.....	20
3.4	Variabel Penelitian	20
3.5	Defenisi Operasional.....	20
3.6	Instrumen Penelitian.....	21
3.7	Prosedur Kerja.....	22
3.8	Skema Langkah Kerja	25
3.9	Analisis Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		26
4.1	Identifikasi Zat Aktif dan Pemeriksaan Bahan Baku.....	26
4.2	Evaluasi Multikomponen Kristal Ibuprofen-Tromethamin	27
4.3	Uji Disolusi	32
4.4	Analisis Data	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		35
5.1	Kesimpulan	35
5.2	Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA		36
LAMPIRAN.....		40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Certificate of analysis ibuprofen.....	40
Lampiran 2. Certificate of analysis tromethamin.....	41
Lampiran 3. Skema kerja	43
Lampiran 4. Bentuk dari sampel ibuprofen, tromethamin, dan multikomponen kristal ibuprofen – tromethamin.....	44
Lampiran 5. Hasil uji disolusi ibuprofen murni	45
Lampiran 6. Hasil uji disolusi multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin ...	46
Lampiran 7. Hasil uji disolusi tablet ibuprofen.....	47
Lampiran 8. Hasil perhitungan statistik dengan analisa ANOVA dua arah	48
Lampiran 9. Perhitungan pembuatan multikomponen kristal ibuprofen – tromethamin (1:1).....	50
Lampiran 10. Spektrum panjang gelombang maksimum ibuprofen.....	51
Lampiran 11. Perhitungan pembuatan larutan induk ibuprofen dan seri kadar untuk kurva kalibrasi dalam dapar fosfat pH 7,2	52
Lampiran 12. Perhitungan rata-rata % disolusi ibuprofen murni.....	54

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur molekul ibuprofen	7
Gambar 2.2 Struktur molekul tromethamin	8
Gambar 2.3 Kerangka konsep	18
Gambar 3.1 Skema langkah kerja	25
Gambar 4.1 Difatogram Sinar-X gabungan ibuprofen (a), tromethamine (b), dan multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (c).....	27
Gambar 4.2 Termogram DSC gabungan ibuprofen (a), tromethamin (b), dan multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (c).....	29
Gambar 4.3 Spektrum FTIR gabungan ibuprofen (a), tromethamine (b), dan multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (c).....	30
Gambar 4.4 Mikrofotografi ibuprofen (a), tromethamine (b), dan multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (c)	32
Gambar 4.5 Perbandingan profil disolusi antara ibuprofen murni, multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (1:1), dan tablet ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	33

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 keaslian karya.....	3
Tabel 2.1 Istilah kelarutan [28]	16
Tabel 3.1 Formulasi multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin.....	22
Tabel 4.1 Hasil pemeriksaan bahan baku ibuprofen [10]	26
Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan bahan baku tromethamin [10].....	26
Tabel 4.3 Intensitas puncak spesifik multikomponen kristal ibuprofen – tromethamin pada difatogram sinar-x	28
Tabel 4.4 Data termogram ibuprofen, tromethamine, dan multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin	29
Tabel 4.5 Perbandingan bilangan gelombang ibuprofen, tromethamin, dan multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin (1:1)	31
Tabel 4.6 Hasil uji disolusi ibuprofen murni, multikomponen kristal ibuprofen- tromethamin (1:1), dan pembanding tablet ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	33

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun ataupun dengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	NAMA	Halaman
NSAID	<i>Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i>	1
COX	<i>Cyclooxygenase</i>	1
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>	1
BAF	Bahan Aktif Farmasi	2
LAG	<i>Liquid Assisted Grinding</i>	2
XRD	<i>X-ray Differential</i>	2
FTIR	<i>Fourier Transformasi Infrared</i>	3
DSC	<i>Differential Scanning Colorimetry</i>	3
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>	3
HME	<i>Hot Melt Extrusion</i>	12
SXRD	<i>Single Crystal X-ray Diffraction</i>	13
PXRD	<i>Powder X-ray Diffraction</i>	13
COA	<i>Certificate of Analysis</i>	20
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>	23

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Ibuprofen merupakan pilihan utama dalam pengobatan nyeri akut dan kronis tertua didunia yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1960-an. Ibuprofen juga termasuk ke dalam golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID), bekerja dengan cara menghambat enzim *Cyclooxygenase* (COX) yang berperan dalam sistem prostaglandin dalam mengatasi peradangan, nyeri dan demam [1]. Ibuprofen dalam formulasi dapat dibuat dalam berbagai macam bentuk topikal seperti tablet, kapsul, dan lainnya. Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ibuprofen termasuk ke dalam golongan obat kelas II, yang mana memiliki tingkat kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi. Jadi, tantangan dalam memformulasikan ibuprofen sendiri terletak pada bioavailabilitasnya sesuai dengan bentuk sediaannya [2].

Ibuprofen sendiri memiliki kelarutan bersifat lipofilik yang tinggi dengan nilai pKa yaitu 4,4 sehingga berdampak pada kelarutannya yang sangat rendah dalam udara. Secara fisiologis, ibuprofen dapat berada pada kondisi asam yang tidak terionisasi, yang menyebabkan sifat lipofilik pada ibuprofen [4]. Salah satu alternatif dalam meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ibuprofen dapat dilakukan dengan strategi inovatif, seperti teknik kristalisasi. Strategi ini dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ibuprofen.

Parameter kunci dari suatu pengembangan formulasi farmasi adalah kelarutan obat, karena dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan keefektivan obat yang digunakan. Ketika obat yang dikonsumsi tidak dapat larut dengan baik, akan sulit bagi zat aktif untuk mencapai konsentrasi terapeutik dalam sirkulasi sistemik. Maka dari itu diperlukan beberapa metode yang dapat meningkatkan kelarutan obat seperti pembentukan multikomponen kristal, disperse padat, kompleksasi, dan nanoteknologi [5].

Multikomponen kristal merupakan salah satu metode peningkatan kelarutan dalam bentuk sistem kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen terikat secara kovalen pada struktur kristalnya. Pembentukan multikomponen kristal digunakan dalam aplikasi pengembangan farmasi untuk meningkatkan sifat fisikokimia dari

Bahan Aktif Farmasi (BAF), terutama dalam hal kelarutan dan stabilitas sediaan. Sistem multikomponen kristal terdiri dari beberapa jenis interaksi seperti garam, kokristal, dan kompleks inklusi [6].

Salah satu faktor penting yang dapat mempengaruhi proses pembentukan multikomponen kristal adalah pemilihan koformer. Koformer merupakan senyawa yang berfungsi sebagai komponen tambahan dalam formulasi kokristal pada sistem pembentukan multikomponen kristal. Syarat pemilihan komponen kokristal yang baik meliputi kemampuan koformer mengikat hidrogen, ketercampuran, stabilitas termal serta kristalisasi, profil toksisitas yang rendah, dan peningkatan sistem fisikokimia [7].

Pemilihan tromethamin sebagai koformer didasari karena adanya sifat fisikokimia dan kemampuan dalam peningkatan kelarutan zat aktif. Pada penelitian Revika Rachmaniar, dkk, menunjukkan bahwa penggunaan tromethamin sebagai koformer dapat menghasilkan multikomponen kristal yang memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan zat aktif tunggal. Dikarenakan adanya interaksi non-kovalen yang kuat antara tromethamin dan zat aktif, yang dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas zat [8]. Selain itu tromethamin memiliki profil toksisitas yang relatif rendah dan telah digunakan secara luas untuk formulasi sediaan farmasi, sehingga dianggap aman untuk penggunaan aplikasi klinis [8].

Preparasi multikomponen kristal dilakukan dengan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG). Teknik *Liquid Assisted Grinding* (LAG) merupakan teknik yang menggunakan penggabungan antara penggilingan dalam keadaan padat dengan penambahan sejumlah pelarut, yang dapat memfasilitasi interaksi antar molekul dan meningkatkan kelarutan, sehingga dapat mendorong pembentukan kokristal dan bentuk multikomponen lainnya. Efektivitas pembentukan multikomponen kristal dengan teknik *Liquid Assisted Grinding* (LAG) dihubungkan dengan kemampuannya dalam menciptakan lingkungan interaksi molekuler [9].

Pembentukan multikomponen kristal antara ibuprofen-tromethamin diharapkan dapat membentuk fasa kristal baru yang dapat meningkatkan laju disolusi dari ibuprofen. Karakterisasi dari multikomponen kristal dapat dilakukan dengan menggunakan analisis *X-ray Differential* (XRD), *Differential Scanning*

Colorimetry (DSC), Spektrofotometer *Fourier Transformasi-Infrared* (FTIR), dan *Scanning electron microscope* (SEM). Kemudian evaluasi multikomponen kristal akan dilakukan dengan menggunakan uji kelarutan dan laju disolusi untuk melihat bioavailabilitas zat aktif ibuprofen [2].

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini diantaranya ialah:

1. Apakah multikomponen kristal dari ibuprofen dan tromethamin sebagai koformer dapat membentuk fasa kristal baru?
2. Bagaimana profil disolusi yang terbentuk dari multikomponen kristal antara ibuprofen dengan tromethamin sebagai koformer?

1.3 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 keaslian karya

Deskripsi	Penelitian Sebelumnya		Rencana Penelitian
Peneliti	S P Susilo, dkk ,2021	Uswatul Hasanah, dkk, 2024	Arfa fadilla, 2025
Judul	Pengembangan dan validasi metode analisis kristal multikomponen ibuprofen dengan asam malat dan tartarat menggunakan spektrofotometri	Kristal Multikomponen Tenoxicam-Tromethamine: Karakteristik Fisikokimia, Kelarutan, dan Evaluasi Disolusi	Pembentukan Multikomponen Kristal Ibupofen-Tromethamin
Variabel	Variabel independen: Hasil validasi dari linearitas, akurasi, presisi, dan interferensi placebo, serta kelarutan ibuprofen	Variabel independen: Multikomponen kristal yang terbentuk dari tenoxicam-teomethamin pada teknik preparasi penggilingan tetes pelarut	Variabel independen: Multikomponen kristal yang terbentuk dari ibuprofen-tromethamin pada teknik <i>Liquid Assited Grinding</i> (LAG)

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

UPT. Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

Metode

dan multikomponen kristal yang terbentuk	Variabel dependen: kelarutan dan laju disolusi tenoxicam	Variabel dependen: kelarutan dan laju disolusi dari Ibuprofen
Variabel dependen: Konsentrasi ibuprofen, komposisi kristal yang terbentuk, medium larutan, panjang gelombang (265 nm), koformer (asam malat dan asam tartarat), waktu, dan suhu uji		
Metode analisis ibuprofen dalam kristal multikomponen menggunakan spektrofotometer UV dengan parameter linearitas, akurasi, presisi, dan interferensi plasebo.	Menggunakan teknik penggilingan tetes pelarut, kristal multikomponen disintesis dengan menggabungkan tenoxicam dan trometamin dalam proporsi yang sama. Sifat fisikokimia kristal multikomponen dinilai melalui difraksi sinar-X serbuk (PXRD), kalorimetri pemindaian	Menggunakan teknik <i>Liquid Assited Grinding</i> (LAG) , kristal multikomponen disintesis dengan menggabungkan ibuprofen dan trometamin dalam proporsi yang sama. Sifat fisikokimia kristal multikomponen dinilai melalui difraksi sinar-X serbuk (PXRD), kalorimetri

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

UPT. Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

Hasil

Hasil analisis menunjukkan ibuprofen memiliki panjang gelombang maksimum 265 nm. Linearitas, akurasi, presisi, dan interferensi plasebo memenuhi persyaratan.

diferensial (DSC), pemindaian diferensial (DSC), dan spektroskopi FT-IR. Uji kelarutan dan profil laju disolusi dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas pembentukan kristal multikomponen dibandingkan dengan tenoxicam utuh.

Kristal multikomponen menunjukkan karakteristik khas dalam difraktogram, termasuk titik leleh yang berubah, dan pergeseran puncak spektrum FT-IR. Dalam sistem kristal multikomponen, kelarutan tenoksikam menunjukkan peningkatan yang nyata, khususnya dengan faktor 11,130.

-

1.4 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini antara lain ialah:

1. Mengetahui bentuk fasa baru multikomponen kristal dari ibuprofen dan tromethamin sebagai koformer.
2. Mengetahui profil disolusi yang terbentuk dari multikomponen kristal antara ibuprofen dengan tromethamin sebagai koformer.

1.5 Manfaat Penelitian

Mengatasi masalah disolusi dari ibuprofen yang dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya sebagai zat aktif yang paling banyak digunakan dengan bantuan tromethamin sebagai koformer. Serta menggunakan pengembangan multikomponen kristal sehingga diperoleh formulasi baru dari ibuprofen yang memiliki profil disolusi yang lebih baik.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, mengganggakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

UPT. Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat



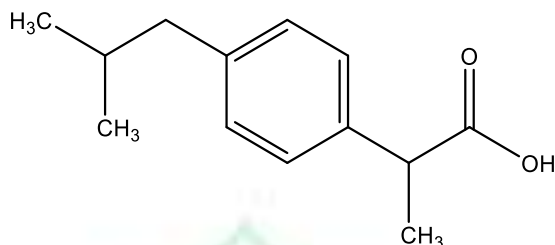
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ibuprofen

2.1.1 Tinjauan Umum



Gambar 2.1 Struktur molekul ibuprofen

Nama senyawa	: Ibuprofen
Nama IUPAC	: (RS)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl) propanoic acid
Pemerian	: Serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau lemah
kelarutan	: Sangat mudah larut dalam etanol, metanol, dan aseton, metanol, aseton, dan kloroform, sukar larut dalam etil asetat, dan praktis tidak larut dalam air.
Rumus molekul	: $C_{13}H_{18}O_2$
Berat molekul	: 206,28 g/mol
Pka	: $4,37 \pm 0,07$ dan $5,24 \pm 0,07$
Titik leleh	: $75-78^{\circ}C$
Kegunaan	: Analgesik (Zat aktif)
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat [10]

Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ibuprofen termasuk ke dalam golongan obat BCS kelas II, yang mana memiliki tingkat kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi. Dapat disimpulkan bahwa ibuprofen memiliki sifat disolusi yang rendah karena kelarutannya rendah dalam air, dan memiliki sifat permeabilitas yang tinggi, sehingga memungkinkannya cepat dalam melewati membran biologis yang menyebabkannya terserap dengan baik di saluran cerna [2]. Kelarutan dari ibuprofen sendiri terletak pada rentang 11 µg/ml di dalam air. Dengan kelarutannya yang rendah ini menimbulkan tantangan tersendiri terhadap sistem penghantaran obatnya, karena dapat terjadi

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

penghambatan penyerapan obat dalam darah. Berbagai strategi kemudian di uji coba dalam meningkatkan kelarutan ibuprofen [5].

2.1.2 Tinjauan Farmakologi

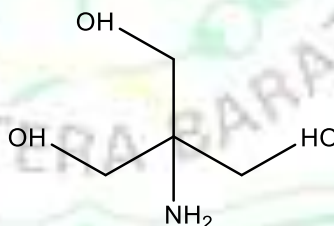
Ibuprofen termasuk ke dalam golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yang paling sering digunakan pada pasien pediatrik dan dewasa. Mekanisme kerja dari ibuprofen mempengaruhi enzim *Cyclooxygenase* (COX), sehingga terjadi penurunan kinerja prostaglandin yang berupa perangsangan nyeri dan inflamasi. Sifat farmakologis dari ibuprofen membuatnya termasuk ke dalam golongan analgesik multifungsi, dimanfaatkan dalam pengelolaan nyeri dismenore, osteoarthritis, dan ketidaknyamanan pasca operasi [1].

2.1.3 Tinjauan Farmakokinetik

Absorpsi ibuprofen pada sistem pencernaan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam waktu 1-2 jam dengan bioavailabilitas sekitar 80-90%. Distribusi ibuprofen berikatan pada protein dengan konsentrasi 90-98%, dengan volume distribusi yang rendah sekitar 0,1-0,2 L/Kg. Metabolisme ibuprofen terjadi didalam hati dengan bantuan enzim sitokom P450 menjadi 2-hidroksi ibuprofen dan 3-hidroksi ibuprofen yang inaktif. Ibuprofen dieksresikan melalui urin dengan waktu paruh eliminasi 1,8-2,5 jam [4].

2.2 Tromethamin

2.2.1 Tinjauan Umum



2-amino-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol

Gambar 2.2 Struktur molekul tromethamin

Nama senyawa	: Tromethamin
Nama IUPAC	: 2-Amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol
Pemerian	: Serbuk kristal putih atau hampir putih, higroskopis
kelarutan	: Larut dalam air, sedikit larut dalam etanol, dan tidak larut dalam kloroform atau eter

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

Rumus molekul	: $C_4H_{11}NO_3$
Berat molekul	: 121,14 g/mol
Pka	: 8,1
Titik leleh	: 171-172°C
Kegunaan	: Koformer
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat [11]

2.2.2 Tinjauan Farmakologi

Tromethamin merupakan senyawa yang dapat diklasifikasikan sebagai eksipien farmasi terutama sebagai agen penyangga dalam formulasi. Senyawa ini sangat penting dalam pembuatan kokristal *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID), karena dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitasnya [12]. Tromethamin sebagai koformer melibatkan interaksi non-kovalen berupa ikatan hidrogen. Tromethamin mengandung gugus hidroksil dan amina yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus asam karboksilat, seperti ibuprofen dan tenoksikam. Interaksi ini tidak hanya menstabilkan kisi kristal tetapi juga meningkatkan kelarutan obat dengan mengurangi penghalang energi untuk kelarutan [12].

2.2.3 Tinjauan Farmakokinetik

Proses absorpsi dari tromethamin umumnya langsung masuk ke sirkulasi sistemik tanpa melewati gastrointestinal. Kemampuan distribusi tromethamin menembus ruang intera seluler untuk menetralisir asidosis dengan mengikat ion hidrogen. Metabolisme tromethamin tidak signifikan pada bagian hati atau organ lainnya karena fungsinya yang hanya sebagai buffer untuk mengubah ion hidrogen menjadi produk netral. Dieksresikan dalam bentuk yang tidak berubah pada ginjal dengan waktu paruh eliminasi 3-6 jam [8].

2.3 Multikomponen Kristal

Multikomponen kristal merupakan inovasi baru dalam formulasi farmasi, terkhusus untuk meningkatkan kelarutan obat dan bioavailabilitas obat yang sukar larut. Kristal terbentuk dari proses penggabungan Bahan Aktif Farmasi (BAF) dengan satu atau lebih koformer, yang dapat memberikan sifat fisikokimia melalui interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, gaya van der Waals, dan interaksi elektrostatik [12]. Multikomponen kristal dapat diklasifikasikan menjadi solvant,

garam dan kokristal. Solvat mengandung molekul padat dan cair, pada garam kedua molekul bermuatan dan salah satunya molekul cair, sedangkan pada kokristal terkandung molekul padat. Pembentukan multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisikokimia kristal tanpa mengubah sifat kimia dari molekul yang terbentuk [13].

2.3.1 Klasifikasi Multikomponen Kristal

1. Solvat

Solvat merupakan bentuk dari senyawa kristal yang terdapat molekul pelarut dalam struktur kristalnya, yang dapat mempengaruhi sifat fisik dan kimia dari zat aktif. Pelarut dapat membentuk ikatan hidrogen dan membentuk koordinasi dengan ikatan kovalen dalam kisi kristal zat aktif. Ukuran molekul yang kecil dari solvat dipengaruhi oleh berat molekul dari zat aktif. Ikatan hidrogen yang terbentuk antar solvat didapatkan dari molekul air yang memiliki atom donor dan akseptor ikatan hidrogen [14]. Pembentukan kristal solvat dapat berdampak pada parameter kelarutan, laju disolusi, stabilitas, termodinamika, dan bioavailabilitas zat aktif.

2. Garam

Garam merupakan senyawa yang terdiri dari kation dan anion. Pembentukan garam terjadi karena adanya reaksi asam dan basa pada zat aktif dengan counter ion. Pembentukan garam dalam multikomponen kristal dapat dilakukan dengan pertimbangan biaya yang tidak terlalu besar dan strategi yang sederhana dalam mengatasi masalah kelarutan zat aktif dan meningkatkan bioavailabilitas zat aktif agar dapat terionisasi [2].

Pembentukan dalam proses pembentukan multikomponen kristal merupakan proses yang melibatkan interaksi ion positif dan negatif dalam dua komponen yang berbeda atau lebih yang mana hasil interaksi ini menyebabkan terbentuknya struktur kristal baru. Pembentukan garam dapat berdampak pada parameter kelarutan, laju disolusi instrinsik, kristalinitas, higroskopisitas, titik leleh, dan sifat alir zat aktif [2].

3. Kokristal

Kokristal merupakan struktur kristal yang dapat terdiri dari dua komponen atau lebih yang berbeda, dimana satu komponen berupa zat aktif sementara komponen lainnya berupa koformer yang dapat meningkatkan sifat fisikokimia zat aktif [15]. Pembentukan kokristal dalam multikomponen kristal melibatkan interaksi antar zat aktif dan koformer dalam pembentukan ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen, gaya van der Waals, dan interaksi elektrostatik. Ikatan hidrogen berperan penting dalam pembuatan kokristal dikarenakan susunan supramolekul dari kokristal dapat didasari dengan adanya pengaruh kuat atau lemahnya ikatan hidrogen [12].

2.3.2 Teknik Pembentukan Multikomponen Kristal

Adapun beberapa teknik pembentukan multikomponen kristal yang biasa digunakan berupa:

2.3.2.1 Metode pelarutan

2.3.2.1.1 Penguapan pelarut

Metode penguapan pelarut merupakan salah satu teknik yang paling banyak digunakan dalam pembentukan multikomponen kristal, terutama pada pembentukan garam dan kokristal. Metode ini dilakukan dengan melibatkan pelarutan komponen melalui pelarut yang sesuai, diikuti penguapan dari pelarut hingga terjadi supersaturasi untuk menghasilkan kristal baru. Salah satu keuntungan dalam menggunakan metode ini adalah kemampuannya untuk menghasilkan kristal dengan tingkat kemurnian yang relatif tinggi [16].

Mengatur kondisi penguapan seperti suhu dan kecepatan penguapan dapat mempengaruhi hasil akhir kristal yang terbentuk. Melalui pemilihan pelarut yang sesuai, kontrol terhadap kondisi penguapan, serta karakterisasi yang cermat, metode ini sangat efektif digunakan dalam meningkatkan sifat fisikokimia zat aktif dalam hal pengembangan formulasi sediaan farmasi [17].

2.3.2.1.2 Pendinginan pelarut

Metode pendinginan pelarut merupakan salah satu metode yang paling umum digunakan dalam pembentukan multikomponen kristal, karena melibatkan proses pengendapan kristal dalam larutan dengan cara mendinginkan larutan. Metode ini sering digunakan untuk menghasilkan garam dan kokristal, dan dapat

memberikan kendali atas ukuran dan morfologi kristal yang dihasilkan. Alasan lain yang dapat digunakan dalam pemilihan metode ini adalah kestabilan kristal yang terjaga karena proses pendinginan yang lama dapat memberikan waktu yang cukup bagi molekul untuk berinteraksi [14].

Metode pendinginan pelarut dapat dikatakan sebagai teknik yang sangat efektif dalam pembentukan multikomponen kristal. Melalui pengaturan suhu yang tepat maupun kombinasi dengan teknik lain, metode ini dapat menghasilkan kristal dengan sifat fisikokimia yang baik, dan menjadi salah satu pengembangan formulasi farmasi [12].

2.3.2.2 Metode grinding

2.3.2.2.1 *Dry grinding*

Dry grinding merupakan proses penggilingan zat aktif dan koformer tanpa melibatkan pelarut, yang dapat menghasilkan perubahan pada struktur dan sifat fisik kristal yang dihasilkan. Aplikasi metode ini seringkali digunakan dalam pembuatan kokristal. Secara keseluruhan, metode *dry grinding* ini pada pembuatan multikomponen kristal menawarkan keuntungan seperti peningkatan fisik dan fungsional dari kristal yang dihasilkan, serta memungkinkan pembentukan kristal yang lebih kompleks dan stabil [18].

2.3.2.2.2 *Liquid Assisted Grinding (LAG)*

Liquid Assisted Grinding (LAG) merupakan metode penggabungan dengan mekanisme penggilingan dan penambahan sedikit pelarut, sehingga memungkinkan interaksi yang sangat baik antar komponen yang terlibat, menghasilkan kemungkinan pembentukan multikomponen kristal dengan sifat yang diinginkan [15]. Salah satu keuntungan dalam menggunakan metode ini adalah kemampuannya untuk mempercepat pembentukan kokristal. *Liquid Assisted Grinding (LAG)* juga telah terbukti lebih baik dibandingkan dengan penggunaan metode *dry grinding*. Berdasarkan penelitian Sanphui,dkk, disoroti bahwa dengan penambahan pelarut yang dikombinasi dengan penggilingan dapat meningkatkan interaksi antara zat aktif dan koformer, yang pada multikomponen kristalnya meningkatkan kelarutan dan permeabilitas kokristal yang dihasilkan [19]. Dengan meningkatkan interaksi intermolekuler dan mempercepat pembentukan kokristal

dapat dipastikan bahwa *Liquid Assisted Grinding* (LAG) menawarkan solusi yang efektif dalam pengembangan formulasi farmasi.

2.3.2.3 Hot Melt Extrusion (HME)

Hot Melt Extrusion (HME) merupakan proses pembentukan multikomponen kristal yang melibatkan pemanasan sekaligus penggilingan bahan dalam suhu tinggi untuk menghasilkan kristal yang memiliki ukuran dan kepadatan yang seragam. Menurut penelitian Digindala, *Hot Melt Extrusion* (HME) memiliki keuntungan dalam hal pengurangan pelarut, sehingga menjadikannya salah satu metode yang lebih ramah lingkungan dibandingkan teknik tradisional lainnya [20]. Selain itu, metode ini juga menawarkan pengendalian yang lebih baik terhadap parameter proses, seperti suhu dan kecepatan yang dapat mempengaruhi hasil akhir kristal [21].

2.3.2.4 High throughput co-crystallization

High throughput co-crystallization merupakan metode pembentukan multikomponen kristal yang memanfaatkan pendekatan otomatisasi dan teknologi modern. *High throughput co-crystallization* terdiri dari 3 tahap yaitu desain eksperimen, eksekusi protokol, dan analisis data. Analisis yang digunakan dalam metode ini berupa *hardware* dan *software*. Tujuan dari metode ini berupa analisis data, menyimpulkan, dan menyimpan data kembali untuk tahap pengembangan formulasi farmasi [22].

2.3.2.5 Metode sonokristalisasi

Metode sonokristalisasi merupakan proses pembentukan multikomponen kristal yang memanfaatkan gelombang ultrasonik dalam pembuatan kristalisasi, yang menghasilkan kristal dengan morfologi yang lebih baik dibandingkan metode konvensional lainnya. Metode ini dilakukan dengan melibatkan efek kavitasi pada larutan, yang berkontribusi dalam pembentukan gelembung kecil. Ketika gelembung ini pecah pada tekanan dan suhu yang tinggi, maka akan meningkatkan laju nukleasi dan mempercepat pertumbuhan kristal [23].

2.4 Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi

2.4.1 Analisis Pola Difraksi Sinar-X

Pola difraksi sinar-X merupakan salah satu metode paling penting dalam karakterisasi pada multikomponen kristal. Teknik ini biasanya digunakan untuk

menentukan struktur dan sifat padatan dari fase kristal baru yang terbentuk selama proses sintesis berlangsung sehingga memberikan wawasan tentang kelarutan dan stabilitas zat aktif [24]. Analisis pola difraksi sinar-X dapat dilakukan dengan *Single Crystal X-Ray Diffraction* (SXRD) yang biasanya digunakan untuk melihat struktur kristal pada tingkat atom, sedangkan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) digunakan untuk identifikasi karakteristik puncak tajam dari multikomponen kristal yang berbeda dengan puncak penyusun kristal [13].

Prinsip kerja *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) dimulai dari pengarahannya sinar-X pada sampel serbuk. Ketika sinar-X mengenai serbuk, maka sinar akan dipantulkan pada sudut tertentu sesuai dengan struktur kristal bahan. Fenomena yang terjadi disebabkan karena adanya interaksi antar sinar-X dan atom yang membentuk kisi kristal, menghasilkan pola difraksi yang unik dan berbeda untuk setiap kristal. Sudut yang terbentuk pada saat difraksi dinyatakan dalam bentuk 2θ , yang berarti 2 kali sudut difraksi [12]. Detektor akan merekam setiap sudut yang terbentuk, dan menghasilkan pola difraksi yang biasanya berbentuk grafik intensitas serta sudut 2θ . Selanjutnya pola difraksi digunakan untuk identifikasi fase sampel yang dapat menentukan parameter kisi, ukuran partikel, dan tingkat kristalinitas [25].

2.4.2 Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan teknik analisis termal yang digunakan untuk mengukur perubahan energi dalam suatu sampel yang dipengaruhi suhu. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) bekerja dengan cara mengukur perubahan aliran panas yang dilihat saat sampel dipanaskan atau disaring, sehingga dapat memberikan informasi berupa titik lebur, titik transisi kaca, dan reaksi eksotermik atau endotermik yang terjadi selama pemanasan [26]. Aplikasi *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dalam pembentukan multikomponen kristal adalah untuk memicu pembantuan fase baru kristal, selain itu dapat dimanfaatkan juga untuk melihat kinetika kristalisasi dalam multikomponen kristal [24].

2.4.3 Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR)

Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) adalah teknik yang digunakan untuk mempelajari struktur molekul berdasarkan interaksi radiasi infrared dengan

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

molekul. Teknik ini biasanya digunakan dalam karakterisasi bahan kimia terutama multikomponen kristal karena memiliki informasi mengenai gugus fungsi dan interaksi antar molekul senyawa [13]. Pada prinsip dasar *Fourier Transform Infrared* (FTIR) setiap molekul yang memiliki vibrasi tertentu yang terikat dengan ikatan kimia dalam molekul. Ketika sinar infrared diarahkan ke sampel, sampel tersebut akan menyerap energi radiasi jika frekuensinya sesuai dengan frekuensi vibrasi ikatan dalam molekul. Hasilnya berupa spektrum yang menunjukkan intensitas dari serapan dari panjang gelombang atau bilangan gelombang, yang dimanfaatkan untuk identifikasi gugus fungsi pada sampel [13].

Dalam konteks multikomponen kristal *Fourier Transform Infrared* (FTIR) umumnya dimanfaatkan untuk verifikasi pembantuan fase baru dan memahami hubungan dari komponen kristal [12]. Perubahan spektrum serapan dilakukan dengan membandingkan antara pola serapan zat aktif, koformer dan kristal yang terbentuk. Adanya perubahan serapan biasanya dipengaruhi oleh ikatan hidrogen dari kristal.

2.4.4 Analisis Scanning Electron Microscope (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) merupakan teknik yang digunakan untuk mempelajari struktur dan morfologi dari zat aktif ibuprofen, koformer tromethamin, terutama fasa baru yang diperoleh dari multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin. Dalam perinsipnya sendiri *Scanning Electron Microscope* (SEM) sendiri memanfaatkan analisis berdasarkan pada interaksi antar berkas elektron yang spesifik dan permukaan spesimen. *Scanning Electron Microscope* (SEM) memfasilitasi pemrosesan morfologi, komposisi, serta mikroskopis dari kristal multikomponen kristal yang terbentuk dengan resolusi yang tinggi [27].

2.5 Kelarutan

Kelarutan merupakan fisikokimia yang penting karena mempengaruhi penyerapan dan bioavailabilitas obat. Dengan kata lain, kelarutan dapat diartikan sebagai jumlah maksimum suatu zat dapat terlarut dalam pelarut yang sesuai dengan suhu dan tekanan tertentu. Dalam konteks kelarutan obat yang baik sangat penting untuk memastikan bahwa obat dapat diserap secara baik dalam sistem tubuh [28]. Salah satu tantangan utama dalam formulasi farmasi senyawa yang memiliki

kelarutan rendah, seperti senyawa yang termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II, yang memiliki kelarutan yang rendah dalam udara [2].

Tabel 2.1 Istilah kelarutan [28]

Istilah kelarutan	Jumlah kelarutan yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	<1
Mudah larut	1-10
Larut	10-30
Agak sukar larut	30-100
Sukar larut	100-1.000
Sangat sukar larut	1.000-10.000
Praktis tidak larut	>10.000

Banyaknya obat yang memiliki kelarutan yang buruk dan menyebabkan masalah absorpsi. Salah satu upaya dalam mengatasi masalah kelarutan ini dapat dilakukan dengan cara meningkatkan kelarutan dan uji disolusi dari sediaan, seperti pembentukan ko-kristal, penggunaan kompleks inklusi, dan modifikasi fisik [29].

2.6 Disolusi

Disolusi merupakan proses dimana zat padat dapat larut dalam pelarut, dan menghasilkan larutan. Proses disolusi dalam tubuh terjadi setelah dispersi obat padat terlepas dari bentuk sediaan. Proses disolusi berlangsung dalam media biologis yang diikuti proses absorpsi zat aktif pada sirkulasi sistemik yang menunjukkan respon farmasetik [24].

Disolusi sangat penting bagi multikomponen kristal dalam hal menjamin kualitas sediaan, memprediksi bioavailabilitas obat, evaluasi formulasi, optimasi proses produksi, dan regulasi serta standar [14].

Kecepatan disolusi merupakan laju dimana zat aktif terlarut dalam pelarut, yang berfungsi sebagai langkah awal dalam penetrasi zat aktif dalam tubuh. Kecepatan disolusi dapat diuji dengan menggunakan *dissolution tester* yang pemilihan alat dan medianya dapat disesuaikan dengan sifat fisika kimia zat aktif

dan kelarutan serta stabilitas sediaan [30]. Metode yang paling sering digunakan dalam analisis kecepatan larutan dapat berupa:

2.6.1 Metode keranjang

Metode keranjang bekerja dengan cara menempatkan sediaan obat didalam keranjang yang terbuat dari jaring-jaring halus. Keranjang kemudian dicelupkan secara bertahap dalam media disolusi yang biasanya berupa larutan buffer dengan pH yang disesuaikan dengan kondisi fisiologis zat aktif. Sediaan akan larut, dan kecepatan disolusi dapat dilakukan dengan mengambil sampel secara berkala dalam waktu yang telah ditentukan. Umumnya kecepatan putaran kelarutan pada metode ini berkisar antara 100-150 rpm. Keunggulan penggunaan metode ini adalah kemampuannya untuk memberikan informasi yang jelas mengenai kecepatan larut zat aktif dan kemudahan dalam pengoperasiannya, serta pengujian yang memungkinkan pengujian formulasi dalam satu waktu yang efisien dalam pengembangan produk [30].

2.6.2 Metode dayung

Metode dayung bekerja dengan menggunakan alat yang terdiri dari wadah media disolusi dan sebuah dayung yang berputar didalamnya. Sediaan kristal diletakkan dalam wadah dan akan dilarutkan dengan bantuan adukan dayung pada media disolusi, sehingga meningkatkan interaksi antar sediaan obat dengan pelarut yang memungkinkan efesiensi kelarutan zat aktif. Salah satu keuntungan dalam penggunaan metode dayung ini dapat dilihat dari hasil yang diberikan konsisten dan dapat direproduksi. Selain itu juga dapat dimanfaatkan dalam berbagai sediaan, terutama bagi sediaan yang memiliki kelarutan rendah [16].

2.7 Spektrofotometri UV-Visible

Spektrofotometri UV-Vis merupakan teknik analisis yang digunakan untuk mengukur serapan cahaya dari sinar ultraviolet dan tampak yang dipancarkan suatu sampel. Prinsip kerja dari spektrofotometri UV-Vis itu sendiri didasarkan pada setiap senyawa memiliki spektrum penyerapan yang berbeda. Ketika cahaya melewati senyawa pada panjang gelombang tertentu, sebagian cahaya akan diserap dan sisanya akan diteruskan. Sesuai dengan Hukum Lambert-Beer yang menyatakan bahwa ketika cahaya melewati lingkungan, sebagian cahaya akan

diserap oleh zat terlarut. Semakin tinggi konsentrasi zat terlarut, semakin banyak cahaya yang diserap, dan semakin tinggi nilai serapan ukur [31].

Spektrofotometri UV-Vis memiliki rentang panjang gelombang berkisar antara rentang 200-400 nm, sedangkan sinar tampak berkisar antara 400-800 nm. Panjang gelombang ini dapat menentukan nilai absorpsi senyawa. Senyawa yang menyerap energi dari cahaya dengan panjang gelombang tertentu menyebabkan transisi elektron dari energi dengan tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi [32].

Gugus yang berperan dalam proses absorpsi pada Spektrofotometri UV-Vis disebut gugus kromofor. Gugus kromofor merupakan gugus yang bertanggung jawab dalam menyerap cahaya dari sinar ultraviolet dan tampak. Gugus ini biasanya terdiri dari ikatan rangkap, seperti ikatan ganda karbon-karbon ($C=C$), ikatan karbon-oksigen ($C=O$), dan gugus aromatik yang berkontribusi dalam sifat optik senyawa [31].

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka konsep

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, mengganggakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

UPT. Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

2.9 Hipotesis

Adapun hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- H₀: Tidak terdapat hubungan kelarutan antara multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin dengan ibuprofen murni.
- H₁: Terdapat hubungan kelarutan antara multikomponen kristal ibuprofen-tromethamin dengan ibuprofen murni.

