

**PENINGKATAN KELARUTAN TICAGRELOR DALAM
BENTUK KRISTAL MULTIKOMPONEN MENGGUNAKAN
ASAM NIKOTINAT SEBAGAI KOFORMER**

SKRIPSI



Oleh :

M. AZKA FADIA
2120112229

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2026**

ABSTRAK

Ticagrelor merupakan golongan antiplatelet non-thienopyridine yang memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air, yang termasuk dalam obat kelas IV sistem klasifikasi biofarmasi (BCS) dengan bioavailabilitas dalam kisaran 30-42%. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi ticagrelor dengan pembentukan kristal multikomponen menggunakan asam nikotinat sebagai koformer. Kristal multikomponen (ticagrelor : asam nikotinat) dibuat dengan menggunakan metode solvent drop grinding. Kristal multikomponen dibuat dalam perbandingan 1:1 kemudian dilakukan evaluasi karakterisasi, uji kelarutan dan uji disolusi. Evaluasi karakterisasi DSC *Thermogram* menunjukkan tidak ada puncak endotermik baru. Pada *X-Ray Diffraction* (XRD) kristal multikomponen menunjukkan tidak terbentuk fase kristalin baru. Lalu pada FTIR kristal multikomponen ticagrelor – asam nikotinat terbentuk ikatan hidrogen. *Scanning Electron Microscopy* (SEM) kristal multikomponen ticagrelor – asam nikotinat berbentuk seperti partikel - partikel yang menempel dengan permukaan yang berbentuk batang. Uji kelarutan kristal multikomponen ticagrelor – asam nikotinat meningkatkan kelarutan ticagrelor menjadi 14,90 µg/ml jika dibandingkan dengan ticagrelor murni sebesar 12,20 µg/ml. Dapat disimpulkan bahwa terbentuknya eutektik sederhana yang dibuktikan oleh hasil dari evaluasi karakterisasi DSC, XRD, FTIR dan SEM, serta terjadinya peningkatan kelarutan ticagrelor pada kristal multikomponen ticagrelor -asam nikotinat sebesar 1,2 kali lipat.

Kata kunci: Ticagrelor, Asam Nikotinat, Kristal Multikomponen, Laju Disolusi.

ABSTRACT

Ticagrelor is a non-thienopyridine antiplatelet group which has solubility practical No late in water, which includes in drug class IV system classification biopharmaceuticals (BCS) with bioavailability in range 30-42%. Research This aims to improve rate dissolution of ticagrelor with formation crystal multicomponent use sour nicotinate as coformer . Multicomponent crystals (ticagrelor : sour nicotinate) is made using solvent drop grinding method . Multicomponent crystals made in 1:1 ratio then done evaluation characterization , solubility test and dissolution test . Evaluation DSC *Thermogram* characterization show No There is peak endothermic new . In *X-Ray Diffraction* (XRD) crystals multicomponent show No formed phase crystalline new . Then on the FTIR crystal multicomponent ticagrelor – acid nicotinate formed bond hydrogen . *Scanning Electron Microscopy* (SEM) crystals multicomponent ticagrelor – acid nicotinate shaped like particles that stick to the surface in the form of rod . Solubility test crystal multicomponent ticagrelor – acid nicotinate increase the solubility of ticagrelor becomes 14.90 µg /ml if compared with pure ticagrelor of 12.20 µg / ml.Can concluded that formation eutectic simple as proven by the results from evaluation DSC, XRD, FTIR and SEM characterization , as well as occurrence improvement solubility of ticagrelor in crystals multicomponent ticagrelor - acid nicotinate by 1.2 times .

Keywords : Ticagrelor , Nicotinic Acid, Multicomponent Crystals , Dissolution Rate.

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemberian obat melalui mulut merupakan metode yang paling umum dipakai untuk mengantarkan obat karena mudah, praktis, dan biasanya diterima baik oleh pasien, terutama dalam situasi dosis berulang untuk pengobatan jangka panjang. Namun, tantangan utama dalam pemberian sediaan oral adalah rendahnya bioavailabilitas. Salah satu penyebab utama dari bioavailabilitas yang rendah adalah kelarutan yang tidak memadai. Kelarutan adalah faktor fisikokimia yang sangat penting yang memengaruhi seberapa baik obat diserap dan dampak terapinya. Sekitar 40% atau lebih dari kandidat obat yang ada memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga kurang ideal untuk penggunaan oral, karena penyerapannya akan lebih lambat. Zat aktif yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air sering kali menunjukkan bioavailabilitas yang rendah, sehingga dampak terapinya menjadi kurang efektif (Ferdiansyah et al., 2021)

Ticagrelor merupakan golongan antiplatelet non-thienopyridine dari cyclopentyl triazolopyrimidines dengan mekanisme kerja ikatan pada reseptor P2Y pada tempat yang berbeda dibandingkan dengan golongan thienopyridine (clopidogrel atau prasugrel) sehingga reseptor tersebut inaktif dan terjadi hambatan pada aktivasi ADP yang berperan dalam agregasi platelet tanpa harus dimetabolisme terlebih dahulu menjadi metabolit aktif (Presley, 2013). Ticagrelor juga termasuk ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas IV dengan kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Bioavailabilitas absolut Ticagrelor berada dalam kisaran 30-42%. Oleh karena itu, dilakukanlah suatu

usaha untuk meningkatkan kelarutannya dengan menggunakan teknologi Kristal Multikomponen (Goel, 2013)

Kristal multikomponen merupakan metode yang bagus untuk memperbaiki sifat fisiko kimia seperti stabilitas, laju disolusi, dan kelarutan. Kristal multikomponen terdiri atas campuran eutentik, campuran fisik, koamorf, *solid solution*, solvat, hidrat, garam dan kokristal (Setyawan, 2019). Kristal multikomponen terbentuk ketika lebih dari satu molekul dikristalisasi bersama dalam kisi kristal melalui interaksi non-kovalen. Kristal multikomponen memiliki keunggulan yang berbeda dari kristal amorf, kelarutan, dan bioavailabilitas yang baik, serta juga dapat digunakan dengan teknik pemurnian tanpa memutus ikatan kovalen (Nurismi et al., 2021).

Untuk pembuatan kristal diperlukannya koformer. Koformer yang digunakan harus memiliki sifat yang tidak toksik, inert secara farmakologi. dapat mudah larut dalam air, dapat berikatan secara non kovalen misalnya ikatan hidrogen dengan zat aktif, kompatibel secara kimia dengan zat aktif, dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan zat aktif. Selain itu, koformer hanya dapat dipilih berdasarkan ketetapan FDA (*Food and Drug Administration*). Golongan karbohidrat (seperti sakarin), asam karboksilat (seperti asam fumarat, asam suksinat, asam tartrat, dan lain-lain), alkohol, amida, dan asam amino adalah koformer yang sering digunakan dalam kristal multikomponen (Ferdiansyah et al., 2021)

Asam nikotinat, dikenal sebagai niasin atau vitamin B3, merupakan vitamin yang larut dalam air dan banyak digunakan sebagai bahan tambahan dalam makanan, dan kosmetik (Carlson, 2005). Berdasarkan penelitian (Yeni Novita Sari

et al., 2019) dilakukan pembentukan multikomponen kristal piperin dengan asam nikotinat sebagai koformer. Asam nikotinat bersifat inert dan mempunyai toksisitas rendah dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dari piperin sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya. Selain itu, dilakukan juga karakterisasi multikomponen kristal yang terbentuk dengan Difraksi sinar-X, analisa termal DSC, spektroskopi FT-IR, dan analisa mikroskopik SEM. Berdasarkan karakteristik fisikokimia nya dapat disimpulkan bahwa pada formulasi multikomponen kristal piperin-asam nikotinat terbentuk multikomponen kristal piperin-asam nikotinat. Piperin dalam bentuk multikomponen kristal dengan asam nikotinat terjadi peningkatan kelarutan 1,5 kali nya dibandingkan dalam bentuk piperin dan laju disolusi meningkat 2,5 kali lipat dibandingkan dengan piperinnya. Beberapa penelitian multikomponen kristal dengan asam nikotinat seperti pembentukan kokristal ciprofloksasin menunjukkan peningkatan kelarutan multikomponen kristal 1,5 kalinya (de Almeida et al., 2020), pembentukan kokristal modafinil asam nikotinat 1:1 dengan metode *solvent drop grinding* menunjukkan terjadinya peningkatan kelarutan 5,96 kali, profil disolusi dengan peningkatan 1,88 kali dibandingkan modafanil murni (Ghosh et al., 2021)

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan kristal multikomponen Ticagrelor menggunakan asam nikotinat sebagai koformer dengan metode *solvent drop grinding*. Metode *solvent drop grinding* dipilih karena metode ini hemat biaya dan menggunakan pelarut dalam jumlah yang sangat kecil yang berfungsi sebagai katalis. *Solvent drop grinding* digunakan pertama kali dalam konteks untuk meningkatkan laju kristalisasi bersama dan dapat membantu pembentukan kristalisasi dalam waktu yang singkat (Hairunnisah et al., 2020). Kristal

multikomponen yang dihasilkan akan dikarakterisasi meliputi evaluasi *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *X-Ray Diffraction* (XRD), *Spektroskopi Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), mikroskopis dengan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM) uji kelarutan dan Uji Disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ticagrelor dapat membentuk kristal multikomponen menggunakan asam nikotinat sebagai koformer?
2. Apakah kristal multikomponen ticagrelor dengan koformer asam nikotinat dapat meningkatkan kelarutan ticagrelor?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ticagrelor dapat dibuat menjadi kristal multikomponen menggunakan asam nikotinat sebagai koformer.
2. Untuk mengetahui peningkatan kelarutan Ticagrelor dalam bentuk kristal multikomponen menggunakan asam nikotinat sebagai koformer.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang peningkatan Kelarutan Ticagrelor dalam bentuk kristal multikomponen menggunakan asam nikotinat sebagai koformer.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian pembentukan kristal multikomponen ticagrelor menggunakan koformer asam nikotinat untuk meningkatkan kelarutan ticagrelor yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Pada pembuatan Kristal Multikomponen Ticagrelor - Asam Nikotinat menggunakan metode *Solvent Drop Grinding* dan dikarakterisasi dengan *Spektroskopi Fourier Transform Infrared (FTIR)*, *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, *X-Ray Diffraction (XRD)*, *Scanning Electron Microscopy (SEM)*, dan uji disolusi. Hasil yang diperoleh bahwa ticagrelor dapat membentuk kristal multikomponen dalam bentuk eutetik sederhana.
2. Hasil yang diperoleh bahwa Asam Nikotinat dapat meningkatkan kelarutan dari ticagrelor yaitu 12,20 µg/ml kemudian setelah dibuat menjadi kristal multikomponen didapatkan 14, 90 µg/ml. Sehingga diperoleh peningkatan kelarutan 1,2 kali lipat dibandingkan sebelum dibuat kristal multikomponen.

5.2 Saran

Pada Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan berbagai perbandingan untuk mengetahui peningkatan laju kelarutan ticagrelor yang berbeda dengan variasi perbandingan yang lain.