

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL TICAGRELOR
MENGUNAKAN KOFORMER L-PROLINE UNTUK
PENINGKATAN KELARUTAN DENGAN METODE
*SOLVENT DROP GRINDING***

SKRIPSI



Oleh :

MAURA RYANTI FIRJATULLAH

NIM : 1904125

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2023**

ABSTRAK

Ticagrelor termasuk kedalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas IV yaitu memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang rendah. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal dengan metode *solvent drop grinding* menggunakan L-Proline sebagai koformer untuk meningkatkan kelarutan. Pembuatan kokristal Ticagrelor – L-Proline dikarakterisasi dengan spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *X-Ray Diffraction* (XRD), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), dan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II (tipe dayung) menggunakan medium disolusi. Pada hasil pengujian DSC terjadinya peningkatan puncak endotermik dari kokristal, terjadinya penurunan intensitas pola difraksi Sinar-X pada kokristal, analisa morfologi menggunakan SEM dan analisa gugus fungsi dengan FT-IR menandakan tidak terbentuknya gugus fungsi yang baru. Hasil yang diperoleh ticagrelor tidak dapat dibuat menjadi kokristal dengan koformer L-Proline dan dapat meningkatkan kelarutan dari ticagrelor 10,095 µg/ml kemudian setelah dikokristal menjadi 11,832 µg/ml. Pada kinetika pelepasan obat ticagrelor mengikuti model *Korsmeyer-Peppas* dan kokristal ticagrelor – L-Proline mengikuti model *Korsmeyer-Peppas*.

Kata Kunci : Ticagrelor, L-Proline, Kokristal, *Solvent Drop Grinding*

ABSTRACT

Ticagrelor is included in BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) class IV which has low solubility and low permeability. The purpose of this study is to find out that ticagrelor can be made into cocrystals by *solvent drop grinding* method using L-Proline as a coformer to increase solubility. The preparation of Ticagrelor cocrystal – L-Proline was characterized by *Fourier Transform Infrared* (FTIR) spectroscopy, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *X-Ray Diffraction* (XRD), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), and dissolution assays. The dissolution test is carried out using type II dissolution test equipment (paddle type) using the dissolution medium. In the results of DSC testing, there is an increase in endothermic peaks of cocrystal, a decrease in the intensity of X-ray diffraction patterns in cocrystal, morphological analysis using SEM and functional group analysis with FT-IR indicate the formation of a new crystalline phase, but the presence of a simple eutectic state. The results obtained by ticagrelor cannot be made into cocrystals with L-Proline coformer and can increase the solubility of ticagrelor 10.095 µg/ml then after dicocrystal to 11.832 µg/ml. On the kinetics of ticagrelor drug release follows the *Korsmeyer-Peppas* model and ticagrelor cocrystal – L-Proline follows the *Korsmeyer-Peppas* model.

Keywords : Ticagrelor, L-Proline, Cocrystal, *Solvent Drop Grinding*

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ticagrelor merupakan penghambat kerja langsung reseptor adenosin difosfat (ADP) untuk pencegahan kejadian trombotik pada pasien dengan sindrom koroner akut. Ticagrelor milik BCS kelas IV dengan kelarutan dan permeabilitas yang buruk, oleh karena itu dilakukanlah suatu usaha untuk meningkatkan kelarutannya dengan menggunakan teknologi ko-kristalisasi (Mehta *et al*, 2001). Bioavailabilitas absolut Ticagrelor berada dalam kisaran 30-42%. Waktu paruh obat adalah 7,5-8 jam. Ticagrelor memiliki kelarutan air sekitar 3,5 µg/ml pada suhu kamar (Ramesh K, *et al* 2015).

Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi obat. Salah satu cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan yaitu pembentukan kokristal (Riawan, 1990).

Kokristalisasi merupakan proses pembentukan ko-kristal yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif farmasi. Ko-kristal terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan yang disebut dengan koformer yang dihubungkan oleh ikatan hidrogen. Berdasarkan kajian pustaka, pembentukan kokristal menggunakan koformer golongan asam amino dengan metode *solvent drop grinding* berpotensi untuk meningkatkan bioavailabilitas zat aktif yang digunakan. Peningkatan dapat terjadi karena terbentuk ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformernya serta adanya fase kristal baru yang menandakan bahwa kokristal telah terbentuk.

Dalam proses pembentukan kokristal dibutuhkan pemilihan koformer yang tepat. Karena koformer merupakan molekul pembantu dalam pembentukan kokristal yang sebaiknya dipertimbangkan pilihannya yang tidak toksik

sehingga dapat meningkatkan jangkauan dalam pembentukan kokristal. Peningkatan kelarutan untuk pembentukan kokristal ticagrelor ini digunakan asam amino L-Proline sebagai koformer untuk membentuk kokristal ticagrelor.

L-Proline adalah asam amino penting dalam hal fungsi biologis dan aplikasi bioteknologinya. L-Proline merupakan asam amino nonpolar yang membentuk amida tersier ketika dimasukkan ke dalam protein, yang menyebabkan kerusakan struktur α -heliks dan β -lembaran dalam protein. Selain itu, L-proline telah terbukti menunjukkan beberapa fungsi yaitu dapat meningkatkan stabilitas protein atau membran selama pembekuan karena destabilisasi heliks ganda selama uji stres salinitas (meningkatkan kelarutan protein yang sedikit larut menghambat agregasi protein) (Rudolph & Crowe, 1985).

Secara fisika, asam amino L-Proline telah dalam bentuk kristal. L-Proline memiliki struktur kimia yang merupakan heterosiklik, tergolong asam amino nonesensial dan memiliki pH netral. Berat molekul Proline yaitu 115,13 g/mol. L-Proline berbeda dengan asam amino lainnya karena mengandung sebuah rantai samping dan gugus N amino- α , struktur cincin beranggota-lima yang kaku sehingga proline memiliki gugus amino sekunder (bukan primer) (Cunningham & O'Connor, 1997).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya L-Proline telah digunakan sebagai koformer dalam pembentukan kokristal ezetimibe. Hasilnya kokristal ezetimibe dengan koformer L-Proline menunjukkan keadaan larutan yang mengandung zat terlarut lebih tinggi dibandingkan dengan anhidrat ezetimibe, sehingga kokristal ezetimibe dengan koformer L-Proline dapat meningkatkan kelarutan (S. L. Childs, *et al* 2013).

Berdasarkan hal diatas maka peneliti melakukan penelitian untuk pembuatan kokristal ticagrelor menggunakan koformer L-Proline dengan metode *Solvent Drop Grinding* untuk meningkatkan kelarutan kokristal

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ticagrelor bisa dibuat menjadi kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* menggunakan L-Proline sebagai koformer?
2. Apakah L-Proline sebagai koformer dapat meningkatkan kelarutan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui bahwa ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* menggunakan L-Proline sebagai koformer.
2. Untuk mengetahui L-Proline sebagai koformer dapat meningkatkan kelarutan.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* menggunakan L-Proline sebagai koformer.
2. Dapat dijadikan masukan dan tambahan informasi tentang pembentukan kokristal dalam pengembangan formulasi suatu obat baru untuk meningkatkan kelarutan suatu obat.

BAB II. KESIMPULAN DAN SARAN

2.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dan telah dibahas sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pada pembuatan kokristal Ticagrelor – L-Proline 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 tidak dapat dibuat menjadi kokristal dengan koformer L-Proline
2. Hasil yang diperoleh bahwa L-Proline dapat meningkatkan kelarutan dari ticagrelor yaitu 10,095 µg/ml kemudian setelah dikokristal menjadi 11,832 µg/ml.

2.2 Saran

Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pembentukan kokristal Ticagrelor – L-Proline dengan beberapa perbandingan molaritas sehingga di dapatkan puncak kristal yang baik.

