

## RINGKASAN

Asiklovir sebagai obat antiviral yang paling banyak digunakan memiliki kelarutan yang rendah (2 mg/ml pada 25°C) sehingga mempengaruhi bioavailabilitas oral, yaitu hanya 15%-20% (Bruni *et al.*, 2013). Salah satu upaya yang dapat dilakukan dalam meningkatkan kelarutan asiklovir adalah dengan teknik kokristalisasi. Pada dasarnya kokristal terdiri dari dua komponen, yaitu bahan aktif farmasetikal dan pembentuk kokristal (koformer). Rasio stoikiometri antara bahan aktif dengan koformer dalam pembentukan kokristal didasarkan dari studi pendahuluan dari hasil percobaan diagram fase sistem biner melalui titik lebur dari interaksi fisik kedua bahan yang dilakukan sebelum pembuatan kokristal.

Nikotinamida merupakan vitamin B yang aman dan banyak digunakan sebagai koformer untuk membentuk kokristal. Berdasarkan pendekatan *synthon*, nikotinamida memiliki gugus amida primer (NH<sub>2</sub>) yang diprediksikan dapat membentuk ikatan hidrogen dengan asiklovir (Setyawan *et al.*, 2014).

Kokristal asiklovir-nikotinamida dibuat dengan metode penguapan pelarut yang merupakan metode paling umum dalam pembuatan kokristal. Penambahan pelarut sebagai komponen ketiga dapat menurunkan hambatan energi aktivasi sehingga menimbulkan terjadinya penataan molekul zat terlarut ke dalam struktur kristal. Pada penelitian ini digunakan variasi pelarut berupa etanol, asam asetat glasial, dan HCl 0,1N. Adanya variasi pelarut yang digunakan akan mempengaruhi karakterisasi sifat fisika dan laju disolusi kokristal.

Sebelum proses pembuatan kokristal, dilakukan percobaan untuk mengetahui diagram fasa sistem biner melalui perubahan titik lebur dari interaksi fisik campuran asiklovir-nikotinamida (A-N). Diketahui terbentuknya kokristal A-N diprediksikan terjadi pada campuran A-N pada perbandingan molar antara (2,7:7,3) sampai dengan (8,3:1,7) pada titik lebur disekitar 191,94°C - 231,83°C. Sehingga, pada penelitian ini digunakan campuran A-N dengan perbandingan molar (1:1) dan (2:1) untuk memudahkan proses pembuatan dan perhitungan.

*Hasil uji karakterisasi sifat fisika kokristal A-N perbandingan molar (1:1).* Karakterisasi dengan metode DSC menunjukkan kelompok pelarut etanol (1:1) dan asam asetat glasial (1:1) memberikan puncak endotermik baru pada 221,16°C dan 216,40°C. Sedangkan, pada kelompok pelarut HCl 0,1N (1:1) tidak menunjukkan adanya puncak endotermik baru. Karakterisasi dengan metode difraksi sinar-x serbuk dapat diketahui terbentuk puncak difraksi baru dari kelompok pelarut etanol (1:1) pada daerah sudut 2θ sekitar 5,9602°; 9,2792°; dan 13,3910°. Sedangkan, pada kelompok pelarut asam asetat glasial (1:1) profil difraktogram yang dihasilkan hampir sama dengan campuran fisik A-N. Pada kelompok pelarut HCl 0,1N (1:1) tidak menunjukkan puncak difraksi baru. Karakterisasi dengan metode FT-IR menunjukkan kelompok pelarut etanol (1:1) terjadi pergeseran frekuensi absorpsi gugus -NH<sub>2</sub> *stretch* asiklovir dari 3440 cm<sup>-1</sup> menjadi 3436 cm<sup>-1</sup> dan hilangnya puncak gugus -NH *stretch* dari asiklovir dan nikotinamida. Selain itu, terjadi pergeseran frekuensi absorpsi gugus C=O asiklovir dari 1694 cm<sup>-1</sup> menjadi 1693 cm<sup>-1</sup> dan pergeseran frekuensi absorpsi gugus C=O nikotinamida dari 1678 cm<sup>-1</sup> menjadi 1666 cm<sup>-1</sup>. Pada spektrum FT-IR dengan pelarut asam asetat glasial (1:1) menunjukkan masih terdapat campuran asiklovir dan nikotinamida yang terpisah. Pada spektrum FT-IR dengan pelarut

HCl 0,1N (1:1) terlihat adanya puncak karakteristik akibat adanya vibrasi *bending* dan *stretching* gugus O-H pada  $1660\text{ cm}^{-1}$  dan  $3151\text{ cm}^{-1}$ . Perubahan bentuk kristal pada SEM dapat teramati pada kelompok pelarut etanol (1:1) yang menghasilkan morfologi kristal yang berbeda dengan kedua bahan penyusunnya.

*Hasil uji karakterisasi sifat fisika kokristal A-N perbandingan molar (2:1).* Karakterisasi dengan metode DSC menunjukkan kelompok pelarut etanol (2:1) dan pelarut asam asetat glasial (2:1) memberikan puncak endotermik baru pada  $233,15^{\circ}\text{C}$  dan  $227,29^{\circ}\text{C}$ . Sedangkan, kelompok pelarut HCl 0,1N (2:1) menunjukkan puncak endotermik baru pada  $159,09^{\circ}\text{C}$ , dimana puncak endotermik ini tidak sesuai pada diagram fase sistem biner A-N. Karakterisasi dengan metode difraksi sinar-x serbuk dapat diketahui terbentuk puncak difraksi baru dari kelompok pelarut etanol (2:1) pada daerah sudut  $2\theta$  sekitar  $24,970^{\circ}$ . Sedangkan, pada kelompok pelarut asam asetat glasial (2:1) profil difraktogram yang dihasilkan hampir sama dengan campuran fisik A-N. Pada kelompok pelarut HCl 0,1N (2:1) menunjukkan terbentuknya puncak difraksi baru pada  $8,800^{\circ}$ ;  $9,250^{\circ}$ ; dan  $26,305^{\circ}$ . Karakterisasi dengan metode FT-IR menunjukkan kelompok pelarut etanol (2:1) terjadi pergeseran frekuensi absorpsi gugus  $-\text{NH}_2$  *stretch* asiklovir dan gugus N-H nikotinamida berturut-turut menjadi  $3438\text{ cm}^{-1}$  dan  $3378\text{ cm}^{-1}$ , serta hilangnya puncak gugus  $-\text{NH}$  *stretch* asiklovir. Selain itu, terjadi pergeseran frekuensi absorpsi gugus C=O asiklovir dari  $1694\text{ cm}^{-1}$  menjadi  $1693\text{ cm}^{-1}$  dan pergeseran frekuensi absorpsi gugus C=O nikotinamida dari  $1678\text{ cm}^{-1}$  menjadi  $1665\text{ cm}^{-1}$ . Pada spektrum FT-IR dengan pelarut asam asetat glasial (2:1) memberikan puncak karakteristik yang *similar* dengan campuran fisiknya, terutama pada vibrasi *stretching* gugus  $-\text{NH}_2$  dan N-H. Pada spektrum FT-IR dengan pelarut HCl 0,1N (2:1) terlihat adanya puncak karakteristik akibat vibrasi *bending* dan *stretching* gugus O-H pada  $1662\text{ cm}^{-1}$  dan  $3148\text{ cm}^{-1}$ . Perubahan bentuk kristal pada SEM dapat teramati pada kelompok pelarut etanol (2:1) yang menghasilkan morfologi kristal yang berbeda dengan kedua bahan penyusunnya.

Berdasarkan hasil karakterisasi di atas, maka dapat disimpulkan bahwa proses pembentukan kokristal A-N (1:1) dan (2:1) dengan metode penguapan pelarut berhasil dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol. Sedangkan, pada kelompok pelarut asam asetat glasial hanya menghasilkan campuran eutektik. Pada kelompok pelarut HCl 0,1N (1:1) belum terbentuk kokristal A-N, sedangkan pada kelompok pelarut HCl 0,1N (2:1) didapatkan bentukan kisi kristal baru.

Hasil uji statistik dari  $\text{ED}_{45}$  dan  $\text{ED}_{15}$  baik pada campuran asiklovir dan nikotinamida pada perbandingan (1:1) dan (2:1) menunjukkan bahwa laju disolusi kokristal A-N dengan pelarut etanol lebih tinggi dari asam asetat glasial dan HCl 0,1N. Selain itu, laju disolusi kokristal A-N dengan pelarut etanol lebih tinggi dari campuran fisik dan asiklovir. Apabila dibandingkan dengan asiklovir, terjadinya peningkatan laju disolusi pada kelompok campuran fisik A-N dan kelompok pelarut asam asetat glasial disebabkan karena terjadinya pembentukan campuran eutektik dan adanya pengaruh solubilisasi dari nikotinamida yang berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi asiklovir karena asiklovir terdispersi dalam kofomer nikotinamida (Zaini *et al.*, 2011). Pada penggunaan pelarut HCl 0,1N tidak memberikan peningkatan laju disolusi kokristal A-N bila dibandingkan dengan pelarut etanol dan asam asetat glasial karena adanya bentukan *tunnels of water* (Clarke *et al.*, 2010).

## ABSTRACT

Acyclovir is one of the most commonly used antiviral drugs that has absorption problems due to its poor solubility in water and oral bioavailability. The aim of this study is to prepared cocrystal of acyclovir with nicotinamide as cofomer which prepared by solvent evaporation technique with various of solvent (ethanol, glacial acetic acid, and HCl 0,1N) to improve the physical properties of the drug, especially its dissolution rate. The cocrystal, physical mixture, and single compound were characterized by using Differential Scanning Calorimetry (DSC), Powder X-ray Diffraction (PXRD), FT-IR Spectroscopy, Scanning Electron Microscope (SEM). The dissolution test was conducted using spectrophotometry UV method with two simultaneous equations ( $\lambda_1=252,04$  nm and  $\lambda_2=262,07$  nm). Results from physical characterization showed that acyclovir-nicotinamide cocrystal (A-N cocrystal) successfully formed using ethanol, but it wasn't successfully formed using HCl 0,1N. Meanwhile, for glacial acetic acid only produces eutectic mixture. Dissolution analysis ( $DE_{45}$  and  $DE_{15}$ ) showed that there was significant increase of A-N cocrystal dissolution rate in ethanol compared to glacial acetic acid and HCl 0,1N. Furthermore, there was significant increase of A-N cocrystal dissolution rate in ethanol compared to the physical mixture and acyclovir ( $\alpha=0,05$ ). It can be concluded that ethanol as solvent has play a role in A-N cocrystal formation which prepared by solvent evaporation technique.

**Keywords :** Cocrystallization, acyclovir, nicotinamide, solvent evaporation, solvent, characterization, dissolution rate.