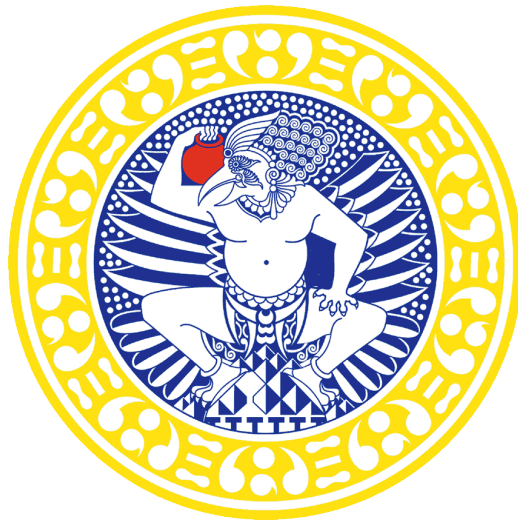


DISERTASI

**REKAYASA KRISTAL KUERSETIN DENGAN PEMBENTUKAN
KOKRISTAL KUERSETIN-ISONIKOTINAMIDA SEBAGAI
UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**



BUDIPRATIWI WISUDYANINGSIH

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

DISERTASI

**REKAYASA KRISTAL KUERSETIN DENGAN PEMBENTUKAN
KOKRISTAL KUERSETIN-ISONIKOTINAMIDA SEBAGAI
UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**



BUDIPRATIWI WISUDYANINGSIH

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, peserta Program Studi Doktor Ilmu Farmasi,
Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga:

Nama : Budipratiwi Wisudyaningsih

NIM : 051517097308

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Disertasi yang saya tulis dengan
judul:

**Rekayasa Kristal Kuersetin dengan Pembentukan Kokristal Kuersetin-
Isonikotinamida sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi**

adalah benar-benar merupakan konsep pemikiran dan hasil karya ilmiah saya sendiri.
Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Disertasi ini merupakan hasil
plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi ketentuan peraturan perundang-undangan.
Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 20 November 2019

Yang membuat pernyataan,



Budipratiwi Wisudyaningsih

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, peserta Program Studi Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga:

Nama : Budipratiwi Wisudyaningsih

NIM : 051517097308

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui Naskah Disertasi yang saya tulis dengan judul:

Rekayasa Kristal Kuersetin dengan Pembentukan Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet portal Garuda atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 20 November 2019

Yang membuat pernyataan,



Budipratiwi Wisudyaningsih

**REKAYASA KRISTAL KUERSETIN DENGAN PEMBENTUKAN
KOKRISTAL KUERSETIN-ISONIKOTINAMIDA SEBAGAI
UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Doktor Ilmu Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
dan telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Disertasi Terbuka
pada Hari Rabu
Tanggal 20 November 2019**

Oleh:

**BUDIPRATIWI WISUDYANINGSIH
NIM. 051517097308**

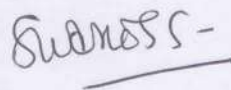
**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

LEMBAR PENGESAHAN

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 21 NOVEMBER 2019**

Oleh:

Promotor



**Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt.
NIP. 195210021980021001**

Ko-promotor



**Prof. Dr. Dwi Setyawan, M.Si., Apt.
NIP. 197111301997031003**

Mengetahui,

Ketua Program Studi Doktor Ilmu Farmasi



**Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt.
NIP. 195210021980021001**

**Disertasi ini telah diuji pada Ujian Disertasi Tertutup
Tanggal 2 Oktober 2019**

UJIAN DISERTASI TERTUTUP

- Ketua** : Prof. Dr. Djoko Agus Purwanto, M.Si., Apt.
Anggota : 1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.
2. Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.S., Apt.
3. Dr. Sutriyo, S.Si., M.Si., Apt.
4. Dra. Esti Hendradi, M.Si., Apt., Ph.D.
5. Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt.
6. Dr. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt.
7. Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt.

**Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Nomor : 147/UN3.1.5/2019
Tanggal : 2 Oktober 2019**

Ujian Disertasi Terbuka
Tanggal 20 November 2019

PANITIA PENGUJI DISERTASI

- Ketua** : Prof. Dr. Umi Athiyah, Apt., M.S.
- Anggota** : 1. Prof. Dr. Djoko Agus Purwanto, M.Si., Apt.
2. Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt.
3. Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.S., Apt.
4. Prof. Dr. Suko Hardjono, drs., Apt., M.S.
5. Prof. Dr. Suharjono, M.S., Apt.
6. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.
7. Dr. Yudi Wicaksono, M.Si., Apt.
8. Dr. Christina Avanti, Apt., M.Si.
9. Dr. Farida Suhud, Apt., M.Si.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Nomor : 170/UN3.1.5/2019
Tanggal : 20 November 2019

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis ucapkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan anugerah, kekuatan, hikmat dan sukacita yang luar biasa kepada penulis dan keluarga, sehingga penulis dapat menjalani proses panjang penyelesaian disertasi ini. Disertasi ini merupakan akhir proses pendidikan S3 penulis di Program Studi Ilmu Farmasi Universitas Airlangga. Penelitian dan penulisan disertasi ini dapat terselesaikan berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh sebab itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt., selaku promotor, yang dengan penuh kesabaran dan perhatian memberikan bimbingan, arahan, nasehat, dorongan dan semangat kepada penulis, sejak awal sampai selesainya penulis menempuh pendidikan S3. Pelajaran berharga yang penulis terima dari beliau mengenai kesabaran, kegigihan untuk berjuang dan selalu menemukan solusi dalam setiap permasalahan, akan menjadi bekal bagi penulis di kemudian hari.

Prof. Dr. Dwi Setyawan, M.Si., Apt., selaku kopromotor, yang dengan tulus dan penuh kesabaran dalam memberikan bimbingan, dukungan, masukan, semangat dan segenap ilmunya kepada penulis, sejak proses awal penyusunan sampai dengan terselesaikannya disertasi penulis. Segala arahan dan nasihat yang beliau bagikan untuk memiliki totalitas dalam setiap pekerjaan akan membuat penulis menjadi pribadi yang lebih tangguh dalam menghadapi tantangan yang ada.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA., yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas pendidikan selama penulis menempuh pendidikan S3 di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Farmasi, Prof. Dr. Umi Athiyah, M.S., Apt., yang telah mendukung, memberikan kesempatan dan fasilitas pendidikan yang penulis perlukan untuk menyelesaikan pendidikan S3 di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. yang telah memberikan dukungan, arahan, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan program pendidikan doktor

Kementerian Riset dan Teknologi dan Pendidikan Tinggi (Kemristekdikti) yang telah mendukung penulis melalui pemberian Beasiswa Pendidikan Pascasarjana Dalam Negeri (BPPDN) dan Hibah Penelitian Disertasi Doktor (PDD), sehingga melalui kedua program tersebut, penulis dapat menyelesaikan pendidikan S3 dan penelitian disertasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Segenap tim penguji disertasi: Prof. Dr. Djoko Agus Purwanto, M.Si., Apt., Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt., Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.S., Apt., Dr. Sutriyo, S.Si., M.Si., Apt., Dra. Esti Hendradi, M.Si., Apt., Ph.D., Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt., Dr. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt., dan Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt., yang telah memberikan saran, koreksi, dan motivasi yang sangat berharga dalam proses penelitian dan penyelesaian naskah disertasi penulis.

Tim Dosen pengajar Program Studi Doktor Fakultas Farmasi Universitas Airlangga: Prof. Dr. Umi Athiyah, M.S., Apt., Prof. Dr., Muhamad Zainuddin, Apt., Prof., Dr. Siswandono, M.S., Apt., Prof. Dr. Tutuk Budiarti, M.S., Apt., Prof. Dr. Dwi Setyawan, M.Si., Apt., Dr. rer. nat. Mulja Hadi Santosa, M.S., Apt., Junaidi Khotib, S.Si., Apt., M.Kes., Ph.D., Dra. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D., Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., M.Si., Ph.D., Drs., Hadi Poernowo, Apt., M.Sc., Ph.D., Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt., Dr. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt., Dr. Noorma Rosita, Apt., M.Si., atas segala ilmu, wawasan, dan motivasi yang telah diberikan selama penulis menempuh pendidikan doktor di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Jember, Drs. Moh. Hasan, M.Sc., Ph.D., dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm., yang telah mendukung penulis dengan memberikan izin dan kesempatan untuk menempuh pendidikan doktor di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Penulis berterima kasih atas segala dukungan fasilitas yang diberikan dalam penyelesaian penelitian disertasi.

Kepala Laboratorium Jurusan Teknik Material dan Metalurgi Institut Teknologi Sepuluh November Surabaya, Kepala Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, dan Kepala Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan atas bantuannya dalam izin penggunaan instrumen-instrumen untuk melaksanakan penelitian disertasi.

Bapak Ibu Dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, atas segala motivasi, sharing ilmu, masukan dan semangat yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan doktor.

Rekan-rekan seperjuangan pendidikan doktor, khususnya Dr. Dini Kesuma, Apt., S.Si., M.Si., Samirah, Apt., S.Si., Sp.FRS., Wenny, Apt., S.Farm., Sp.FRS., Hilda Apt., S.Si., Sp.FRS., Mikhania Apt., S.Farm., M.Si., I Nyoman W., Apt., S.Si., Sp. FRS., Drs. Sumarno, Apt., Sp.FRS., yang telah memberikan dukungan, semangat, dan motivasi kepada penulis dari awal perkuliahan sampai dengan penyelesaian disertasi doktor di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Bapak dan ibu Rohani penulis, Ps. Didit Zoe Faith dan Ps. Tatin Zoe Faith, yang telah memberikan hidupnya untuk menjadi pola Kristus, sehingga penulis dapat memiliki pengenalan akan siapa diri penulis dalam Kristus dan membawa penulis dalam kehidupan yang selaras dengan kehendak Tuhan. Terima kasih penulis ucapkan untuk semua nasehat, didikan, ajaran, dan teguran Daddy dan Mom yang memproses, membentuk, membangun dan menjadikan hidup penulis, sesuai dengan tujuan Tuhan selama penulis ada di bumi ini.

Saudara-saudara The Desire of All Nations, Mas Dhana, Mbak Eva, Tika, Julius, David, Dio, Gress, Steven, Bryant, Kenneth, Michael, Victor, Felice, Priskilla, Aang, yang selalu menjadi saudara yang luar biasa dalam mendukung penulis dalam menyelesaikan pendidikan doktor.

Sahabat dan teman-teman penulis yaitu Dr. Agnes Nuniek W., S.Si., M.Si., Apt., Ni Luh Dewi A., S.Si., M.Si., Apt., Aguslina Kirtishanti, S.Si., M.Kes., Apt., Kuni Zu'aimah B., S.Farm., M.Farm., Apt., Fenti S.Si., M.Pharm., Lindawati, Apt., S.Farm., M.Pharm., Fatchur, S.Farm., M.Farm., Raditya Weka Nugraheni, S.Farm., Apt.,

M.Farm. dan Nur Aini M., S.Farm., Apt., M.Farm., yang telah memberikan bantuan, motivasi dan semangat kepada penulis selama penulis menjalani pendidikan doktor.

Staf administrasi dan analis laboratorium, Bu Itus, Mbak Titin, Mbak Fefe, Mbak Is, Mbak Niniek, Mbak Ismi, Pak Kushairi, Mbak Wayan, Mbak Hani, Mbak Dinik, Mbak Indri, Mbak Renny, Mbak Ina, Mbak Wika, Mbak Mut, Pak Saifus, Mbak Ririn, yang telah banyak membantu dalam hal administrasi dan proses penelitian, serta memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.

Orangtua, Bapak (alm.) Soeprajitno Lamadji dan Ibu Widijaningsih yang telah membesarkan, mendidik, memberikan dukungan moral-materiil, dukungan doa dan kasih sayang serta semangat sejak penulis bayi sampai dengan hari ini. Tidak ada ucapan terima kasih yang sebanding dengan segala pengorbanan dan kasih sayang yang bapak dan ibu berikan dalam kehidupan penulis. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada mertua, Bapak Dwi Haryono dan Ibu Sri Sutantinah yang telah memberikan dukungan doa dan moral selama penulis menyelesaikan pendidikan doktor.

Saudara kandung dan ipar, serta keponakan-keponakan, dr. Wahyu Lulus Ariyanto, MARS., Evawina Damayanti, S.E., Lucia Emelda Ayu S., Pdt. Sesongko Sukmo Wiweko, Tanti, Felix, Darrel, Davin, Darren, dan Abby, yang telah mendukung dan memberikan keceriaan dalam perjalanan penulis menyelesaikan pendidikan doktor.

Suami tercinta Anditya Nugrahanto, S.Sos., yang selalu setia mendampingi penulis dengan penuh pengertian dan kesabaran, serta memberikan dukungan dan semangat selama perjalanan panjang penulis menempuh pendidikan doktor. Anakku tercinta, Christian Ardi Nugrahanto yang juga selalu mengerti saat penulis harus meninggalkan rumah untuk kepentingan penyelesaian pendidikan doktor. Terima kasih atas kasih sayang yang tulus yang menjadi sumber energi penulis dalam menyelesaikan pendidikan doktor.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu dalam naskah disertasi ini, yang telah memberikan bantuan, dukungan, motivasi, dan semangat selama menempuh pendidikan doktor di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Akhir kata, penelitian ini bukanlah karya pribadi penulis, akan tetapi penelitian ini menjadi salah satu bukti kehidupan penulis yang tidak lepas dari peran berbagai pihak yang merupakan bagian penting dalam hidup penulis dan menjadikan penulis manusia yang lebih baik dan bermanfaat bagi orang lain. Penelitian ini masih jauh dari kata sempurna, akan tetapi besar harapan penulis, penelitian disertasi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kesehatan, dan pendidikan.

Surabaya, November 2019

Penulis

RINGKASAN

Rekayasa Kristal Kuersetin dengan Pembentukan Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi

Budipratiwi Wisudyaningasih

Pengembangan bahan obat berbasis senyawa yang berasal dari bahan alam merupakan salah satu cara yang potensial untuk mendapatkan bahan aktif farmasi yang efektif, aman, stabil dan dapat diterima oleh masyarakat. Bahan aktif farmasi yang berasal dari bahan alam diharapkan dapat memberikan efektivitas yang poten seperti bahan aktif senyawa kimia sintetik, akan tetapi dapat memberikan efek samping yang lebih minimal. Disertasi ini akan meneliti kuersetin sebagai salah satu senyawa bioaktif yang poten untuk dikembangkan sebagai kandidat bahan aktif farmasi.

Kuersetin merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid yang banyak terdapat dalam berbagai tanaman. Penelitian-penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa kuersetin memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antikanker, antibakteri, antiobesitas, dan antiinflamasi. Berbagai aktivitas farmakologis kuersetin tersebut menunjukkan potensi kuersetin untuk dapat dikembangkan menjadi bahan aktif farmasi. Tantangan dalam pengembangan kuersetin sebagai bahan aktif farmasi yaitu kelarutan yang sangat kecil dalam air (0,01 mg/mL pada 25°C). Kelarutan yang sangat kecil ini akan menyebabkan laju disolusi kuersetin yang rendah dalam tubuh, sehingga jumlah kuersetin terlarut yang dapat diabsorpsi oleh tubuh juga akan rendah. Hal ini dapat diperkuat dengan adanya data bioavailabilitas kuersetin yang rendah, yaitu kurang dari 1% pada manusia. Penelitian ini akan mengembangkan produk kokristal kuersetin dengan tujuan akhir untuk memperbaiki karakteristik fisikokimia kuersetin dalam aspek kelarutan dan laju disolusinya, serta pengamatan stabilitas fisik kokristal yang dihasilkan.

Penelitian diawali dengan pemeriksaan kualitatif bahan penelitian dengan menggunakan analisis spektroskopi inframerah (FTIR) dan analisis termal (DSC), kemudian dilanjutkan dengan penentuan koformer yang akan digunakan dalam preparasi kokristal dan pembuatan diagram fase sistem biner untuk menentukan rasio kokristal yang akan digunakan. Karakterisasi kokristal dilakukan dengan analisis termal (DSC), kristalinitas (PXR), morfologi permukaan kristal (SEM), dan analisis spektroskopi inframerah (FTIR). Penentuan karakteristik kelarutan dan disolusi dilakukan dengan menggunakan larutan dapar sitrat pH 5,0, selain itu juga dilakukan studi stabilitas fisik kokristal kuersetin.

Penentuan koformer dilakukan menggunakan delapan koformer yang dapat membentuk supramolekular *heterosynthon* dengan kuersetin, menggunakan pendekatan *molecular modelling*. Koformer yang terpilih adalah koformer yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan kuersetin dengan nilai energi *minimize* terkecil, yaitu

isonikotinamida dengan energi *minimize* 20,0103 kkal/mol. Dengan energi minimize yang rendah maka ikatan hidrogen akan lebih mudah terjadi dan bersifat lebih stabil.

Pembentukan diagram fase sistem biner bertujuan untuk mengkonfirmasi terjadinya interaksi campuran fisik kuersetin-isonikotinamida dalam membentuk molekul kokristal yang kongruen pada perbandingan stoikiometri tertentu. Terbentuknya kristal baru dapat diidentifikasi dengan munculnya titik lebur baru pada campuran kuersetin-isonikotinamida. Rasio stoikiometri kuersetin-isonikotinamida yang digunakan dalam penelitian ini, ditentukan berdasarkan hasil diagram fase sistem biner, yaitu pada rasio yang menunjukkan munculnya titik lebur baru, antara lain rasio 1:1 (260,36 °C); 1:3 (246,24) ; 3:2 (260,62).

Preparasi kokristal kuersetin-isonikotinamida dilakukan dengan metode penguapan pelarut, menggunakan pelarut etanol. Metode ini merupakan metode yang efektif dalam pembentukan kokristal, karena bahan aktif dan koformer dicampur dalam kondisi terlarut sempurna. Kondisi ini memungkinkan keduanya berada dalam bentuk molekuler, sehingga akan terjadi interaksi pada tingkat molekuler yang mendukung terjadinya ikatan hidrogen antara kuersetin dengan isonikotinamida.

Uji kelarutan kuersetin perlu dilakukan karena kuersetin memiliki karakteristik kelarutan yang berbeda pada kondisi pH pelarut yang berbeda. Berdasarkan hasil uji kelarutan, dapat diketahui kondisi pH untuk kuersetin dapat terlarut tanpa mengalami reaksi oksidasi yaitu pada pH 1,5 – 6,0. Pada penelitian ini digunakan pH optimum 5,0 sebagai media pada uji kelarutan dan disolusi.

Analisis termal dengan menggunakan DSC bertujuan untuk menganalisis perubahan sifat termodinamika saat senyawa diberi energi panas. Perubahan yang terjadi akan dapat diamati pada termogram DSC dalam bentuk puncak endotermik ataupun puncak eksotermik. Hasil analisis DSC menunjukkan bahwa kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio stoikiometri 1:1; 1:3; dan 3:2 terlihat adanya puncak endotermik yang baru, yaitu secara berturut-turut pada 255,26 °C; 254,26 °C; dan 258,58 °C. Puncak endotermik tersebut merupakan titik lebur dari bentukan kristal yang baru yaitu kokristal dengan sifat termal yang berbeda dari komponen penyusunnya.

Karakterisasi kristalinitas bertujuan untuk menganalisis pembentukan fase padat baru yang dapat diamati pada pola difraktogram yang berbeda dengan kedua senyawa penyusunnya. Hasil analisis kokristal kuersetin-isonikotinamida yang dilakukan dengan menggunakan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) pada ketiga rasio, menunjukkan adanya puncak interferensi baru yang tidak terlihat pada pola difraktogram komponen penyusunnya. Munculnya puncak interferensi baru di daerah sudut 2θ mengkonfirmasi terbentuknya kristal baru yaitu kokristal kuersetin-isonikotinamida.

Analisis permukaan kristal dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electrone Microscope* (SEM) pada perbesaran 1000x. Hasil analisis morfologi permukaan kristal, menunjukkan bahwa kokristal kuersetin-isonikotinamida memiliki bentuk dan ukuran yang berbeda dibandingkan dengan kuersetin dan isonikotinamida. Kokristal dengan rasio 1:1 dan 1:3 memiliki bentuk kristal jarum (*accicular*) dengan permukaan yang lebih halus, sedangkan kokristal dengan rasio 3:2 menunjukkan bentukan kristal yang

mengalami agregasi menjadi seperti bentuk lempengan dengan permukaan kristal yang tidak rata. Perubahan bentuk morfologi ini mengkonfirmasi bahwa telah terbentuk kokristal kuersetin-isonikotinamida.

Analisis dengan FTIR dilakukan untuk mengkonfirmasi interaksi yang terjadi antara gugus fungsi kuersetin dengan gugus fungsi isonikotinamida. Interaksi berupa ikatan hidrogen antara kuersetin dan isonikotinamid, yang membentuk supramolekular heterosynthon, akan menyebabkan pergeseran bilangan gelombang pada profil spektra inframerah. Hasil spektra inframerah menunjukkan terjadinya pergeseran pada bilangan gelombang gugus OH, C=O, dan NH₂. Hal ini menunjukkan terjadinya interaksi antara kuersetin dengan isonikotinamida melalui ikatan hidrogen, dalam membentuk kokristal kuersetin-isonikotinamida.

Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 dan 1:3 memiliki kelarutan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelarutan kuersetin, sedangkan kokristal dengan rasio 3:2 tidak menunjukkan peningkatan kelarutan. Kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 menunjukkan peningkatan kelarutan sebesar $0,47 \cdot 10^{-4}$ % b/v, lebih besar dari pada kelarutan kokristal 1:1 yaitu sebesar $0,44 \cdot 10^{-4}$ % b/v.

Hasil uji disolusi menunjukkan adanya korelasi dengan hasil uji kelarutan dan uji karakterisasi kokristal kuersetin-isonikotinamida yang meliputi analisis termal, kristalinitas, morfologi permukaan kristal, dan analisis transisi vibrasional. Kokristal dengan rasio 1:3 menunjukkan nilai % kuersetin terlaru tertinggi yaitu sebesar 97,68% pada pengujian disolusi selama 6 jam.

Uji stabilitas fisik kokristal dilakukan untuk mengetahui pengaruh suhu dan kelembaban terhadap stabilitas fisik kokristal kuersetin-isonikotinamida. Hasil uji stabilitas fisik kokristal selama 7 hari menunjukkan bahwa kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3 memiliki stabilitas yang lebih baik terhadap pengaruh suhu dan kelembaban, dibandingkan dengan kokristal dengan rasio 1:1. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan rasio akan dapat mempengaruhi stabilitas kokristal yang dihasilkan.

Penelitian ini telah membuktikan bahwa kokristal kuersetin-isonikotinamida dapat membentuk *supramolecular heterosynthon* melalui ikatan hidrogen. Kokristal kuersetin-isonikotinamida yang terbentuk menunjukkan peningkatan kelarutan dan disolusi, serta perbedaan karakteristik fisika kimia. Perbedaan rasio antara kuersetin dengan isonikotinamida akan mempengaruhi karakteristik fisika kimia, kelarutan, disolusi, dan stabilitas fisik kokristal kuersetin –isonikotinamida.

SUMMARY

Quercetin Crystal Engineering – Preparation of Quercetin-Isonicotinamide Cocrystal to Improve Solubility and Disolution Rate

Budipratiwi Wisudyarningsih

Development of drug ingredients derived from natural materials is a potential way to produce active pharmaceutical ingredients with less side effects. Active pharmaceutical ingredients derived from natural ingredients are expected to provide potent effectiveness such as synthetic compounds. This dissertation will researching quercetin as one of the potential bioactive compounds to be developed as a candidate for active pharmaceutical ingredients.

Quercetin is one of the many flavonoid compounds found in various plants. Previous studies have proven that quercetin has antioxidant, anticancer, antibacterial, antiobesity and anti-inflammatory activity. Various pharmacological activities of quercetin show the potential of quercetin to be developed into active pharmaceutical ingredients. The challenge in developing quercetin as an active pharmaceutical ingredient is its poorly water solubility (0.01 mg / mL at 25°C). This low water solubility will cause a low dissolution rate of quercetin in the body, so the amount of dissolved quercetin that can be absorbed by the body will also be low. This was confirmed by quercetin bioavailability data, which is less than 1% in humans. This research will develop quercetin cocrystal products with the purpose to improve the physicochemical characteristics of quercetin in the aspects of solubility and the rate of dissolution, as well as the observation of the physical stability of the resulting cocrystal.

Qualitative examination of research materials using infrared spectroscopic analysis (FTIR) and thermal analysis (DSC) was needed to assure the quality of the material used in this research. Molecular modelling were used to determine the cofomer in cocrystal preparations. Binary phase system was made to determine the cocrystal ratio to be used. Cocrystal characterization was performed by thermal analysis (DSC), crystallinity (PXRD), crystal surface morphology (SEM), and infrared spectroscopic analysis (FTIR). Determination of the solubility and dissolution characteristics was carried out using a buffer solution of pH 5.0, while a physical stability study of quercetin cocrystal was also carried out.

Determination of cofomers was carried out using eight cofomers which could form supramolecular heterosynthon with quercetin, using molecular modelling approach. The selected cofomer is a cofomer that can form hydrogen bonds with quercetin with the smallest minimize energy, namely isonikotinamida (20,0103 kcal / mol). Low value of minimize energy show that the hydrogen bonds are more easily formed and are more stable.

The binary phase diagram aims to confirm the interaction of quercetin-isonicotinamide physical mixture in forming congruent cocrystal molecules at certain stoichiometry ratio. The formation of new crystals can be identified by the appearance of new melting points in the mixture of quercetin-isonicotinamide. The quercetin-isonicotinamide stoichiometry ratios used in this study were determined based on the results of the binary phase system diagram, namely the ratio showing the emergence of new melting points, including the ratio of 1: 1 (260.36 °C); 1: 3 (246.24 °C); and 3: 2 (260.62 °C).

Quercetin-isonicotinamide cocrystal preparation was carried out by the solvent evaporation method, using ethanol as a solvent. This method is an effective method in cocrystal formation, because the active ingredients and cofomers are mixed under completely dissolved conditions. This condition allows both of them to be in the molecular form, so there will be interactions at the molecular level that support the hydrogen bonding between quercetin and isonikotinamida.

Quercetin solubility test needs to be done because quercetin has different solubility characteristics under different pH solvent conditions. Based on the solubility test results, it can be seen that the pH conditions for quercetin can be dissolved without undergoing an oxidation reaction that is at pH 1.5 - 6.0. In this study optimum pH 5.0 was used as a medium in the solubility and dissolution test.

Thermal analysis using DSC aims to analyze changes in thermodynamic properties when compounds are given thermal energy. Changes that occur can be observed on DSC thermograms in the form of endothermic peaks or exothermic peaks. DSC analysis results show that quercetin-isonicotinamide cocrystal with a stoichiometric ratio of 1: 1; 1: 3; and 3: 2 visible new endothermic peaks, respectively at 255.26 °C; 254.26 °C; and 258.58 °C. The endothermic peak is the melting point of the cocrystal formation, with thermal properties that differ from its constituent components.

Characterization of crystallinity aims to analyze the formation of new solid phases that can be observed in different diffractogram patterns with the two constituent compounds. The results of crystallinity analysis, conducted using *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) on all three ratios, showed a new interference peak that was not seen in the diffractogram pattern of its constituent components. The emergence of new interference peak confirm the formation of new crystalin phase, namely quercetin-isonicotinamide cocrystals.

Crystal surface analysis was performed using a *Scanning Electron Microscope* (SEM) at 1000x magnitude. The results of crystal surface morphology analysis showed that quercetin-isonicotinamide cocrystal has different shape and size compared to quercetin and isonicotinamide. Cocrystals with a ratio of 1:1 and 1:3 have a form of needle crystals (acicular form) with a smoother surface. Whereas cocrystal with 3: 2 ratio indicate the formation of crystals that have aggregated into flattened shapes with uneven crystal surfaces. This change in morphological form confirms that quercetin-isonicotinamide cocrystal has been formed.

FTIR analysis was carried out to confirm the interaction that occurred between the quercetin and isonicotinamide functional groups. Hydrogen bonds interaction between quercetin and isonicotinamide, which forms supramolecular heterosynthon, will cause a shift in the wave number in the infrared spectra profile. The results of infrared spectra show the occurrence of shifts in the wave numbers of O-H, C = O, and NH groups. This result shows that the interaction between quercetin and isonicotinamide through hydrogen bonds, forming quercetin-isonicotinamide cocrystal.

The solubility test results show that quercetin-isonicotinamide cocrystal with a ratio of 1:1 and 1:3 has a higher solubility when compared to the solubility of quercetin, whereas cocrystal with a ratio of 3: 2 does not show an increase in solubility. Quercetin-isonicotinamide cocrystal with a ratio of 1: 3 shows an increase in solubility of $0.47 \cdot 10^{-4}$ % w/v, greater than the solubility of 1: 1 cocrystals which is equal to $0.44 \cdot 10^{-4}$ % w/v.

The dissolution test results showed a correlation with the results of the solubility test and cocrystal characterization tests which included thermal analysis, crystallinity, crystal surface morphology, and vibrational transition analysis. Cocrystal with a ratio of 1: 3 shows the highest value of dissolution rate which is 97.68% in the dissolution test for 6 hours.