

Karakterisasi *Cocrystal* Glibenklamida Dengan Variasi Pelarut dan Uji Stabilitas Termal

Anang Kuncoro Rachmad Setiawan¹, Iswandi² dan Dian Marlina^{2*}

¹Program Studi S2 Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, JL. Letjen. Sutoyo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, 57127.

²Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, JL. Letjen. Sutoyo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, 57127.

*email korespondensi: anangkuncoro@gmail.com

Received 08 March 2022, Accepted 27 September 2022, Published 15 November 2022

Abstrak: Glibenklamida termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yaitu kelarutannya rendah. Kelarutan dapat ditingkatkan dengan dengan mengubah glibenklamida menjadi bentuk *cocrystal*. Penelitian bertujuan mengetahui karakteristik kristal dan pengaruh termal terhadap *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan variasi pelarut acetone, etanol dan pelarut acetonitril-aceton, dan untuk mengetahui peningkatan kelarutan *cocrystal* glibenklamida. *Cofomer* yang digunakan asam oksalat dalam perbandingan *equivalensi* molar 1:1 dibuat dengan metode *solvent evaporasi*, menggunakan variasi pelarut acetone (F1), etanol (F2) dan pelarut campuran acetonitril-aceton (F3). Karakteristik *cocrystal* menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *X-ray diffraction* (XRD), *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Differential Thermal Analysis* (DTA), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Thermal Gravimetric Analysis* (TGA) dan uji kelarutan. Hasil penelitian *cocrystal* yang dibuat dengan variasi pelarut acetone (F1), etanol (F2) dan pelarut campuran acetonitril-aceton (F3) pada difraktogram XRD memiliki intensitas kristalisasi sudut 2θ : (F1) 5230,55; (F2) 4115,12 dan (F3)3404,17. Hasil spektra FTIR *cocrystal* pada gugus NH (F1) 3398,72 cm^{-1} (F2) 3381,36 (F3) 3404,51, pada gugus C=O (F1)1641,42 cm^{-1} ; (F2) 1433,17 cm^{-1} ; (F3) 1437,64 cm^{-1} . Analisis termal DTA menunjukkan titik leleh pada suhu 141-169,9^oC. Nilai *entalpi* (ΔH) dari DSC glibenklamida murni -38,0044 J/g; (F1) -12,14874 J/g; (F2) -38,8612 J/g; (F3) -5,8400 J/g. Hasil uji kelarutan terjadi peningkatan pada F1 6,75-12,65%, F2 7,40-12,52% dan F3 5,46-10,75%. Kesimpulan dari penelitian ini, *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan variasi pelarut F1, F2 dan F3 memiliki perbedaan karakteristik kristal dan karakteristik terhadap pengaruh termal, *cocrystal* yang dibuat dengan pelarut acetone mempunyai peningkatan kelarutan yang paling tinggi sebesar 12,65 % pada medium pelarut dapar pH 4,5.

Kata kunci: asam oksalat; *cocrystal*; *cofomer*; glibenklamida

Abstract. Characterization of Cocrystal Glibenclamide With Variation Of Solutions and Thermal Stability Test. Glibenclamide belongs to the Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II, which is low solubility. The solubility can be increased by converting glibenclamide into a multicomponent form called *cocrystal*. This purpose of the study is determining the characteristics of *cocrystal* glibenclamide made of various solvents of acetone, ethanol and acetonitrile-acetone solvents, determining the increase of solubility and thermal effects on the physical characteristics of *cocrystal* glibenclamide. Oxalic acid *cofomer* in a molar equivalence ratio of 1:1 made by solvent evaporation method, using various solvents of acetone (F1), ethanol (F2) and mixed solvent acetonitrile-acetone (F3). Identifying *cocrystal* characteristics using *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *X-ray diffraction* (XRD), *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Differential Thermal Analysis* (DTA), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Thermal Gravimetric Analysis* (TGA) and solubility test. The results of the

study of cocrystals made of various solvents of acetone (F1), ethanol (F2) and mixed solvents of acetonitrile-acetone (F3) on XRD diffractograms have crystallization intensity angle of 2θ : (F1) 5230.55; (F2) 4115.12 and (F3) 3404.17. The results of FTIR cocrystal spectra on the NH (F1) 3398.72 cm^{-1} (F2) 3381.36 (F3) 3404.51, in the C=O (F1) 1641.42 cm^{-1} group; (F2) 1433.17 cm^{-1} ; (F3) 1437.64 cm^{-1} . Thermal analysis of DTA shows the melting point at a temperature of 141-169.9C. The enthalpy value (ΔH) of pure glibenclamide DSC is -38.0044 J/g; (F1) -12,14874 J/g; (F2) -38.8612 J/g; (F3) -5.8400 J/g. The results of the solubility test showed an increase in F1 6.75-12.65%, F2 7.40-12.52% and F3 5.46-10.75%. The conclusion of this study, cocrystal glibenclamide made with variations (F1, (F2) and (F3) have different crystal characteristics and characteristics against thermal effects, cocrystal made with acetone solvent has the highest solubility increase of 12.65% in the medium. buffer solvent pH 4.5.

Keywords: oxalic acid; *cocrystal*; *coformer*; glibenclamide

1. Pendahuluan

Prevalensi global diabetes mellitus meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014 untuk usia di atas 18 tahun. Diabetes merupakan penyebab utama beberapa penyakit yaitu gagal ginjal, stroke, serangan jantung dan kebutaan (Kemenkes RI, 2019). Glibenklamida memiliki kelarutan kecil dalam air dan masuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* kelas II ($\sim 38 \text{ mol L}$, 37°C) (Yu *et al.*, 2011). Efek negatif dari obat yang memiliki kelarutan yang rendah yaitu penyerapan buruk, efektivitas obat menjadi berkurang (Reddy & Karunakar, 2011). Formulasi sediaan untuk meningkatkan kelarutan diantaranya dengan pengembangan eksipien dalam bentuk mikropartikel dan nanopartikel dalam formulasi obat (Aanisah *et al.*, 2022). Penambahan bahan penghancur ke dalam rancangan formula bertujuan untuk menjamin apabila tablet bersentuhan dengan zat cair akan pecah menjadi fragmen-fragmen kecil yang mempercepat pelarutan obat (Ainurofiq & Azizah, 2016). Upaya lainnya untuk meningkatkan kelarutan juga dilakukan dengan mengubah *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) menjadi bentuk multikomponen contohnya *cocrystal* (Domingos *et al.*, 2015). Metode pembuatan *cocrystal* dikembangkan dengan berbagai teknik seiring dengan kemajuan teknologi dengan penggilingan (*grinding*) tanpa pelarut dan dengan pencampuran pelarut *solvent based method* (Permatasari *et al.*, 2013).

Coformer golongan asam karboksilat terdaftar oleh FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai GRAS (*generally reconized as safe*) yang dianggap aman. Golongan asam karboksilat yang sering digunakan untuk membentuk *cocrystal* di antaranya asam oksalat. Asam oksalat dapat digunakan sebagai *coformer* untuk *cocrystal* glibenklamida dengan membentuk ikatan *hydrogen*. (Budiman *et al.*, 2016)

Mekanisme sintesis *cocrystal* dipengaruhi oleh banyak variabel yang sebagian besar dipengaruhi oleh sifat pelarut, keberadaan gugus fungsi, kelarutan reaktan dalam pelarut, dan kondisi eksperimental seperti rasio *stoikiometri* dari *coformer* dan API, suhu, serta pH (Karimi *et al.*, 2018). Pertimbangan pemilihan pelarut dalam terbentuknya kristal multikomponen

didasarkan pada kemampuan pelarut sebagai katalis dalam peningkatan kecepatan pelarutan komponen terbentuknya kristal multikomponen (Douroumis *et al.*, 2017). Pemilihan pelarut yang sesuai sangat penting dilakukan, karena jika salah satu komponen tidak menunjukkan kelarutan dalam pelarutnya, kristal yang diperoleh akan menyusut dan kemudian menghilang dengan pergeseran dari kelarutan. Kelarutan *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) dan *coformernya* harus diukur dalam satu set pelarut terbaik untuk keduanya (Berry & Steed, 2017).

Kualitas dan karakteristik *cocrystal* dilakukan dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Thermal Gravimetric Analysis* (TGA) dan *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dan profil kelarutan glibenklamida dan *cocrystalnya*. (Dachriyanus, 2004). Penelitian tentang karakteristik kristal, pengaruh termal dan peningkatan kelarutan *cocrystal* glibenklamida dengan *coformer* asam oksalat yang dibuat dengan variasi pelarut acetone, etanol dan pelarut acetonitril-aceton belum pernah dilaporkan. Glibenklamida termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang perlu di tingkatkan kelarutannya dalam bentuk *cocrystal* dan diteliti karakteristik sifat kristal dan pengaruh termal terhadap *cocrystalnya*. Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik kristal, pengaruh termal terhadap *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan variasi pelarut acetone, etanol dan pelarut acetonitril-aceton, dan untuk mengetahui peningkatan kelarutan *cocrystal* glibenklamida. Pengamatan karakteristik *cocrystal* glibenklamida dilakukan terhadap morfologi kristal, difraksi kristal, pengaruh termal, perubahan gugus fungsi dan uji kelarutan pada medium pelarut dapar fosfat pH 1,2, pH 4,5 dan pH 6,8.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

Alat gelas (mortir, stamper, pengaduk kaca, cawan porselain, beaker glass), timbangan analitik (*Ohaus PA413*), shaker (*VRN 360*), oven (*MemmertUN 75*), hotplate stirer (*IKA HSG 07*), pH meter (*Lutron 203*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), DTA/TGA/DSC (*Linseis STA PT1600*), FTIR (*Shimadzu IRPrestige21*), XRD (*PanalyticalX'pert 3*), SEM (*Phenom Pro X*). Bahan yang digunakan glibenklamida (*product number G0382; CASRN: 10238-21-8*), asam oksalat (Merck 8.16144), acetone (Merck 1.00014), etanol (Merck 1.00983), acetonitril (1.00003).

2.2. Pembuatan *cocrystal* glibenklamida

Glibenklamida (*CASRN: 10238-21-8*) dan asam oksalat (Merck 8.16144) ditimbang masing-masing dengan perbandingan rasio molar (*ekuimolar*) 1:1 (glibenklamida BM 494,0, asam oksalat BM 90,03). Setiap campuran dilarutkan dengan masing-masing pelarut, diaduk homogen. Campuran diuapkan dalam penangas air pada suhu 50°C sampai pelarut menguap

seluruhnya dan terbentuk *cocrystal*. Kristal yang terbentuk dikeringkan dengan di oven pada suhu 50⁰C selama 2 jam, kemudian disimpan dalam desikator (Budiman *et.al.*, 2016).

2.3. Karakterisasi *cocrystal* glibenklamida

2.3.1. Uji *scanning electron microscopy* (SEM) dan EDX

Identifikasi morfologi permukaan bahan obat menggunakan SEM *Phenom Pro X*. Pengujian SEM dilakukan dengan membandingkan morfologi permukaan bahan obat glibenklamida dengan *cocrystal* glibenklamida.

2.3.2. Uji *x-ray diffraction* (XRD)

Sampel *cocrystal* glibenklamida dikarakterisasi secara difraksi sinar-X dengan sumber radiasi Cu, pengukuran dilakukan dengan menggunakan radiasi Cu Ka ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$), a tahap tabung 40 kV, dan arus tabung 40 mA. Data dikumpulkan dalam kisaran 2 theta dari 5-40⁰ dan di scan kecepatan 1–20/min.

2.3.3. FTIR (Fourier Transform Infrared)

Identifikasi gugus glibenklamida dilakukan dengan melihat spektrum serapan inframerah dari zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida. Sampel padat dicampur dengan serbuk KBr (5–10% sampel serbuk KBr) dibuat pellet KBr, kemudian dibaca pada bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹ pada suhu kamar 28⁰C, menggunakan alat Shimadzu IRPrestige21.

2.3.4. Analisis termal *cocrystal*

Analisis termal *cocrystal* dilakukan dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Thermal Gravimetric Analysis* (TGA). Sampel sebanyak 5-20 mg diletakkan pada *crucible* alumina instrumen. Analisis termal dilakukan pada rentang temperatur 30 sampai 550⁰C dengan laju pemanasan 10⁰C per menit. Termograf dicatat di bawah aliran gas 50 mL/menit.

2.4. Uji kelarutan

Cocrystal sebanyak 50 mg dimasukkan dalam erlenmeyer ditambah 50 ml medium uji kelarutan yaitu pH 1,2; pH 4,5 dan pH 6,8, kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 jam dengan kecepatan 250 rpm pada suhu ruang 28⁰C. Larutan yang dihasilkan disaring dengan kertas saring Whatman No. 41. Absorbansi ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 232 nm.

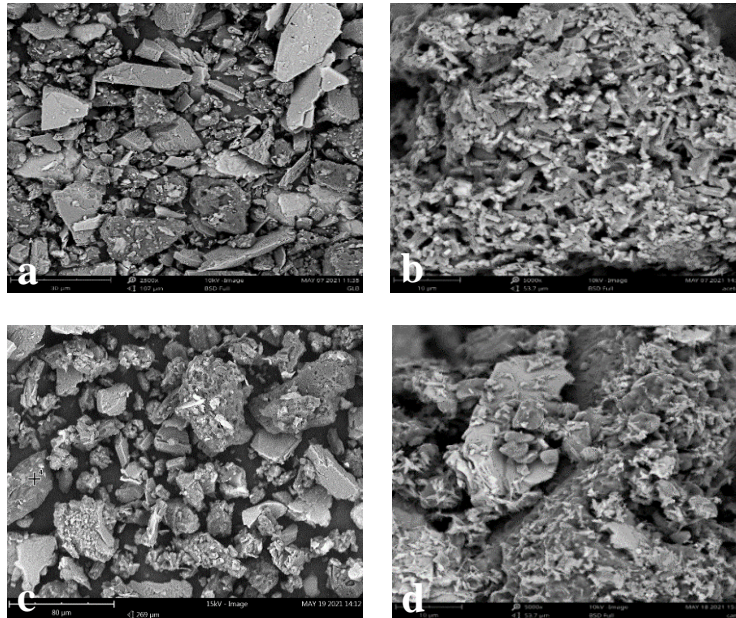
3. Hasil dan pembahasan

3.1. Karakterisasi *cocrystal* glibenklamida

3.1.1. Uji *scanning electron microscopy* (SEM)

Scanning permukaan glibenklamida dengan perbesaran 2500 kali menunjukkan bentuk partikel yang terlihat seperti bongkahan berbentuk lonjong, halus dan tidak seragam, gambar

hasil uji SEM dapat dilihat pada Gambar 1, a) Hasil uji SEM pada *cocrystal* glibenklamida dengan pelarut aceton, b) menunjukkan morfologi kristal yang padat dengan ukuran yang hampir seragam, saling menempel. *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut etanol, dan c) menunjukkan morfologi kristal yang padat dengan ukuran yang hampir seragam, saling menempel, sedikit berrongga. Hasil uji SEM pada *cocrystal* glibenklamida dengan pelarut campuran acetonitril aceton yang dapat dilihat d) menunjukkan morfologi kristal yang padat dengan ukuran yang hampir sama, saling menempel, sedikit berrongga dan runcing.



Gambar 1. Hasil uji SEM dengan perbesaran 2500 kali. Keterangan : a) glibenklamida murni, b) *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut aceton, c) *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut etanol, d) *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut campuran acetonitril dan aceton.

3.1.2. Uji *x-ray diffraction* (XRD)

Alat XRD bekerja dengan memantulkan sinar x yang disinarkan pada permukaan kristal ke sudut 2θ . Interpretasi dari XRD yaitu melihat intensitas puncak difraksi yang khas dan tajam ke atas pada sudut tertentu yang akan menunjukkan zat bersifat kristalin. Pengujian XRD dilakukan dengan kondisi : *Start Position* [$^{\circ}2\theta$,] 10,0100, *End Position* [$^{\circ}2\theta$,] 79,9900, *Step Size* [$^{\circ}2\theta$,] 0,0200, *Measurement Temperature* [$^{\circ}C$] 25,00, Analisa hasil pengujian XRD *cocrystal* glibenklamida dibandingkan dengan glibenklamida murni.

Hasil analisis XRD dalam Tabel 1, *cocrystal* glibenklamida dengan pelarut aceton menunjukkan puncak difaktogram tertinggi pada sudut $19,97220^{\circ}$ dengan intensitas 5230,55 cps. *Cocrystal* glibenklamida dengan pelarut etanol menunjukkan puncak difaktogram tertinggi pada sudut $20,0340^{\circ}$ dengan intensitas 4115,12 cps. *Cocrystal* glibenklamida dengan pelarut campuran acetonitril aceton menunjukkan puncak difaktogram tertinggi pada sudut $19,9382^{\circ}$ dengan intensitas 3404,17cps. Hasil uji XRD dalam Gambar 2 terdapatnya puncak yang tajam

menunjukkan glibenklamida bersifat kristalin tidak berubah menjadi amorf. Ketinggain puncak difraktogram glibenklamida murni lebih tinggi dari *cocrystal* glibenklamida hal ini dipengaruhi oleh ukuran kristal dan kristalinitas. Terjadinya penurunan intensitas pada puncak difraktogram *cocrystal* glibenklamida merupakan hasil pengurangan kisi atau bidang dari glibenklamida setelah mengalami proses kristalisasi (Gracesella & Sopyan, 2016).

Tabel 1. Hasil difraktogram dalam sudut 2θ dan intensitas puncak difraksi (cps) dari uji XRD glibenklamida dan *cocrystal*.

<i>Active Pharmaceutical Ingredient (API)</i>	Sudut 2θ	Intensitas (cps)
Glibenklamida murni	19,9907	6245,15
<i>Cocrystal</i> GLB-Aceton	19,9722	5230,55
<i>Cocrystal</i> GLB-Etanol	20,0340	4115,12
<i>Cocrystal</i> GLB-Acetonitril aceton	19,9382	3404,17

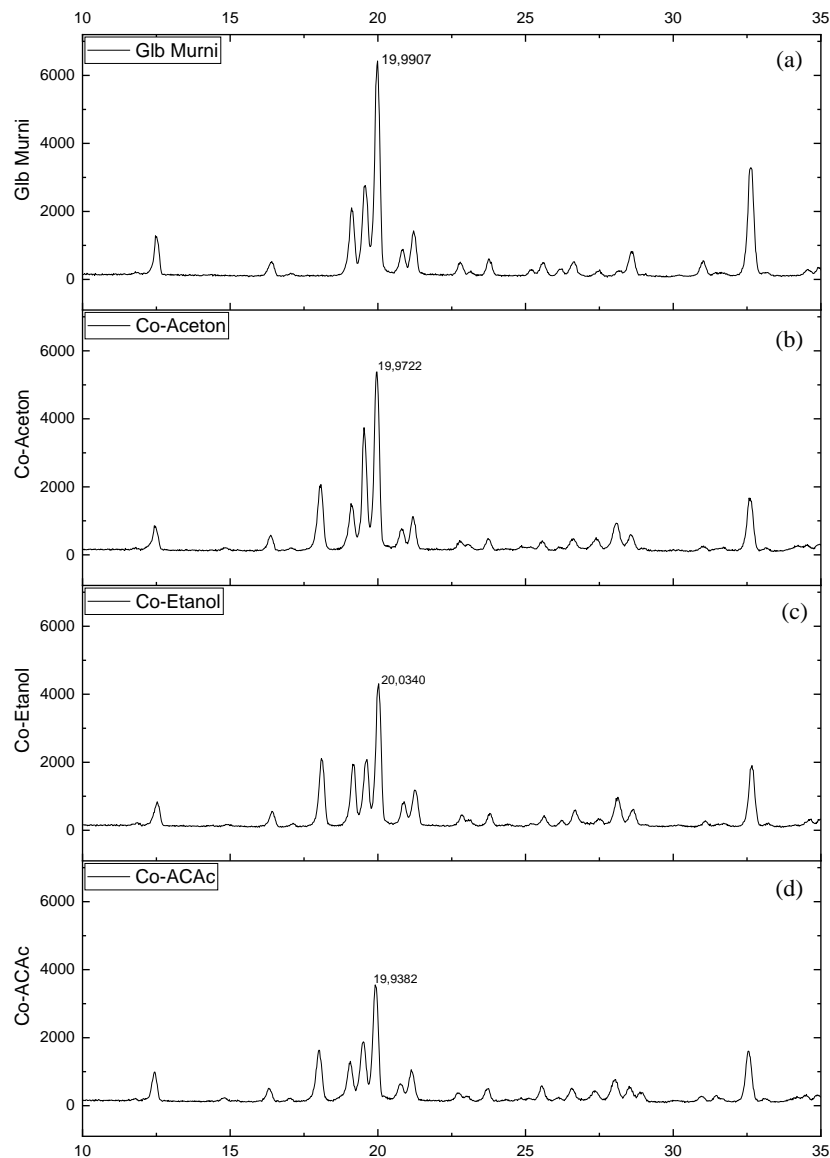
Persamaan Bragg dinyatakan jika suatu kristal mempunyai panjang gelombang yang sama dengan jarak antar kisi kristal maka sinar-X akan dibiaskan sesuai bidang kristalnya. Detektor pada alat akan menangkap sinar yang dibiaskan dan menerjemahkan sebagai puncak difraksi. Kisi atau bidang akan memiliki orientasi dalam sumbu tiga dimensi yang akan dimunculkan sebagai pola XRD, sehingga banyaknya kisi dan bidang kristal akan mempengaruhi intensitas dari kristal.

3.1.3. FTIR (*Fourier Transform Infrared*)

Analisis FTIR digunakan untuk mendeteksi struktur molekul senyawa melalui identifikasi gugus fungsi penyusun senyawa, dengan melihat perubahan frekuensi vibrasi gugus fungsi. *Cocrystal* glibenklamida dengan *coformer* asam oksalat berinteraksi dengan pembentukan ikatan hidrogen, Spektrum FTIR glibenklamida menunjukkan karakteristik puncak dengan intensitas tinggi pada $\text{NH } 3383,29 \text{ cm}^{-1}$, $2899,12 \text{ cm}^{-1}$ dari CH, $1643,42 \text{ cm}^{-1}$ dari C=O, dan $1439,92 \text{ cm}^{-1}$ dari C=C. Hasil FTIR pada pembentukan *cocrystal* glibenklamida terdapat adanya perubahan pada frekuensi vibrasi gugus fungsi.

Cocrystal dengan pelarut aceton pada Tabel 2 terdapat pelebaran dan pergeseran puncak pada gugus N-H menjadi $3398,72 \text{ cm}^{-1}$ dan peningkatan intensitas pada gugus C-H, dan gugus C=O menjadi $1641,42 \text{ cm}^{-1}$. *Cocrystal* dengan pelarut etanol terdapat sedikit pergeseran puncak pada gugus N-H menjadi $3381,36 \text{ cm}^{-1}$ dan peningkatan intensitas vibrasi pada gugus C-H, serta gugus C=O menjadi $1641,42 \text{ cm}^{-1}$ yang menandakan terbentuknya ikatan hidrogen antara glibenklamida dengan asam oksalat. Terjadi pergeseran spektrum gugus fungsi pada *cocrystal* dengan pelarut asetonitril aceton, N-H menjadi $3404,51 \text{ cm}^{-1}$. Perbedaan pada beberapa daerah puncak terjadi pergeseran regangan N-H, perregangan CH dan perregangan OH terkait dengan pembentukan ikatan hidrogen dalam produk penguapan pelarut pada pembentukan *cocrystal*

glibenklamida. Peningkatan frekuensi terjadi karena vibrasi ulur antara atom hidrogen dengan atom yang lain sehingga mengakibatkan melebarnya puncak dan pergeseran ke arah bilangan gelombang yang lebih pendek (Gozali *et al.*, 2012).



Gambar 2. Puncak kristalisasi hasil uji XRD dari glibenklamida murni (a), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut aceton (b), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut etanol (c), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut campuran acetonitril dan aceton (d).

Hasil analisis FTIR pada Gambar 3 menunjukkan pola spektrum yang sama di wilayah sidik jari di daerah 1600 yaitu peningkatan intensitas dari N-H dari puncak pelebaran pada 3300 cm^{-1} hal ini terkait dengan kemungkinan pembentukan ikatan hidrogen dalam produk penguapan pelarut glibenklamida asam oksalat. Beberapa frekuensi getaran yang sesuai dengan gugus amina digeser ke bilangan gelombang yang lebih tinggi dapat diasumsikan terhadap perubahan ikatan hidrogen (Filho *et al.*, 2018). Dengan demikian, jelas bahwa hanya atom

hidrogen dalam gugus amina yang terlibat dalam ikatan hidrogen yang mengarah pada pembentukan *cocrystal* glibenklamida.

Tabel 2. Puncak spektrum FTIR pada gugus N-H, gugus C-H, gugus C=O dan gugus C=C dari glibenklamida dan *cocrystal*.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)	N-H	C-H	C=O	C=C
	Peak	Peak	Peak	Peak
Glibenklamida murni (a)	3380,40	2900,10	1652,10	1437,99
<i>Cocrystal</i> GLB-Aceton (b)	3398,72	2899,13	1636,67	1435,10
<i>Cocrystal</i> GLB-Etanol (c)	3381,36	2889,13	1665,60	1433,17
<i>Cocrystal</i> GLB-Acetonitril aceton (d)	3404,51	2899,13	1637,64	1437,99

3.1.4. Analisis thermal

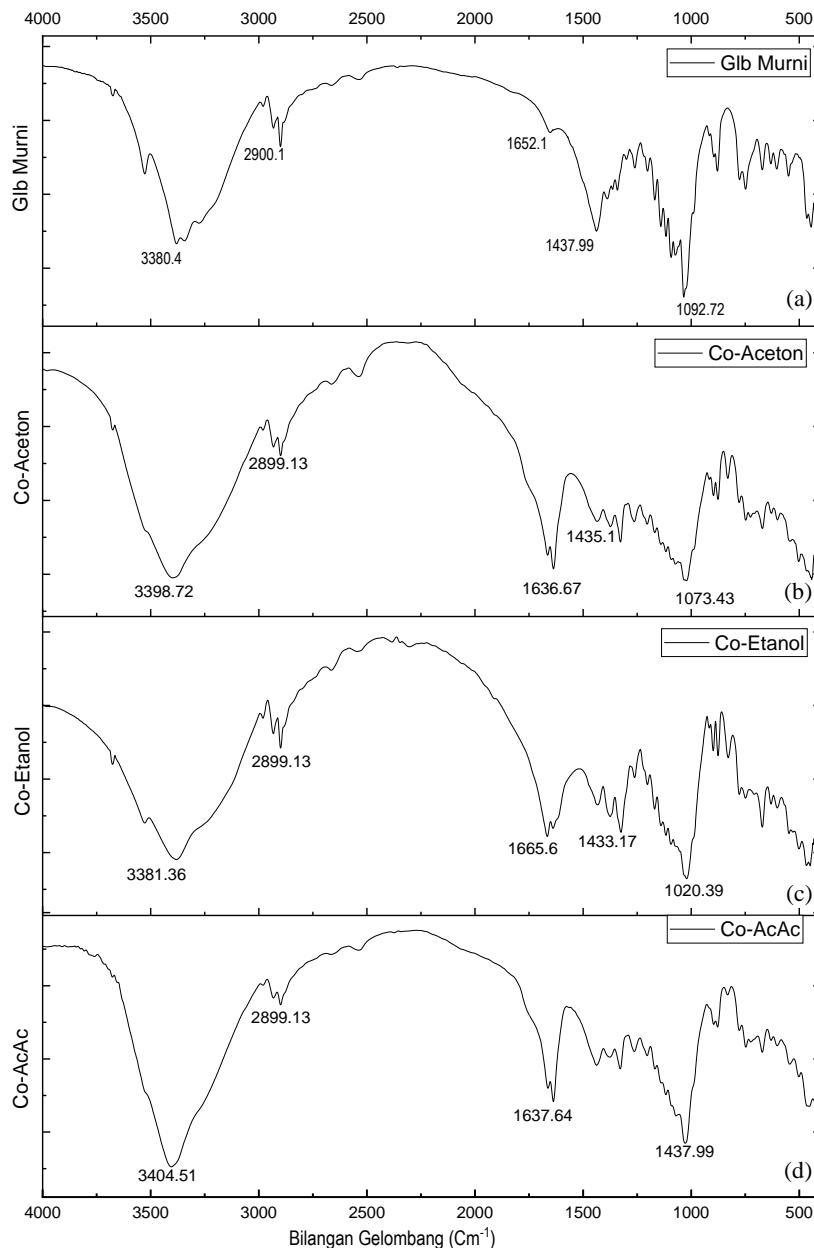
Sifat termal bahan aktif farmasi dan terbentuknya interaksi fisik antara dua material dapat ditentukan dengan menggunakan teknik analisis termal berdasarkan perubahan titik leleh bahan, dibandingkan dengan campuran fisiknya memungkinkan dapat mengetahui dengan cepat pembentukan *cocrystal* (Garbacz & Wesolowski, 2018).

Tabel 3. Termogram Differential Thermal Analysis (DTA) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari glibenklamida dan *cocrystal*.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)	Suhu °C			$\Delta H / J g^{-1}$
	T Onset	T Puncak	T Offset	
Glibenklamida murni (a)	139,0	147,8	159,6	-38,0044 J/g
<i>Cocrystal</i> GLB-Aceton (b)	147,4	157,6	169,9	-12,14874 J/g
<i>Cocrystal</i> GLB-Etanol (c)	141,2	153,4	167,5	-38,8612 J/g
<i>Cocrystal</i> GLB-Acetonitril aceton (d)	151,2	158,1	166,9	-5,8400 J/g

Karakteristik termal terhadap sifat fisik yaitu penguraian glibenklamida dan *cocrystal* menjadi unsur-unsurnya dapat dilihat pada besarnya entalpi (ΔH) seperti pada Tabel 3, berdasarkan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). DSC merupakan suatu metode untuk menentukan temperatur dari perubahan material dengan mengukur kalor yang dihasilkan (Tomoda *et al.*, 2020). Hukum Laplace yaitu suatu senyawa yang terbentuk dari suatu proses akan memerlukan atau membebaskan kalor sama pada saat senyawa tersebut terurai menjadi unsur-unsurnya. Perubahan kalor yang terjadi selama proses penerimaan atau pelepasan kalor dinyatakan dengan *perubahan entalpi* (ΔH). Penguraian senyawa menjadi unsur-unsurnya diperlukan energi, untuk memutuskan ikatan atom-atom pada suatu senyawa yang dapat ditentukan dari data entalpi. Entalpi penguraian diberi simbol (ΔH^0_d) simbol d berasal dari kata *decomposition* yang berarti penguraian. Entalpi (H) suatu zat ditentukan oleh jumlah energi dan semua bentuk energi yang dimiliki zat (Attia *et al.*, 2013).

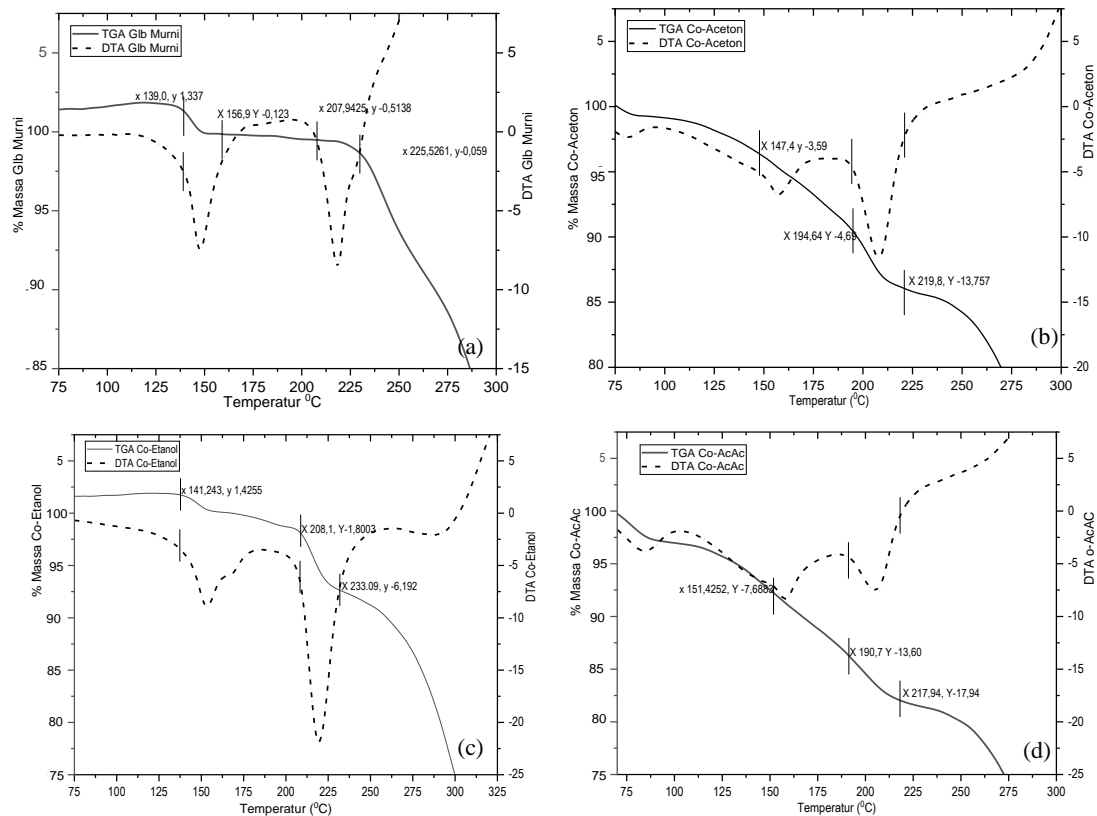
Cocrystal yang dibuat dengan pelarut aceton, etanol dan pelarut campuran acetonitril aceton seperti dalam Gambar 4, menunjukkan hasil karakterisasi termal bahwa glibenklamida murni menunjukkan titik lebur yang lebih rendah di bandingkan dengan *cocrystal* glibenklamida. Termogram dari glibenklamida murni menunjukkan titik leleh pada suhu 139,0-159⁰C, sedangkan pada *cocrystal* menunjukkan titik leleh pada suhu 141-169,9⁰C.



Gambar 3. Spektrum FTIR pada daerah sidik jari 1600 yaitu peningkatan intensitas dari N-H, dan puncak pelebaran pada 3300 cm^{-1} dari glibenklamida murni (a), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut aceton (b), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut etanol (c), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut campuran acetonitril dan aceton (d).

Glibenklamida murni pada gambar 4a, fase endotermik di mulai pada suhu 139,0⁰C dan T offsetnya pada suhu 159,6⁰C, puncak endotermik terjadi pada suhu 147,8⁰C. *Cocrystal* glibenklamida yang terbentuk dengan pelarut aceton, etanol dan campuran acetonitril aceton

mengalami puncak endotermik pada suhu 153,4-158,1⁰C. Dalam fase endotermik ini terkait dengan pencairan zat karena proses penguapan dan dekomposisi yang dipengaruhi oleh susunan molekul dalam kisi kristal, simetri molekul, derajat konformasi kebebasan molekul dan interaksi antar molekul (Oliveira *et al.*, 2005)



Gambar 4. Termogram DTA dan TGA sebagai proses dekomposisi dari glibenklamida murni (a), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut acetone (b), *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut etanol (c), dan *cocrystal* glibenklamida yang dibuat dengan pelarut campuran acetonitril dan acetone (d).

Termogram glibenklamida dan *cocrystal* glibenklamida memiliki perbedaan pada T_{onset} , T_{puncak} dan T_{offset} yang menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara glibenklamida, *cocrystal* asam oksalat dan pelarut yang digunakan yaitu acetone, etanol dan campuran acetonitril acetone. Studi termal telah mengamati bahwa kristalisasi tergantung pada pelarut yang digunakan, dapat menghasilkan dan menunjukkan kelarutan dan suhu leleh yang berbeda (Filho *et al.*, 2018). Interaksi molekul glibenklamida yang mengandung dua gugus aromatik, 1 akseptor ikatan hidrogen dan 2 donor ikatan hidrogen dengan asam oksalat melalui satu ikatan hidrogen ($E_i = -1,6$ kkal/ mol) (Budiman *et al.*, 2016).

3.2. Uji kelarutan

Pelarut dalam proses pembuatan *cocrystal* berpengaruh terhadap kenaikan kelarutan glibenklamida. Kelarutan *cocrystal* seperti dalam Tabel 4, *cocrystal* yang dibuat dengan pelarut acetone mengalami kenaikan kelarutan 1 sampai 4 kali, dimana pada medium pH 4,5 memiliki

kelarutan yang paling tinggi yaitu 12,65%. Kelarutan *cocrystal* yang dibuat dengan pelarut etanol meningkat menjadi 1 sampai 3 kali dibandingkan glibenklamida murni. Untuk *cocrystal* yang dibuat dengan pelarut acetonitril-aceton terjadi peningkatan kelarutan 4 kali dibandingkan dengan glibenklamida murni. Penggunaan pelarut dalam proses *cocrystalisasi* didasarkan pada kemampuan pelarut sebagai katalis dalam meningkatkan kecepatan pelarutan komponen kristal multikomponen (Douroumis *et al.*, 2017).

Tabel 4. Kelarutan glibenklamida murni dan *cocrystal* glibenklamida dalam buffer fosfat pH 1,2; pH 4,5 dan pH 6,8.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)	Konsentrasi % kelarutan dalam dapar fosfat		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Glibenklamida murni (a)	4,41	2.38	1.41
<i>Cocrystal</i> GLB-Aceton (b)	6,74	12.65	12.24
<i>Cocrystal</i> GLB-Etanol (c)	7,40	4.73	12.52
<i>Cocrystal</i> GLB-Acetonitril aceton (d)	5,46	9.45	10.75

Pelarut yang dipilih harus sesuai, jika salah satu komponen tidak menunjukkan kelarutan dalam pelarutnya, kristal yang diperoleh akan menyusut dan kemudian menghilang dengan pergeseran dari kelarutan. Glibenklamida memiliki kelompok donor dan akseptor hidrogen yang mendorong pembentukan ikatan hidrogen antara molekul glibenklamida dengan molekul pelarut. Kekuatan pelarut dan interaksi pelarut dapat dicirikan oleh kepadatan energi kohesif (ϵ). Peningkatan kelarutan dapat dipengaruhi oleh kecenderungan akseptor ikatan hidrogen yang relatif lebih tinggi, kerapatan energi kohesif yang lebih rendah, dan hambatan sterik kecil. Kerapatan energi kohesif pelarut yang digunakan pada aceton 326.07 J mol/mL, etanol 618.87 J mol/mL, dan acetonitril 522.95 J mol/mL. Kecenderungan akseptor ikatan hidrogen aceton 0.49, etanol 0.48, acetonitril 0.32, semakin kuat interaksi antara pelarut dan semakin lemah interaksi zat terlarut dengan pelarut, maka proses pelarutan zat terlarut akan lebih sulit. Aseton dan etanol memiliki kecenderungan sebagai akseptor ikatan hidrogen yang relatif lebih tinggi, memiliki kerapatan energi kohesif yang lebih rendah, dan hambatan sterik kecil sehingga dapat meningkatkan kelarutan dalam proses pembentukan *cocrystal*. Pelarut campuran acetonitril-aseton yang digunakan dalam proses *cocrystal* glibenklamida mengikuti prinsip peningkatan entropi dengan meningkatnya fraksi mol aseton (Zhao *et al.*, 2019).

Thakuria *et al.*, (2012), mekanisme peningkatan kelarutan dari *cocrystal* ditentukan oleh dua faktor bebas yaitu kekuatan kisi kristal dan solvasi komponen *cocrystal*. Untuk meningkatkan kelarutan dapat dengan menurunkan energi kisi dan atau meningkatkan afinitas pelarut. *Cocrystal* memiliki kemampuan untuk mempengaruhi kedua faktor tersebut. Kisi

mengontrol kelarutan dalam pelarut dimana ada resistensi kecil untuk solvasi, atau ketika interaksi pelarut-terlarut cocok dengan interaksi pelarut-pelarut, seperti dalam larutan ideal. Solvasi juga memainkan peranan yang menentukan kelarutan dalam air dari *cocrystal* yang menghasilkan *hidrofobisitas* obat.

4. Kesimpulan

Glibenklamida dan *coformer* asam oksalat dapat membentuk *cocrystal* dengan pelarut acetone, etanol dan pelarut acetonitril-aceton dengan morfologi terbentuknya perubahan porus atau rongga pada serbuk *cocrystal*. Pola difraktogram pada *cocrystal* terjadi penambahan puncak difraktogram kisi kristal yang menunjukkan terbentuknya fasa kristal baru. *Cocrystal* yang dibuat dengan pelarut acetone memiliki intensitas kristalisasi yang paling tinggi pada sudut 2θ 19,9722 dengan intensitas 5230,55. Identifikasi gugus fungsi *cocrystal* glibenklamida dengan *coformer* asam oksalat terdapat perubahan pada frekuensi vibrasi gugus fungsi yaitu pergeseran regangan N-H, CH dan peregangan OH terkait dengan pembentukan ikatan hidrogen. Karakteristik *thermal* menunjukkan adanya perubahan endotermik titik leleh pada suhu 141-169,9⁰C, dan terjadinya perbedaan T onset, T puncak dan T offset. *Cocrystal* glibenklamida menunjukkan peningkatan kelarutan dari glibenklamida murni. *Cocrystal* yang dibuat dengan pelarut acetone mempunyai peningkatan kelarutan yang paling tinggi sebesar 12,65 % pada medium pelarut dapar pH 4,5.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta atas fasilitas yang sudah diberikan.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Aanisah, N., Wardhana, Y. W., dan Chaerunisa, A. Y. (2022). Modifications and Pharmaceutical Applications of Glucosaminoglycan as Novel Pharmaceutical Excipient in Indonesia: Review Article. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 189. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56076>
- Ainurofiq, A., dan Azizah, N. (2016). Perbandingan Penggunaan Bahan Penghancur Secara Intragranular, Ekstragranular, Dan Kombinasinya. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01(01), 1–9. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v1i1.682>
- Attia, A. K., Mohamed Ibrahim, M., dan Nabi El-Ries, M. A. (2013). Thermal analysis of some antidiabetic pharmaceutical compounds. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(2), 419–424. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.067>
- Berry, D. J., dan Steed, J. W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design ☆. *Advanced Drug Delivery Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.003>
- Budiman, A., Nurlatifah, E., dan Amin, S. (2016). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Glibenclamide by Cocrystal Approach with Solvent Drop Grinding Method.

- International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 7(5), 248–250.
www.ijcpr.com
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.
- Domingos, S., André, V., Quaresma, S., Martins, I. C. B., Minas Da Piedade, M. F., dan Duarte, M. T. (2015). New forms of old drugs: Improving without changing. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(6), 830–846. <https://doi.org/10.1111/jphp.12384>
- Douroumis, D., Ross, S. A., dan Nokhodchi, A. (2017). Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 178–195.
- Filho S., S. F., Pereira, A. C., Sarraguça, J. M. G., Sarraguça, M. C., Lopes, J., Façanha Filho, P. de F., dos Santos, A. O., dan da Silva Ribeiro, P. R. (2018). Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(6), 1597–1604.
- Garbacz, P., dan Wesolowski, M. (2018). DSC, FTIR and raman spectroscopy coupled with multivariate analysis in a study of co-crystals of pharmaceutical interest. *Molecules*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/molecules23092136>
- Gozali, D., Bahti, H. H., dan Soewandhi, S. N. (2012). Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia, April*, 103–110.
- Gracesella, C., dan Sopyan, I. (2016). Ko-Kristal Di Bidang Farmasi : Review Jurnal. *Farmaka*, 14, 63–79.
- Karimi, M., Padrela, L., Walker, G. M., dan Croker, D. M. (2018). Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Crystal Growth and Design*, 18(10), 6370–6387. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933>
- Kemenkes RI, 2019. (2019). *Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 1–8. <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/>
- Oliveira, G. G. G., Ferraz, H. G., dan Matos, J. S. R. (2005). Thermoanalytical Study Of Glibenclamide And Excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 79(2005) 267–270.
- Permatasari, D., Ramadhani, S., Sopyan, I., dan Muchtaridi. (2013). Ko-kristal: teknik pembuatan ko-kristal. *Farmaka Volume 14 Nomor 4*, 14, 1–18.
- Reddy, B., dan Karunakar, A. (2011). Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach. *Dissolution Technologies*, 18(1), 31–37. <https://doi.org/10.14227/dt180111p31>
- Thakuria, R., Delori, A., Jones, W., Lipert, M. P., Roy, L., & Rodríguez-Hornedo, N. (2013). Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 101–125. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.043>
- Tomoda, B. T., Yassue-Cordeiro, P. H., Ernesto, J. V., Lopes, P. S., Péres, L. O., da Silva, C. F., dan de Moraes, M. A. (2020). Characterization of biopolymer membranes and films: Physicochemical, mechanical, barrier, and biological properties. *Biopolymer Membranes and Films*, 67–95. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818134-8.00003-1>
- Yu, L., Li, C., Le, Y., Chen, J. F., dan Zou, H. (2011). Stabilized amorphous glibenclamide nanoparticles by high-gravity technique. *Materials Chemistry and Physics*, 130(1–2), 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.06.049>
- Zhao, Y., Yang, H., Shang, Z., Gong, T., Zhang, X., dan Wu, S. (2019). Solubility Determination and Correlation of Glibenclamide in 11 Monosolvents and (Acetone + Acetonitrile) Binary Solvents from 283.15 K to 323.15 K. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 64(1)

