

# EKSPLORASI DAN KARAKTERISASI BERBAGAI KRISTAL IBUPROFEN

Arry Yanuar, Nursanti dan Effionora Anwar  
*Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia*

## ABSTRACT

*Ibuprofen is an analgesic anti-inflammatory nonsteroidal (AINS). Generally, ibuprofen have a bad flowability because a high cohesivity. Another problem in manufacturing is the high tendency for sticking to the punches. Besides these disadvantageous properties, ibuprofen indicates bad dissolution behavior because of its hydrophobic structure. To improve the properties of ibuprofen can be used crystallization method with using variation of solvents. In this experiment observed crystallization method by cooling, evaporation, and water presence, which used methanol, ethanol, and acetone solvents. Of all the crystallization results are produced white prism-shaped crystalline. The selected method is cooling method, which is characterized using Scanning Electron Microscopy (SEM), powder X-ray diffraction, and Differential Scanning Calorimetry (DSC). These three characterizations indicate transformation of crystal form which compared with ibuprofen's standard. The selected method also produces non cohesive powder which have the size particle is 710-1180 $\mu$ m, compressibility index: IBMD 14.2%, IBED 16.6%, IBAD 17.1%; angles of repose: IBMD 28.1°, IBED 29.7°, IBAD 30.1°, and have higher solubility than the common crystal's solubility. The result indicates that crystallization method is able to improve flowrate, compressibility index, and dissolution rate properties of ibuprofen's standard.*

**Keywords :** *Ibuprofen, Crystal habit, Polymorphism, Crystallization techniques.*

## ABSTRAK

*Ibuprofen merupakan analgesik anti-inflamasi non steroid (AINS). Umumnya, ibuprofen memiliki sifat alir yang buruk karena sifat kohesifnya yang terlalu tinggi. Masalah lainnya dalam memformulasi bahan ini adalah kecenderungan yang tinggi untuk lengket pada cetakan. Disamping itu kekurangan sifat ibuprofen adalah memiliki laju disolusi yang buruk karena struktur hidrofobiknya. Untuk memperbaiki sifat-sifat tersebut dapat dilakukan metode kristalisasi dengan berbagai pelarut. Pada penelitian ini, dilakukan metode kristalisasi dengan cara pendinginan, penguapan dan penambahan air menggunakan pelarut metanol, etanol dan aseton. Dari seluruh hasil kristalisasi dihasilkan kristal berbentuk prisma yang berwarna putih. Metode kristalisasi terpilih yaitu metode pendinginan, lalu kristal yang dihasilkan dikarakterisasi dengan*

---

Corresponding author : E-mail : arry.yanuar@farmasi.ui.ac.id

*menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM), Difraksi sinar-X (X-ray diffractometry) dan Differential Scanning Calorimetry (DSC). Dari karakterisasi tersebut menunjukkan terjadinya perubahan bentuk kristal hasil kristalisasi terhadap kristal bahan baku ibuprofen. Metode terpilih ini juga menghasilkan serbuk kristal yang bersifat nonkohesif dengan ukuran partikel 710 $\mu$ m, nilai indeks kompresibilitas: IBMD 14.2%, IBED 16.6%, IBAD 17.1%; nilai sudut istirahat: IBMD 28.1°, IBED 29.7°, IBAD 30.1° dan mempunyai angka kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan bentuk kristal yang umum digunakan. Dengan dilakukannya penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa metode kristalisasi dapat memperbaiki sifat alir, indeks kompresibilitas, dan laju disolusi dari bahan baku ibuprofen.*

**Kata kunci:** Ibuprofen, Kristal habit, Polimorfis, Teknik kristalisasi.

## PENDAHULUAN

Obat analgesik antiinflamasi telah digunakan secara luas oleh masyarakat. Analgesik merupakan senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran. Obat analgesik dapat digolongkan berdasarkan potensi kerja, mekanisme kerja dan efek samping, yaitu obat analgesik ringan (analgesik-antipiretik, analgesik anti-inflamasi) dan analgesik kuat (analgesik narkotik). Ibuprofen merupakan obat analgesik anti-inflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat. Obat ini bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat (Wilson, Gisvold. 1990).

Pada umumnya senyawa organik dan anorganik yang relevan bagi dunia kefarmasian dapat berada pada satu atau berbagai bentuk kristal. Sifat dimana suatu senyawa memiliki lebih dari satu bentuk kristal disebut polimorfisme. Polimorf

mempunyai kandungan kimia yang sama, tetapi bentuk kristal yang berbeda. Perbedaan bentuk kristal ini menyebabkan sifat fisika yang berbeda seperti bobot jenis, kekerasan, kemampuan tabletasi, indeks bias, suhu lebur, stabilitas, dan laju disolusi. Perbedaan dalam sifat fisika dari berbagai bentuk padat memiliki efek penting dalam proses pengolahan zat aktif menjadi sediaan obat. Berbagai proses farmasi selama pengembangan obat seperti pengeringan, penggilingan, dan penggerusan secara signifikan mempengaruhi bentuk kristal zat aktif di dalam sediaan obat. Oleh karena itu, sejak awal disarankan untuk memilih bentuk polimorfik zat aktif yang memiliki karakteristik dan sifat-sifat yang paling stabil selama proses pengembangan obat (Soewandhi, Sundani. 2006).

Umumnya, bentuk kristal dari ibuprofen menunjukkan beberapa kekurangan yang akan mempengaruhi sifat-sifatnya dalam memformulasi. Ibuprofen memiliki sifat alir

yang buruk karena sifat kohesif yang terlalu tinggi. Masalah lainnya dalam memformulasi bahan ini adalah kecenderungan yang tinggi untuk lengket pada cetakan dan mempunyai laju disolusi yang buruk. Karena kekurangan tersebut maka diperlukan suatu cara yang dapat memperbaiki sifat-sifatnya, salah satunya dengan cara memilih bentuk kristal ibuprofen yang lebih baik dibandingkan kristal bahan baku ibuprofen yang umum digunakan (Resenack, Muller, 2002).

Pada tahun 2005, Nada dan Al-Saidan melakukan penelitian untuk memodifikasi bentuk kristal ibuprofen menggunakan metode kristalisasi pendinginan dan penguapan dengan pelarut etanol. Modifikasi kristal ini juga dilakukan oleh Garekani, dimana digunakan pelarut metanol dan etanol (Garekani, et al, 2001). Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa modifikasi kristal ibuprofen dengan pelarut-pelarut tertentu dapat memperbaiki dan meningkatkan karakter dari zat tersebut, seperti sifat alir serbuk, kompresibilitas dan kecepatan disolusi.

Berdasarkan penelitian di atas, maka dilakukan modifikasi kristal untuk menghasilkan bentuk kristal ibuprofen dengan karakter yang baik. Pada penelitian ini, digunakan metode kristalisasi dengan cara pendinginan, penguapan, dan penambahan air. Pembentukan kristal ini dilakukan terhadap larutan jenuh ibuprofen dalam beberapa pelarut

yaitu etanol, metanol dan aseton. Kristal yang diperoleh kemudian dikarakterisasi dengan menggunakan mikroskop optik, Scanning Electron Microscopy (SEM), Differential Scanning Calorimetry (DSC) dan Difraksi Sinar-x Serbuk, serta karakterisasi sifat farmasetiknya yaitu laju alir, indeks kompresibilitas, sudut repose, dan disolusi (Soewandhi, Sundani. 2006).

## **METODE**

### **Bahan**

Ibuprofen (Reddy's, India), etanol 97% teknis, metanol teknis, aseton teknis,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , NaOH.

### **Alat**

Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601, Jepang), bulk density tester (Pharmeg 245-2E, Indonesia), flow meter (Erweka GTD, Jerman), ayakan (Retsch Technology, Jerman), pH-meter (Eutech Instrument, Singapura), magnetic stirrer, hot plate, desikator, mikroskop optik, Scanning Electron Microscopy/SEM (Jeol 5310 LV), Differential Scanning Calorimeter/DSC (Perkin Elmer), X-ray diffractometer (Philips PW-1710), termometer, timbangan analitik, alat-alat gelas.

### **Cara Kerja**

#### ***Pembuatan kristal***

Kristal Ibuprofen dibuat dengan berbagai metode yaitu pendinginan dengan menggunakan berbagai pelarut yaitu metanol, etanol dan aseton.

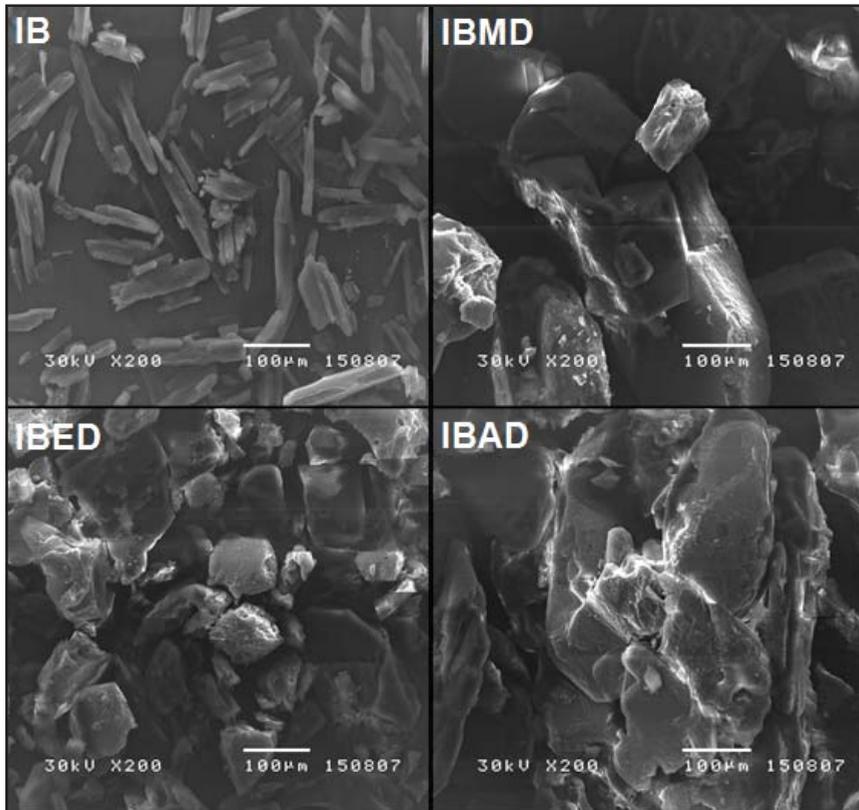
Sebanyak 30 gram serbuk ibuprofen ditimbang lalu dimasukkan ke dalam 25 ml pelarut, panaskan sampai suhu 40°C sehingga serbuk menjadi larut. Kemudian larutan didinginkan secara cepat pada suhu 0 - 5°C dan diamkan selama 30 menit pada suhu tersebut sampai terbentuk kristal. Kristal yang diperoleh dikeringkan di dalam desikator.

Kristal yang diperoleh adalah IBMD (Kristalisasi Ibuprofen dengan metode pendinginan pada pelarut metanol), IBED (etanol), IBAD (ase-

ton) dan IB (Ibuprofen ex Reddy's, India)

### *Karakterisasi kristal*

Karakterisasi fisik kristal Ibuprofen juga dilakukan menggunakan Scanning Electron Microscope (SEM), Powder X-ray diffractometri dan Differential Scanning Calorimeter (DSC). Karakterisasi fungsional dilakukan berdasarkan laju alir serbuk, sudut istirahat, indeks kompresibilitas.



**Gambar 1.** Hasil pengamatan bentuk-bentuk kristal ibuprofen dengan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM) pada perbesaran 200x.

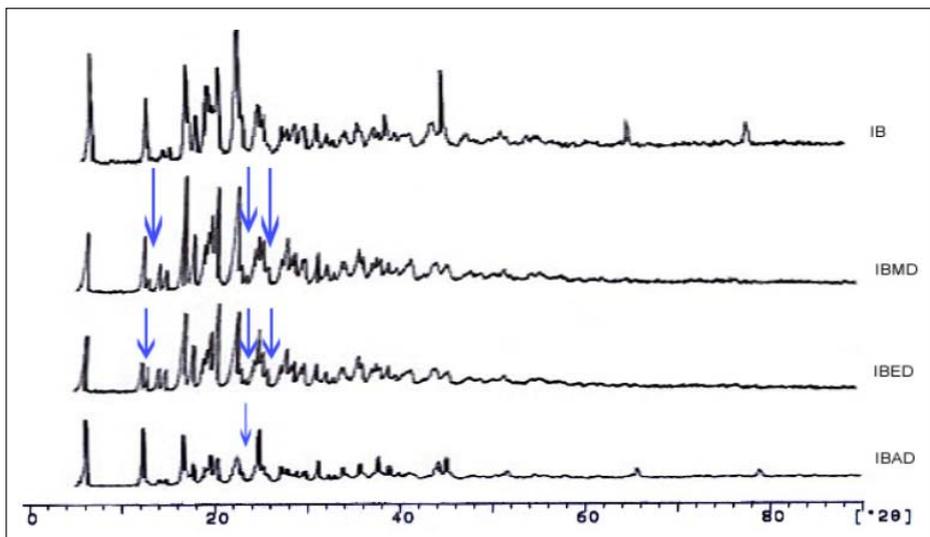
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini pengamatan mikroskopik dengan metode SEM dilakukan terhadap pada kristal bahan baku ibuprofen dan kristal-kristal hasil kristalisasi metode pendinginan dengan tiga pelarut yang berbeda.

Pada Gambar 1, terlihat bahan baku ibuprofen (IB) memiliki bentuk (habit) kristal berbentuk kristal jarum. Hal tersebut terlihat dengan adanya bentuk yang memanjang dan meruncing menyerupai bentuk jarum dengan permukaan kristal yang kasar. Pada kristal IBMD dan kristal IBED mempunyai bentuk kristal yang sama, yaitu berbentuk prisma. Walaupun demikian kristal IBMD mempunyai ukuran kristal yang lebih besar dibandingkan kristal IBED

terutama kristal yang berbentuk prisma. Sedangkan pada kristal IBAD bentuknya seperti bongkahan atau patahan. Perbedaan tersebut mungkin dipengaruhi oleh sifat pelarut yang digunakan dalam proses kristalisasi.

Dari pembahasan diatas maka dapat diambil kesimpulan bahwa proses kristalisasi dapat menyebabkan terjadi perubahan bentuk (habit) dari suatu senyawa. Perubahan ini mungkin juga diikuti oleh terjadinya perubahan sistem kristal atau terjadi polimorfisme. Untuk mengetahui kebenaran dari keadaan ini maka dapat dilakukan pengamatan kristal lebih lanjut dengan menggunakan difraksi sinar-x serbuk dan analisa termal. Perubahan yang terjadi akibat proses kristalisasi dapat mempengaruhi tidak hanya karakter fisik



**Gambar 2.** Difraktogram difraksi sinar-X serbuk kristal ibuprofen. Tanda panah menunjukkan puncak-puncak baru.

kristal tetapi juga karakter fungsionalnya (Tabel 1 dan 2). Hal tersebut terlihat pada adanya peningkatan sifat alir pada kristal-kristal hasil kristalisasi.

Difraksi sinar-x serbuk yang digunakan pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk atau sistem kristal akibat pengaruh pelarut secara kristalografi. Pada penelitian ini dilakukan pengujian pada kristal bahan baku ibuprofen dan kristal hasil kristalisasi, yaitu IBMD, IBED dan IBAD. Uji ini dilakukan sebagai uji lanjutan dari pengamatan mikroskopis menggunakan SEM.

Difraktogram dari keempat kristal (Gambar 2) mempunyai pola yang relatif sama. Hal ini menunjukkan bahwa keempat kristal mempunyai sistem kristal yang sama. Dari data difraktogram serbuk kristal dilakukan tabulasi data guna mengetahui bentuk dan sistem masing-masing kristal. Dari data hasil percobaan, difraksi sinar-x pada keempat kristal memperlihatkan tiga puncak terkuat pada  $2\theta$  yaitu IB (16.66°, 20.21°, 22.36°), IBMD (16.69°, 20.29° dan 22.44°), IBED (16.61°, 20.20°, 22.39°) dan pada IBAD

(16.67°, 20.31°, 22.45°). Dari data tersebut dapat diketahui bahwa baik kristal IB dan kristal hasil kristalisasi mempunyai struktur kristal yang sama. Hal ini juga ditunjukkan pada, perbandingan nilai  $\sin^2\epsilon$  dan nilai  $s$  dari keempat kristal difraksi sinar-x yang memperlihatkan bahwa keempat kristal mempunyai kesamaan struktur kristal. Berdasarkan indeks Miller kristal dengan pola bidang tersebut merupakan kristal yang mempunyai struktur kubik sederhana/simpel kubik. Walaupun keempat kristal mempunyai struktur kristal yang sama namun bentuk kristalnya berbeda. Hal tersebut ditunjukkan adanya *peak-peak* baru dari ketiga hasil kristalisasi jika dibandingkan dengan kristal bahan baku.

Metode untuk menentukan sifat kristal yang sangat direkomendasikan adalah dengan DSC. Dengan alat ini didapat rekaman gambar perubahan entalpi dan suhu lebur dari suatu kristal. Hasil yang diperoleh dari pengamatan dengan alat DSC adalah data termal seperti entalpi kristalinitas dan suhu lebur.

Pada Tabel 1, termogram kristal bahan baku ibuprofen (IB) menun-

**Tabel 1.** Hasil titik lebur (C) dan Entalphy (J/g) dari berbagai kristal ibuprofen

Jenis kristal	Titik lebur(°C)	Entalphi(J/g)
IB	76,6	102
IBMD	76,5	104
IBED	76,5	102
IBAD	76,6	115

jukkan kurva transisi endoterm dengan puncak 76.6°C dan panas peleburan ( $\Delta H_f$ ) 102 J/g. Termogram kristal IBMD menunjukkan kurva transisi endoterm dengan puncak 76.5°C dan panas peleburan ( $\Delta H_f$ ) 104 J/g. Termogram kristal IBED menunjukkan kurva transisi endoterm dengan puncak 76.5°C dan panas peleburan ( $\Delta H_f$ ) 102 J/g. Termogram kristal IBAD menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 76.6°C dan panas peleburan ( $\Delta H_f$ ) 115 J/g.

Hasil analisis termal menunjukkan bahwa tidak terjadi pergeseran titik lebur yang signifikan antara kristal bahan baku dengan kristal hasil kristalisasi. Namun, energi yang diperlukan oleh masing-masing kristal hasil kristalisasi untuk melebur berbeda-beda. Dari data hasil analisis termal ini menunjukkan bahwa kristal baik kristal bahan baku ibuprofen dan kristal hasil kristalisasi mempunyai sifat transisi yang sama.

Berdasarkan hasil karakterisasi kristal maka dapat diketahui bahwa metode pendinginan merupakan metode yang terbaik dibandingkan dengan kedua metode lainnya. Hal tersebut dapat terlihat dari karakter fisik dan karakter fungsionalnya. Dimana ketiga kristal mempunyai bentuk kristal yang berbentuk prisma, mempunyai sifat alir yang baik yang baik. Sifat-sifat tersebut yang membedakan kristal hasil kristalisasi dengan kristal bahan baku ibuprofen yang umum digunakan.

Umumnya, pembuatan sediaan tablet ibuprofen menggunakan metode granulasi basah karena ibuprofen memiliki banyak kekurangan seperti sifat alir yang buruk dan sifat kohesifitas yang tinggi. Telah dijelaskan bahwa kristal hasil kristalisasi mempunyai sifat fisik yang lebih baik dibandingkan dengan kristal bahan baku. Oleh karena itu, maka memungkinkan adanya aplikasi kristal yang dihasilkan ke dalam formulasi sediaan tablet menggunakan metode yang lebih efisien dibandingkan dengan metode granulasi basah. Metode lain yang dapat digunakan yaitu metode cetak langsung.

Hasil evaluasi laju alir akan sangat menentukan apakah suatu bahan yang dibuat dapat mengalir dengan baik. Jika dapat mengalir dengan baik maka bahan tersebut dapat digunakan untuk pembuatan tablet secara cetak langsung.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa serbuk bahan baku ibuprofen (IB) mempunyai sifat alir yang buruk. Bentuk kristal yang panjang cenderung menyebabkan partikel bahan baku ibuprofen saling melekat yang menyebabkan serbuk tidak mengalir. Pada hasil kristalisasi menunjukkan bahwa hampir semua kristal mempunyai laju alir yang baik

Sudut istirahat dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel. Semakin halus ukuran partikel suatu massa/bahan, maka massa tersebut akan sulit mengalir dan membentuk sudut dengan kemiringan yang tinggi. Semakin besar sudut yang dihasilkan

**Tabel 2.** Hasil karakteristik fungsional dari berbagai kristal ibuprofen

Jenis kristal	Laju alir (gram/detik)	Sudut istirahat (derajat)	Indeks kompresibilitas (%)
IB	tidak mengalir	tidak mengalir	36
IBMD	2.48	28.1	14.2
IBED	3.15	29.7	16.6
IBAD	3.61	30.1	17.1

menandakan bahwa semakin buruk sifat alir serbuk tersebut. Nilai sudut istirahat di bawah  $40^\circ$  menunjukkan sifat aliran yang baik (Lachman, L. et al. 1984).

Sudut istirahat serbuk bahan baku ibuprofen tidak dapat diketahui karena serbuk tidak dapat mengalir. Hal tersebut dikarenakan sifat partikel ibuprofen yang cenderung melekat satu sama lain dan ukuran partikel yang kecil yang menyebabkan serbuk tidak dapat mengalir. Pada hasil kristalisasi yang diperoleh dari pelarut etanol (IBED), metanol (IBMD) dan aseton (IBAD) dengan metode pendinginan memiliki sifat alir yang baik. Hasil ini mendukung hasil pengujian sifat alir sebelumnya dan memperkuat kemungkinan bahwa bahan ini dapat digunakan untuk metode cetak langsung.

## KESIMPULAN

Hasil kristalisasi dengan pelarut metanol, etanol dan aseton pada metode pendinginan menghasilkan sifat farmasetik yang baik seperti sifat alir. Hasil kristalisasi ini menghasilkan bentuk kristal yang berbeda

dari bentuk kristal bahan baku ibuprofen yang umum digunakan.

## DAFTAR ACUAN

- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi keempat*. Universitas Indonesia Press. Depok. 121 - 123.
- Bernasconi G, et al. 1995. *Teknologi Kimia edisi 5-8*. PT. Pradnya Paramita. Jakarta. 192 - 201.
- Cullity BD. 1956. *Element of X-Ray Diffraction*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. London. 469 - 472.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 449 - 451.
- Farmakologi Kedokteran Universitas Indonesia. 1995. *Farmakologi dan Terapi edisi 4*. Bagian Farmakologi Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta : 218.
- Gallant DJ. 1976. *Electron Microscopy of Starch and Strach Product*. Applied Science Publisher Ltd. London. 33-37.

- Garekani HA, et al. 2001. *Crystal Habit Modification of Ibuprofen and Their Physicomechanical Characteristics*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 803 – 809.
- Gordon R, et al. 1984. *Crystallization of Ibuprofen*. United States Patent. Patent Number: 4,476,248.
- Jones AG. 2002. *Crystallization Process Systems*. Butterworth Heinemann. London. 1 – 4
- Kebamoto, Sartono A. 2006. *Scanning Electron Microscopy*. FMIPA UI. Depok. 1 – 2.
- Lachman L, et al. 1984. *Teori dan Praktek Farmasi Indonesia*. Alih bahasa Siti Suyatmi. Edisi 3. Jilid 2. UI Press. Jakarta. 681 – 685.
- Lachman L, et al. 1989. *Teori dan Praktek Farmasi Indonesia*. Alih bahasa Siti Suyatmi. Edisi 3. Jilid 1. UI Press. Jakarta. 396 – 397.
- Laura B, Stephanie A, et al. 2002. Differential Scanning Calorimetri and Scanning Thermal Microscopy Analysis of Pharmaceutical Material. *Int. J. Pharmaceutics* 243, Sandwich, Kent. 71-82.
- Lund W. 1994. *The Pharmaceutical Codex Twelfth edition*. The Pharmaceutical Press. London. 908 – 909.
- Nada AH, Al-Saidan. 2005. *Crystal Modification for Improving the Physical and Chemical Properties of Ibuprofen*. Pharmaceutical Technology, Cleveland. 29.
- Pandjaitan C. 2007. *Karakterisasi Pati Singkong Terpleglatinasi Propionat Sebagai eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Program Sarjana. Universitas Indonesia. Depok.
- Resenack N, Muller, B. W. 2002. Ibuprofen Crystal with Optimized Properties. *International Journal of Pharmaceutics* 245. Germany. 9 – 24.
- Soewandhi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi I*. ITB, Bandung. 6 -12
- Soewandhi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi II*. ITB. Bandung. 5 – 8
- Soewandhi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi III*. ITB. Bandung. 21-23.
- The Pharmaceutical. 1982. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. 28th ed. The Pharmaceutical Press. London. 256 – 257.
- The USP Convention. 2006. *The United States Pharmacopoeia 30th and The National Formulary 25th*. The USP Convention Inc. 643.
- Tjay TH, Rahardja K. 2002. Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaannya dan Efek-Efek Samoing edisi 5. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta. 312 – 313.
- William O. *Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal edisi 2*. FMIPA ITB. Bandung. 1133.
- Wilson A, Gisvold. 1990. *Kimia Farmasi dan Medicinal Organic II*. Edisi VIII. Terj. Dari Text book of organic medicinal and pharmaceutica chemistry, oleh Achmad Mustafa. Semarang: IKIP Semarang Press. 625 – 670.