

**PENGARUH PENYALUTAN ASAM BENZOAT DENGAN PVA  
SECARA KONVENSIONAL DAN *BEAD MILLING*  
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA DAN KIMIA  
KOKRISTAL ASAM BENZOAT/PVA**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**OLEH:**

**IMAYYA OKTAVY BELIA**

**08061381722089**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Pengaruh Penyalutan Asam Benzoat dengan PVA  
Secara Konvensional dan *Bead Milling* terhadap  
Karakteristik Fisika dan Kimia Kokristal Asam  
Benzoat/PVA

Nama Mahasiswa : Imayya Oktavy Belia

NIM : 08061381722089

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 Oktober 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 7 November 2022

Pembimbing :

1. **Dr. Miksusanti, M.Si.**  
NIP. 196807231994032003

(.....)

2. **Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197103101998021002

(.....)

Pembahas:

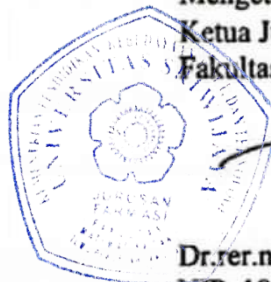
1. **Dr. Budi Untari, M.Si. Apt.**  
NIP. 195810261987032002

(.....)

2. **Indah Solihah, M.Sc., Apt.**  
NIP. 198803082019032015

(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Perbandingan Penyalutan Asam Benzoat dengan PVA secara Konvensional dan *Bead Milling* terhadap Karakteristik Fisika dan Kimia Kokristal Asam Benzoat/PVA

Nama Mahasiswa : Imayya Oktavy Belia

NIM : 08061381722089

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 November 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 23 November 2022

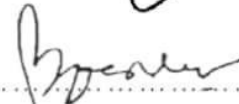
Ketua :  
1. **Dr. Miksusanti, M.Si.**  
NIP. 196807231994032003

(.....  
  
.....)

Pembahas :  
1. **Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197103101998021002

(.....  
  
.....)

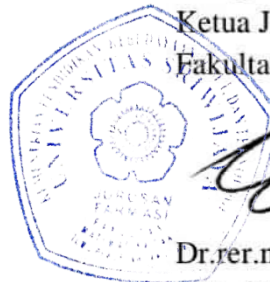
2. **Dr. Budi Untari, M.Si., Apt.**  
NIP. 195810261987032002


(.....  
  
.....)

3. **Indah Solihah, M.Sc., Apt.**  
NIP. 198803082019032015

(.....  
  
.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



  
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Imayya Oktavy Belia  
NIM : 08061381722089  
Jurusan : Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 23 November 2022  
Penulis,



Imayya Oktavy Belia  
NIM. 08061381722089

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Imayya Oktavy Belia

NIM : 08061381722089

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Pengaruh Penyalutan Asam Benzoat dengan PVA secara Konvensional dan *Bead Milling* terhadap Karakteristik Fisika dan Kimia Kokristal Asam Benzoat/PVA” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatnya, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 23 November 2022

Penulis,



Imayya Oktavy Belia  
NIM. 08061381722089

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)*

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, saudara-saudara, keluarga, dosen-dosen, serta para sahabat dan teman-teman yang selalu menemani saya

“Perjalanan seribu mil harus dimulai dengan satu langkah”

Do not ever look for your past if you can't learn from it, and do not worry of your future if it only holding you back from moving forward.

If you want to know your past, look at your present condition. If you want to know your future, look into your present actions.

“Knowledge exist potentially in the human soul like the seed in the soil; by learning the potential becomes actual.”

“Well, I must endure the presence of a few caterpillars if I wish to become acquainted with the butterflies.”

-Antoine de Saint-Exupery

Motto:

You can't always be the best, but you can always do your best.  
Ikhtiar, berdoa, Tawakkal.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Penyalutan Asam Benzoat dengan PVA secara Konvensional dan *Bead Milling* terhadap Karakteristik Fisika dan Kimia Kokristal Asam Benzoat/PVA”. Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu ‘alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.), Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Mama dan Papa tercinta, dr. M. Yamin dan Marwiyah, S.T, M.Pd., yang sangat sabar dan tidak henti-hentinya mengirim doa restu dan nasehat, memberikan dukungan baik moral maupun materil kepada penulis selama menjalani perkuliahan hingga selesai.
2. Bibi dan Paman, Julita, A.Md. dan Alm. Ir. Gunawan, yang selama ini menjadi orangtua kedua untuk mengurus, mendukung dan menjaga penulis selama berkuliah.
3. Adik perempuan, Kinaya Khairunnisa yang banyak membantu dan memberi dukungan moral, serta adik bungsu, M. Aditya Rizky S. yang memberikan semangat ketika penulis merasa jenuh di masa perkuliahan.

4. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
5. Ibu Dr. Miksusanti, M.Si., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan dan ilmunya, saran, dukungan serta semangatnya kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.,Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingannya, saran, dukungan serta semangatnya kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
7. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., selaku dosen pembimbing akademik penulis atas bimbingan dan sarannya selama perkuliahan hingga selesai.
8. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt. dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktu, memberi bantuan, masukan dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pelajaran, masukan maupun bantuan selama studi dan penelitian penulis, serta Ibu Dr. Laila Hanum, S.Si., M.Si., atas bantuan dan doanya serta memberikan semangat selama perkuliahan hingga selesai.
10. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah bersedia membantu penulis selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.



11. Sahabat-sahabat tersayang Septi Marleni, S.Farm. dan Alfina Noviana, S. Farm., yang setia menemani penulis belajar dan bercerita banyak hal sedari awal perkuliahan serta memberi semangat dan doa hingga penelitian selesai. Asih, Riska, Dina, serta teman-teman seperjuangan penulis yang saling membantu sampai selesai studi, Ubaddah R., Dwi J., Ensa O., Tri L.
12. Teman-teman seangkatan 2017 yang berjuang bersama dan telah banyak membantu serta memberi semangat dan doanya untuk menyelesaikan perkuliahan, kakak-kakak tingkat yang telah banyak membantu penulis dan adik-adik tingkat yang telah membantu dan menyemangati penulis.
13. Semua pihak yang telah membantu dan memberi doa serta dukungannya secara langsung maupun tidak langsung kepada penulis selama perkuliahan hingga selesai yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT. membalas segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan pada penulis ke semua pihak yang disebutkan. Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan didalamnya. Oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi para pembaca pada umumnya baik di bidang farmasi maupun bidang lainnya.

Inderalaya, 28 November 2022  
Penulis,



Imayya Oktavy Belia  
NIM. 08061381722089

**THE EFFECT OF BENZOIC ACID WITH PVA CONVENTIONAL  
COATING AND BEAD MILLING ON PHYSICAL AND CHEMICAL  
BENZOIC ACID/PVA CO-CRYSTAL CHARACTERISTICS**

**IMAYYA OKTAVY BELIA**

**08061381722089**

**ABSTRACT**

Benzoic acid has antimicrobial activity, but poorly soluble in water. Various strategies are currently being developed to get better drug properties in terms of solubility and stability. Co-crystal is a combination of two or more crystals that are intended to improve the intrinsic properties of an water-soluble drug substance. The advantages of co-crystal products compared to other forms are seen from their superior physicochemical properties, solubility, bioavailability, and thermal stability. The development of the use of PVA now has been used in drug formulations. PVA is a water-soluble synthetic polymer which is used as a surfactant and stability agent. PVA has a better ability to dissolve water insoluble drugs and generally non-toxic to biological membranes. The purpose of this study was to determine the effect of benzoic acid with PVA conventional coating and bead milling on physical and chemical benzoic acid/PVA Co-crystal characteristics. The co-crystal manufacturing method chosen is grinding with Bead Milling because it is more economical and environmentally friendly. Evaluations were carried out on Benzoic Acid/PVA co-crystal samples included physicochemical properties tests including pH tests, viscosity tests, solubility tests, thermodynamic stability tests, mechanical stability tests, and X-ray diffraction structural characteristics tests and FTIR tests. The results of the evaluation of Benzoic Acid/PVA co-crystals prepared by Bead Milling showed that there were effects such as increased solubility, significant changes in pH, decreased viscosity, good thermodynamic and mechanical stability, also physical interactions in the FTIR spectra and decreased diffractogram intensity. Comparison of the stability of Benzoic Acid/PVA co-crystals prepared by Bead Milling showed better results than the stability of pure drug components and mixtures thereof.

**Keywords: Cocrystal, Benzoic Acid, PVA, Bead Milling, Physicochemical Properties, FTIR, XRD**

**PENGARUH PENYALUTAN ASAM BENZOAT DENGAN PVA SECARA KONVENSIONAL DAN *BEAD MILLING* TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA DAN KIMIA KOKRISTAL ASAM BENZOAT/PVA**

**IMAYYA OKTAVY BELIA**

**08061381722089**

**ABSTRAK**

Asam benzoat memiliki aktivitas sebagai antimikroba, tetapi sukar larut dalam air. Berbagai strategi saat ini terus dikembangkan untuk mendapatkan sifat obat yang lebih baik dari segi kelarutan dan kestabilannya. Kokristal adalah penggabungan dua kristal atau lebih yang ditujukan untuk memperbaiki sifat intrinsik bahan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Keuntungan dari produk kokristal bila dibandingkan bentuk lainnya dilihat dari sifat fisikokimia yang lebih unggul, kelarutan, bioavailabilitas, dan stabilitas termal. Perkembangan penggunaan PVA sekarang telah digunakan dalam formulasi obat. PVA merupakan polimer sintetik larut air yang digunakan sebagai surfaktan dan agen stabilitas. PVA memiliki kemampuan yang lebih baik dalam melarutkan obat tidak larut air serta pada umumnya tidak beracun untuk membran biologis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh penyalutan asam benzoat dengan PVA secara konvensional dan *Bead Milling* terhadap karakteristik fisika dan kimia Kokristal Asam Benzoat/PVA. Metode pembuatan kokristal yang dipilih adalah *grinding* dengan *Bead Milling* karena lebih ekonomis dan ramah lingkungan. Evaluasi yang dilakukan terhadap sampel kokristal Asam Benzoat/PVA antara lain uji sifat fisikokimia meliputi pH, uji viskositas, uji kelarutan, uji stabilitas termodinamik, uji stabilitas mekanik, serta uji karakteristik struktur difraksi sinar X dan uji FTIR. Hasil evaluasi kokristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling* menunjukkan adanya pengaruh seperti peningkatan kelarutan, perubahan pH yang signifikan, penurunan viskositas, kestabilan termodinamik dan mekanik yang baik, serta terjadi interaksi fisika pada spektra FTIR dan penurunan intensitas difraktogram. Perbandingan stabilitas kokristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling* menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan stabilitas dari komponen obat murni dan campurannya.

**Kata Kunci: Kokristal, Asam Benzoat, PVA, *Bead Milling*, Sifat Fisikokimia, FTIR, XRD**

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KARYA TULIS ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Asam Benzoat .....	5
2.2 Kristal Bahan Obat.....	9
2.2.1 Kokristal.....	10
2.2.2 Farmasetikal Kokristal .....	12
2.2.3 Komponen Kokristal .....	12
2.2.4 Koformer .....	15
2.3 Kelarutan Zat .....	15
2.4 Surfaktan.....	20
2.5 Metode Pembuatan Kokristal.....	21
2.6 Proses Pembuatan Kokristal Dengan Cara Bead Milling .....	27

2.7	Karakterisasi Kokristal.....	27
2.7.1	X-Ray Diffraction .....	28
2.7.2	FTIR (Fourier Transform Infrared).....	29
2.8.	Komponen Kokristal .....	30
2.8.1	Polivinil Alkohol (PVA) .....	30
2.8.2	Asam Benzoat .....	31
BAB III .....		32
METODOLOGI PENELITIAN.....		32
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	32
3.2	Alat dan Bahan.....	32
3.2.1	Alat.....	32
3.2.2	Bahan .....	32
3.3	Prosedur Penelitian .....	33
3.3.1	Preparasi Sampel.....	33
3.3.2	Formula Kokristal Asam Benzoat/PVA.....	33
3.4	Evaluasi Sampel Kokristal Asam Benzoat/PVA.....	34
3.4.1	Pengujian pH.....	34
3.4.2	Pengujian Viskositas .....	34
3.4.3	Pengujian Kelarutan.....	35
3.4.4	Stabilitas Termodinamik Menggunakan Metode Cycling Test.....	35
3.4.5	Stabilitas Mekanik.....	36
3.5	Analisis Karakterisasi Struktur Sampel Kokristal Asam Benzoat/PVA .....	36
3.5.1	Analisis Spektra FTIR.....	36
3.5.2	Analisis X-Ray Diffraction .....	36
3.6	Analisis Data.....	37
BAB IV .....		38
HASIL DAN PEMBAHASAN.....		38
4.1	Preparasi Sampel Kokristal Asam Benzoat/PVA .....	38
4.2	Analisis Hasil Evaluasi Sampel Kokristal Asam Benzoat/PVA .....	39
4.2.1	Analisis Pengujian pH.....	39
4.2.2	Analisis Pengujian Viskositas .....	40
4.2.3	Analisis Pengujian Kelarutan.....	41
4.2.4	Analisis Pengujian Stabilitas Termodinamik .....	43
4.2.5	Analisis Pengujian Stabilitas Mekanik .....	44
4.3	Analisis Karakterisasi Struktur Sampel Kokristal Asam Benzoat/PVA .....	45
4.3.1	Analisis Pengukuran Spektra FTIR.....	45

4.3.2 Analisis Pengukuran X-Ray Diffraction .....	49
4.4 Hasil Analisis Data .....	52
BAB V .....	53
5.1 KESIMPULAN.....	53
5.2 SARAN.....	53
DAFTAR PUSTAKA .....	54
LAMPIRAN.....	59

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Istilah perkiraan kelarutan (Dirjen POM, 1979: XXXI) .....	16
Tabel 2. Formula Kokristal PVA-Asam-Benzoat .....	34
Tabel 3. Hasil Pengujian pH .....	39
Tabel 4. Hasil Pengujian Viskositas .....	41
Tabel 5. Hasil Uji Kelarutan .....	42
Tabel 6. Hasil Pengujian Stabilitas Termodinamik .....	44
Tabel 7. Hasil Pengujian Stabilitas Mekanik .....	45
Tabel 8. Bilangan gelombang dan gugus fungsi pada Spektra FTIR.....	48

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Kesetimbangan ionisasi asam benzoat dalam air .....	7
Gambar 2. Asam Benzoat .....	8
Gambar 3. Perbedaan antara kristal (A) dan amorf (B) .....	10
Gambar 4. Ikatan hidrogen dalam kokristal .....	14
Gambar 5. Struktur kimia PVA.....	30
Gambar 6. Struktur kimia asam benzoat .....	31
Gambar 7. Perbandingan hasil FT-IR .....	47
Gambar 8. Perbandingan hasil XRD.....	50



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	59
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Kokristal Asam Benzoat/PVA.....	60
Lampiran 3. Bahan yang Digunakan.....	61
Lampiran 4. Pengamatan Stabilitas Termodinamik dan Mekanik .....	62
Lampiran 5. Uji Kelarutan .....	65
Lampiran 6. Uji Viskositas .....	66
Lampiran 7. Hasil FTIR .....	67
Lampiran 8. Hasil XRD .....	69
Lampiran 9. Hasil Analisis Data .....	71

## DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
BB	: Berat badan
BJ	: Berat Jenis
BPR	: <i>Ball to Powder Ratio</i>
C	: Celcius
cm	: Centimeter
cP	: centi Poise
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DSC	: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FI	: Farmakope Indonesia
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
g	: Gram
HEM	: <i>High Energy Milling</i>
IR	: <i>Infrared</i>
Ka	: <i>Constanta of Acid</i>
kg	: Kilogram
L	: Liter
LAG	: <i>Liquid-Assisted Grinding</i>
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
mol	: mol
nm	: Nanometer
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
pKa	: <i>Power of Constanta Acid</i>
POM	: Pengawas Obat dan Makanan
PVA	: Polivinil Alkohol
PXRD	: <i>Powder X-Ray Diffraction</i>
s	: sekon
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: Signifikansi
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Asam benzoat memiliki aktivitas sebagai antimikroba dapat menghambat dan membunuh jamur dan bakteri. Asam benzoat umumnya digunakan dalam bahan pangan sebagai pengawet (Kusi, 2014). Asam benzoat, sebagai antimikroba, merupakan bahan yang paling banyak digunakan sebagai agen antibakteri yang memiliki tingkat toksisitas yang rendah dan aman sifatnya pada konsentrasi yang rendah (Rorong, 1996; Desrosier, 1988). Asam benzoat diketahui memiliki sifat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter, tetapi sukar larut dalam air (FI V, 2014).

Berbagai upaya sedang dilakukan untuk mendapatkan khasiat obat yang lebih baik dari segi kelarutan dan kestabilannya (Permatasari, 2013). Menurut para ahli, cara termudah untuk meningkatkan sifat dari kristal, kelarutan, dan stabilitas suatu zat adalah dengan mengubahnya menjadi bentuk garamnya. Namun aplikasi ini hanya berlaku untuk bahan aktif tertentu, sehingga pembentukan garam ini tidak efektif. Kokristal sebagai pengganti garam ketika zat aktif tidak memiliki sifat fase solid yang sesuai atau bila tidak dapat diubah menjadi garamnya karena tidak adanya sisi yang dapat diionisasi (*ionizable sites*) (Serajuddin, 2007).

Kokristal adalah kombinasi dari dua kristal atau lebih yang dirancang untuk meningkatkan sifat intrinsik bahan obat dengan kelarutannya dalam air yang rendah. Bahan obat dengan kelarutan dalam air yang rendah akan mengurangi

efek terapeutiknya dan menjadi tidak efektif. Pembentukan kokristal merupakan strategi baru yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat melalui penggabungan dengan kristal surfaktan sehingga menghasilkan produk dengan ukuran dan profil kristal yang baru. Profil kristal baru yang lebih larut dalam air dapat meningkatkan laju disolusi bahan obat tersebut. Pengecilan ukuran kristal akan meningkatkan luas permukaan, juga dapat menyebabkan peningkatan laju disolusi. Keunggulan produk kokristal dibandingkan dengan bentuk lainnya terlihat dari sifat fisikokimia yang unggul, kelarutan, bioavailabilitas dan stabilitas termalnya (Zaini, *et al.*, 2011).

Polivinil Alkohol (PVA) merupakan polimer sintetik larut air yang digunakan sebagai agen pelapis, pelubrikan, agen stabilitas, dan agen peningkat viskositas (Rowe, 2012). Agen penstabil ini memiliki beberapa kelebihan yaitu tidak beracun, larut dalam air, serta kemampuan biokompatibel dan biodegradabel yang sangat bagus (Apriandanu, *et al.*, 2013). Menurut Turk (2009), PVA memiliki kemampuan yang lebih baik dalam melarutkan obat yang tidak larut air serta memiliki kelebihan lain yaitu pada umumnya tidak beracun untuk membran biologis. Menurut Aina (2014), PVA umum digunakan sebagai agen penstabil karena mampu menurunkan tegangan permukaan antara fase pelarut organik dan fase air, serta menghasilkan bentuk mikrosfer yang sferis.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh penyalutan asam benzoat dengan PVA secara konvensional dan *Bead Milling* terhadap karakteristik fisika dan kimia Kokristal Asam Benzoat/PVA. Metode *grinding* dengan *Bead Milling* menjadi metode dipilih karena lebih

ekonomis dan ramah lingkungan (BS Sekhon, 2009). Evaluasi yang dilakukan terhadap sampel kokristal Asam Benzoat/PVA antara lain uji pH, uji viskositas, uji kelarutan, uji stabilitas termodinamik, uji stabilitas mekanik, serta analisis karakterisasi struktur *X-Ray Diffraction* dan uji FTIR.

### **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh preparasi kokristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling* terhadap kelarutan, pH, viskositas, dan kestabilan termodinamik dan mekanik?
2. Bagaimana karakter interaksi fisika dari kokristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling*?
3. Bagaimana karakter kristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh preparasi kokristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling* terhadap kelarutan, pH, viskositas, dan kestabilan termodinamik dan mekanik.
2. Mengetahui karakter interaksi fisika dari kokristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling*.
3. Mengetahui karakter kristal Asam Benzoat/PVA yang dipreparasi dengan *Bead Milling*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh penyalutan asam benzoat dengan PVA secara konvensional dan *Bead Milling* terhadap karakteristik fisika dan kimia Kokristal Asam Benzoat/PVA. Informasi ini diharapkan bermanfaat bagi penelitian selanjutnya untuk pengembangan penelitian berkaitan dengan karakter kokristal Asam Benzoat/PVA dan peningkatan pemanfaatan dalam bidang farmasi industri.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aina, A., Morris, A., Gupta, M., Billa, N., Madhvani, N., Sharma, R., *et al.* 2014. Dissolution behavior of poly vinyl alcohol in water and its effect on the physical morphologies of PLGA scaffolds. *UK J Pharm Biosci*, **2(1)**: 1–6.
- Ansel, C., Howard. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Apriandanu, D.O.B., S. Wahyuni, S. Hadisaputro dan Harjono. 2013. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Metode Poliol dengan Agen Stabilisator Polivinil alkohol (PVA). *Jurnal MIPA*, **36(2)**: 156-168.
- Bond, A. D. 2007. What is a co-crystal? *CrystEngComm*, **9(9)**: 833 - 834.
- Brittain, H. G. 2013. Pharmaceutical cocrystals: the coming wave of new drug substances. *J Pharm Sci*, **102(2)**: 311-7.
- BS, Sekhon. 2009. Pharmaceutical Co – crystal – a review. Institute of Pharmacy: India. *Ars Pharm*, **50**: 99-117.
- Cheney, M.L., Weyna, D.R., Ning Shan, Mazen Hanna, Lukasz Wajtos. 2011. Cofomer selection in pharmaceutical cocrystal development a case study of meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *J pharm sci*, **100(6)**: 2172-81.
- Childs, S. L, G. P. Stahly, dan A. Park. 2007. The Salt-Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State. *Molecular Pharmaceutics*, **4(3)**: 323- 338.
- Desrosier, N.W. 1988. *Teknologi Pengawetan Pangan*. Terjemahan: Mulyohardjo, M., Jakarta, Indonesia.
- Dias, M., Almeida, A., Cecato, P., *et al.* 2014. The Shampoo pH Can Affect the Hair: Myth or Reality?. *International Journal of Trichology*. **6(3)**: 95-99.
- Elhefian E.A., Nasef, M., Yahaya, A. 2010. The Preparation and Characterization of Chitosan/ Poly (Vinyl Alcohol) Blended Films. *E-Journal Chem*, **7(4)**: 1212–9.
- Good, D. J. dan N. R. Hornedo. 2009. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth and Design*, **9(5)**: 2252-2264.
- Haeria, Musfikah, A., Fitrah, M. 2015. Karakterisasi Kokristal Parasetamol – Asam

- Suksinat melalui Metode Solvent Drop Grinding. *JF FIK UINAM*, **2(3)**: 108-114.
- Hasanah, F. 2016. Desain Sensor Kapasitif Untuk Penentuan Level Aquades. *Skripsi*. Universitas Jember, Indonesia.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000. Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. *Advance in Polymer Science*, **153(2)**: 24 – 25.
- Karki, S. T. Friscic, W. Jones, W. D. S. Motherwell. 2007. Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid Assisted Grinding. *Molecular Pharmaceutics*, **4(3)**: 347-354.
- Kemenkes. 2014. *Farmakope Indonesia edisi V*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, Indonesia.
- Korthur, Reddy, Raghuram., Adepu Swetha, Naga Prithvi. 2012. An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-Crystal and Applications: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, **4(8)**: October 2012.
- Kuminek G, Cao F., Bahia de Oliveira da Rocha A., Gonçalves Cardoso S., Rodríguez-Hornedo N. 2016. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. *Adv Drug Deliv Rev.*, **101**: 143-166.
- Kusi, J.K., Acquaaah, S.O. 2014. Levels of Benzoic Acid in Soft Drinks and Fruit Juices in Ghana. *IOSRJ Environ Sci Toxicol Food Technol.*, **8(12)**: 36–9.
- Lachman L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II Edisi ketiga*. Penerjemah: Siti Suyatmi. Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Li M., Rouaud O., Poncelet D. 2008. Microencapsulation by solvent evaporation: state of microspheres made with low molecular weight polymers. *Int JPharm*, **363**: 26–39.
- Lin, H.L., P. C. Hsu, S. Y. Lin. 2013. Theophylline–citric acid cocrystals easily induced by DSC–FTIR microspectroscopy or different storage conditions. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **8(1)**: 19–27.
- Lu J. dan S. Rohani. 2010. Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal. *J Pharm Sci*. **99(9)**: 4042-7.



- Mardiyanto. 2013. Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle', *Disertasi*, Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Martin, Alfred. 1993. *Farmasi Fisik edisi Ketiga*. Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Martindale. 2009. *The Complete Drug References 36<sup>th</sup> Edition*. Pharmaceutical Press, United Kingdom.
- Miroshnyk, I., S. Mirza, N. Sandler. 2009. Pharmaceutical co-crystals-an opportunity for drug product enhancement. *Expert Opin. Drug Deliv.* **6**: 333–341.
- Mustapa, Rian, Dieki. 2012. *Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat*. Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Nair, R.H., Sarah, J.N., Adivaraha, J., Swarbreek, editors. 2007. *Cocrystals: design, properties and formulation mechanism, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd ed. Vol. 1*. Informa Healthcare, New York, USA.
- Padrela, L., E.G. de Azevedo, S.P. Velaga. 2012. Powder X-ray diffraction method for the quantification of cocrystals in the crystallization mixture. *Drug Dev Ind Pharm.* **38(8)**: 923-929.
- Perlovich, G. L. dan A. N. Manin. 2014. Design of Pharmaceutical Cocrystals for Drug Solubility Improvement. *Russian Journal of General Chemistry.* **84(2)**: 407–414.
- Permatasari, D., Ramadhani, S., Williams, H.D., N.L. Trevaskis, S.A Charman, R.M Shanker, W.N Charman, C.W POuton, C.J Porter. 2013. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev.* **65(1)**: 315- 499.
- Rorong, J.A. 1996. Analisis Asam Benzoat dan Sorbat Sebagai Bahan Pengawet pada Berbagai Bahan Pangan Secara Spektrofotometri UV-Vis. *Tesis*. Program Pascasarjana MIPA- Kimia. Univeresitas Gadjah Mada Yogyakarta, Indonesia.

- Rorong, J.A. 2002. *Bahan Pengawet Pada Makanan*. Sains FMIPA Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia.
- Rowe, S.W. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th Ed.* The Pharmaceutical Press, London, United Kingdom.
- Rowe, Raymond C. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed.* Pharmaceutical Press, USA.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., and Owen S.C. 2012. *Handbook Of Pharmaceutical Excipient. Fifth Ed.* Pharmaceutical Press, London. United Kingdom.
- Salazar, J., Muller RH., Moschswitzer JP. 2014. Combinative Particle Size Reduction Technologies for the Production of Drug Nanocrystal. *J. Pharmaceut.*, **1(1)**.
- Serajuddin, A. T. M. 2007. Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Rev.* **59**: 603-616.
- Stahly, G. P. 2007. "Diversity in Single and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals". *Crystal Growth & Design* 7 (6): 1007. doi: 10.1021/cg060838j
- Stahly, G. P. 2009. "A Survey of Cocrystals Reported Prior to 2000". *Crystal Growth & Design* 9 (10): 4212. doi: 10.1021/cg900873t
- Suryantoro, A., Mulyasuryani, A., Sabarudin, A. 2014. Pengaruh Konsentrasi Cetyltrimethylammonium Benzoat dan pH Larutan terhadap Kinerja Elektroda Selektif Ion Benzoat Berbasis Screen Printed Carbon Electrode. *Kimia Student Journal*, **2(1)**: 313-319.
- Ter Horst, J. H.; Deij, M. A.; Cains, P. W. 2009. Discovering New Co-Crystals. *Crystal Growth & Design*, **9(3)**: 1531.
- Trask, A. V., D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell, W. Jones. 2006. Screening of crystalline salts via mechanochemistry. *Chem. Commun.*, **1(1)**: 51-53.
- Turk, C.T.S., Bayindir, Z.S., Badili, U. 2009. Preparation of Polymeric Nanoparticles Using Different Stabilizing Agents. *J. Fac. Pharm Ankara*. **38(4)**: 257-268.
- Untari, B., Firana, A., dan Mardiyanto. 2018. *Formulasi Dan Karakterisasi*

*Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Biolarvasida Ekstrak Etanol Daun Pepaya Dengan Variasi Kecepatan Magnetic Stirrer. Undergraduate Thesis, Sriwijaya University, Indonesia.*

Wasitaatmadja S.M. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Weyna, D.R., T Shattock, P. Vishweshwar dan M. J. Zaworotko. 2009. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Crystal Growth and Design*. **9(2)**: 1106–1123.

Winarno, F.G. 1997. *Kimia Pangan dan Gizi*. PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.

Wu, T.K, S.Y, Lin, Y.T Huang, 2011. Simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy used to screen and detect the co-crystal formation in real time. *Bioorg Med Chem Lett.*, **21(10)**: 3148- 51.

Zaini, E., Sumirtapura, Y.C., Soewandhi S.N., Halim, A., Uekusa, H., and Fujii, K., 2010. Cocrystalline Phase Transformation of Binary Mixture of Trimethoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **3**: 26-29.

Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*. **5(4)**.

Zaini, E., Afriyani, Fitriani, L., Ismed, F., Horikawa, A., Uekusa, H. 2020. Improved Solubility and Dissolution Rates in Novel Multicomponent Crystals of Piperine with Succinic Acid. *Sci. Pharm.*, **88(2)**: 1–12.