



Uji Kelarutan Ramipril dengan *Koformer Nicotinamide*

M. Ramadhan Saputro^{1*}, Muhamad Reza Pahlevi², Diki Zaelani³, Dean Al-Ayubbi⁴, Siti Hanif⁵

^{1,2,3} Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung, Indonesia

^{4,5} Program Studi Diploma 3 Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung, Indonesia

Alamat: Jalan Soekarno Hatta No. 754, Kota Bandung

Korespondensi penulis : m.ramadhan@bku.ac.id

Abstract. Ramipril (RMP) is one of the drugs that has antihypertensive activity. The drawback of the active substance Ramipril is that it is difficult to dissolve, and is classified in Class II in the Biopharmaceutical Classification System. So it needs to be modified with a cocrystal technique to increase solubility without having to change the activity of the active substance. The coformer used to make the cocrystal is nicotinamide. The purpose of this study was to increase the solubility of Ramipril with Nicotinamide coformer. The method in making this cocrystal is Solvent Drop Grinding (SDG) with a ratio of Ramipril: Nicotinamide (1: 2 and 1: 4) using methanol solvent. Then the cocrystal and pure Ramipril will be subjected to characterization tests with FTIR and solubility tests with UV spectrophotometry at a wavelength of 206 nm. The results of the characterization with FTIR prove that a hydrogen bond is formed between Ramipril-Nicotinamide. Then for solubility in aquadest, RN cocrystal 1:2 and 1:4 have higher solubility which is 5.11 mg/mL and 6.71 mg/mL compared to pure Ramipril which has a solubility of 1.69 mg/mL. The conclusion of this study is that RN cocrystal (1:2 and 1:4) has higher solubility compared to pure Ramipril.

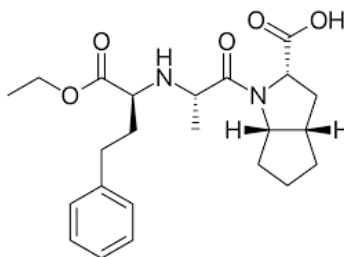
Keywords: Solubility, Ramipril, Solvent Drop Grinding

Abstrak. Ramipril (RMP) salah satu obat yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Kekurangan dari zat aktif Ramipril sukar larut, dan diklasifikasikan sebagai Kelas II dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi. Sehingga perlu dimodifikasi dengan teknik kokristal untuk meningkatkan kelarutan tanpa harus merubah aktivitas dari zat aktif. Koformer yang digunakan untuk pembuatan kokristal adalah nicotinamide. Tujuan dari penelitian ini adalah meningkatkan kelarutan Ramipril dengan koformer Nicotinamide. Metode dalam pembuatan kokristal ini secara *Solvent Drop Grinding* (SDG) dengan perbandingan Ramipril:Nicotinamide (1:2 dan 1:4) menggunakan pelarut metanol. Kemudian kokristal dan Ramipril murni akan dilakukan uji karakterisasi dengan FTIR dan uji kelarutan dengan instrumen spektrofotometri UV pada panjang gelombang 206 nm. Hasil karakterisasi dengan FTIR terbukti bahwa terbentuknya ikatan hidrogen antara Ramipril-Nicotinamide. Kemudian untuk kelarutan dalam aquadest kokristal RN 1:2 dan 1:4 memiliki kelarutan lebih tinggi sebesar 5,11 mg/mL dan 6,71 mg/mL dibandingkan Ramipril murni yang memiliki kelarutan 1,69 mg/mL. Kesimpulan dari penelitian ini adalah kokristal RN (1:2 dan 1:4) memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan Ramipril murni.

Kata kunci: Kelarutan, Ramipril, *Solvent Drop Grinding*

1. LATAR BELAKANG

Ramipril (RMP) salah satu obat yang termasuk ke dalam golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEi) yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Kekurangan dari zat aktif Ramipril sukar larut, dan diklasifikasikan sebagai Kelas II dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi. Karena kelarutannya yang buruk dalam air, Ramipril mengalami bioavailabilitas oral yang buruk yaitu 28–35% (Ekambaram & Abdul, 2011). Dari kelarutan yang buruk yang dimiliki ramipril dapat ditangani dengan melakukan modifikasi kristal seperti teknik kokristalisasi (Kumar *et al.*, 2020).



Gambar 1. Struktur Ramipril

Teknik kokristal adalah salah satu metode yang dikembangkan dalam era sekarang untuk meningkatkan kelarutan tanpa harus merubah aktivitas dari zat aktif. Adapun koformer yang digunakan dalam kokristalisasi tidak boleh menurunkan kelarutan, disolusi, permeabilitas, bioavailabilitas, dan stabilitas (Erizal *et al.*, 2020).

Nicotinamide adalah salah satu koformer yang sering digunakan seperti penelitian seperti yang dilakukan oleh Yuliandra *et al.*, 2018 bahwa Bahan Aktif Farmasi Ibuprofen dapat mengalami peningkatan kelarutan dengan koformer nicotinamide. Kemudian dalam penelitian lain Cefixime dapat dibuat menjadi kokristal dengan koformer nikotinamida sesuai hasil karakterisasi dan meningkatnya kelarutan, disolusi, dan permeabilitas. Kelarutan kokristal 1:1 meningkat 1,58 (0,675 mg/ml) dibandingkan cefixime murni (0,420 mg/ml). Laju disolusi meningkat 1,25 (104,73 %) dan 1,18 kali (99,58 %) dibandingkan cefixime murni (83,84 %). Sedangkan permeabilitasnya meningkat 1,99 (76,55 %) dibandingkan cefixime murni (38,40 %).

Metode yang dilakukan dalam penelitian ini adalah dengan *Solvent Drop Grinding* (SDG). Metode SDG memiliki keunggulan seperti mudah dioperasikan, selain itu harga yang dikeluarkan relatif murah dan waktu yang dibutuhkan tidak lama dalam pembentukan kokristal (Setyawan *et al*, 2018). Teknis dalam metode SDG ialah pembuatan kokristal dengan cara menggerus didalam mortir secara bersama-sama bahan aktif farmasi dan koformer selama waktu tertentu, dengan menambahkan sedikit pelarut sebagai mempercepat reaksi (Braga *et al*, 2013).

Berdasarkan hasil riset yang telah dilakukan sebelumnya, tujuan penelitian ini meningkatkan kelarutan Ramipril dengan koformer Nicotinamide. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan pengembangan sifat fisikokimia ramipril dengan menggunakan teknik kokristalisasi menggunakan metode *Solvent Drop Grinding* (SDG) dan koformer nicotinamide dengan perbandingan 1:2 dan 1:4, kemudian dilakukan evaluasi uji kelarutan dan karakterisasi menggunakan FTIR.

2. METODE PENELITIAN

a. Alat dan Bahan

Alat: Spektrofotometri Uv – Vis, *Orbital Shaker*, Timbangan, Cawan Penguap, Batang Pengaduk, Vial.

Bahan: Ramipril, Nicotinamide, Metanol Pro Analisis, Aquadest

b. Preparasi Kokristal

Ramipril dan Nicotinamide dibuat dengan metode *Solvent Drop Grinding* (SDG). Timbang dengan seksama Ramipril dan Nicotinamide dengan perbandingan (1:2 dan 1:4), kemudian digerus dan ditambahkan beberapa tetes metanol. Penggerusan berlangsung $\pm$ 15 menit dan ditambahkan 12 metanol (0,32 mL). Hasil kokrisral dikarakterisasi dengan FTIR serta dilakukan uji kelarutan (Gozali *et al* 2012; Wicaksono *et al.*, 2017).

c. Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier (FTIR)

Sampel kokristal akan ditimbang secukupnya kemudian dilakukan pembacaan Spektrum IR pada kokristal dengan spektrometer FT-IR (ALPHA Bruker). Pengukuran direkam pada rentang $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ pada resolusi 4 cm^{-1} (Wicaksono *et al.*, 2017).

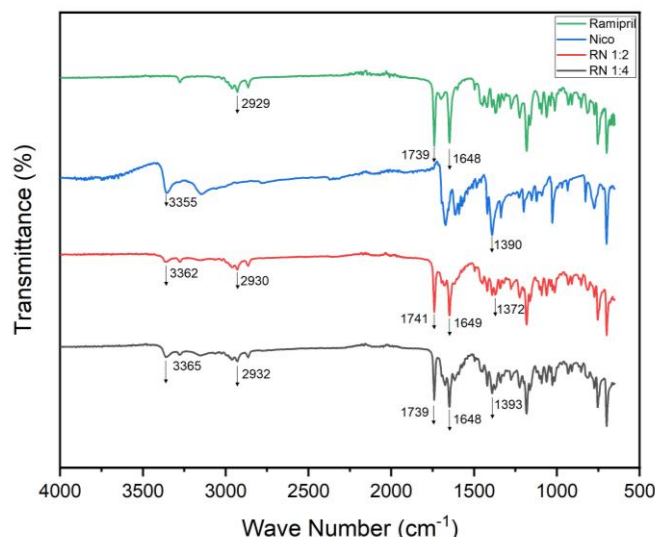
d. Uji Kelarutan

Kelarutan jenuh dalam Aquadest bebas CO₂ ditentukan pada suhu kamar menggunakan pengocok orbital. Sampel ditimbang $\pm$ 100 mg dalam 25 mL dalam pelarut aquadest, dan kemudian disaring melalui filter membran setelah kesetimbangan 24 jam. Konsentrasi Ramipril di ukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 206 nm (Yuliandra *et al.*, 2018).

3. HASIL & PEMBAHASAN

Hasil kokristal Ramipril-Nicotinamide dengan perbandingan molar 1:2 dan 1:4 berwarna putih agak kuning dan hablur. Dalam proses pembuatan dengan metode *Solvent Drop Grinding* (SDG) ditambahkan beberapa tetes pelarut metanol, hal ini berfungsi untuk meningkatkan kinetika reaksi dan secara signifikan mengurangi terjadinya fase amorf (Yenti *et al*, 2024).

Kokristal Ramipril-Nicotinamide (RN) selanjutnya dilakukan karakterisasi menggunakan instrumen Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier (FTIR). Fungsi dari instrumen ini adalah untuk mengetahui gugus fungsi pada senyawa dengan berupa frekuensi getaran (Gracesella, 2016). Gambar 2 menunjukkan hasil FTIR pada senyawa Ramipril, Nicotinamide, RN 1:2, dan RN 1:4.



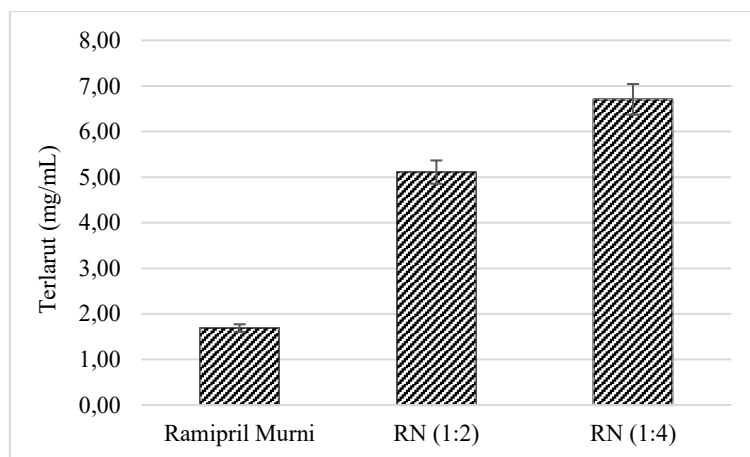
Gambar 2. Hasil Spektrum FTIR

Spektrum pada Ramipril murni menunjukkan adanya gugus C=O ester pada gelombang 1739 cm^{-1} , C=O acid group 1648 cm^{-1} , dan CH alkana 2929 cm^{-1} . Sementara nicotinamide terdapat gugus NH_2 amina sekunder pada gelombang 3355 cm^{-1} (Wisudyaningsih *et al.*, 2019). Pada Tabel 1 menunjukkan bahwa telah terjadinya interaksi antara Ramipril dengan Nicotinamide karena munculnya beberapa puncak yang setara. Hal ini disebabkan karena terjadinya ikatan hidrogen antara kedua zat tersebut.

Tabel 1. Hasil spektrum FTIR ko-kristal ramipril-nicotinamide perbandingan 1:2 dan 1:4

Gugus Fungsi	Ramipril (cm^{-1})	Nicotinamide (cm^{-1})	Ko-kristal	
			1:2	1:4
C=O ester	1739	-	1741	1739
C=O acid group	1648	-	1649	1648
CH alkana	2929	-	2930	2932
NH_2 amina sekunder	-	3355	3362	3365

Hasil uji kelarutan kokristal Ramipril-Nicotinamide (1:2 dan 1:4) dalam pelarut aquadest memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan Ramipril murni. Ramipril murni yang telah dilakukan modifikasi dengan menjadi kokristal dinyatakan berhasil dan mengalami reaksi ionisasi (Hidayanti & Murrukmihadi, 2018). Gambar 3 hasil grafik menunjukkan bahwa kelarutan Ramipril murni $1,69\text{ mg/mL}$, sementara kelarutan kokristal RN 1:2 dan 1:4 memiliki kelarutan lebih tinggi sebesar $5,11\text{ mg/mL}$ dan $6,71\text{ mg/mL}$.



Gambar 3. Hasil Uji Kelarutan

4. KESIMPULAN

Hasil karakterisasi FTIR kokristal Ramipril – Nicotinamide menunjukkan terjadinya ikatan hidrogen antara Ramipril dan koformernya. Sementara kokristal RN 1:2 dan 1:4 memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan Ramipril murni dalam pelarut aquadest.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah memberikan dana hibah riset internal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, A., Mutmainnah, & Wikantyasning, E. R. (2022). Cocrystals of cefixime with nicotinamide: Improved solubility, dissolution, and permeability. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 33(3), 394–400.
- Braga, D., Maini, L., & Grepioni, F. (2013). Mechanochemical preparation of co-crystals. *Chemical Society Reviews*, 42(18).
- Ekambaram, P., & Abdul, H. S. A. (2011). Formulation and evaluation of solid lipid nanoparticles of [unspecified drug]. *Journal of Young Pharmacists*, 3(3), 216–220. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83765>
- Gozali, D., Bahti, H. H., & Soewandhi, S. N. (2012). Pembentukan kokristal antara kalsium atorvastatin dengan isonikotinamid dan karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*.
- Gracesella, C., & Sopyan, I. (2016). Ko-kristal di bidang farmasi: Review jurnal. *Farmaka*, 14(1), 63–79.
- Hidayati, N., & Murrukmiyadi, M. (2018). Karakterisasi kompleks inklusi ketoprofen- β -siklodekstrin dengan analisis FTIR dan DSC. *Cerata*, 9(1), 1–7.

- Kumar, I., Verma, S., & Chaudhari, A. (2020). Formulation of ramipril tablets containing solid dispersion employing selective polymers to enhance dissolution rate. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(3), 142–149.
- Setyawan, D., Jovita, R. O., Iqbal, M., Paramanandana, A., Yusuf, H., & Lestari, M. L. A. D. (2018). Co-crystallization of quercetin and malonic acid using solvent-drop grinding method. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(6), 997–1002.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswandono. (2017). Formation of ketoprofen-malonic acid cocrystal by solvent evaporation method. *Indonesian Journal of Chemistry*, 17(2), 161–166.
- Wisudyaningsih, B., Setyawan, D., & Siswodihardjo, S. (2019). Co-crystallization of quercetin and isonicotinamide using solvent evaporation method. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(4), 697–702. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v18i4.3>
- Yenti, R., Zulhadjri, Efdi, M., & Zaini, E. (2024). Review pembuatan kokristal farmasi dengan metode mekanokimia. *Majalah Farmasetika*, 9(1), 1–23.
- Yuliandra, Y., Zaini, E., Syofyan, S., Pratiwi, W., Putri, L., Pratiwi, Y., et al. (2018). Cocrystal of ibuprofen–nicotinamide: Solid-state characterization and in vivo analgesic activity evaluation. *Scientia Pharmaceutica*, 86, 23.