

**PENINGKATAN KELARUTAN
KOKRISTAL ETIL p-METOKSISINAMAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
MENGUNAKAN KOFORMER UREA**

SKRIPSI

**FAKHRI HUMAIDI TRIYADI
A161061**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**PENINGKATAN KELARUTAN
KOKRISTAL ETIL p-METOKSISINAMAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
MENGUNAKAN KOFORMER UREA**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**FAKHRI HUMAIDI TRIYADI
A161061**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**PENINGKATAN KELARUTAN
KOKRISTAL ETIL p-METOKSISINAMAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
MENGUNAKAN KOFORMER UREA**

**FAKHRI HUMAIDI TRIYADI
A161061**

September 2020

Disetujui oleh :

Pembimbing

Pembimbing

apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.

apt. Deby Tristiyanti, M.Farm.

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini saya persembahkan untuk ayah dan ibu yang telah mengisi dunia saya dengan begitu banyak kebahagiaan sehingga seumur hidup tidak cukup untuk menikmati semuanya. Terima kasih atas semua cinta yang telah ayah dan ibu berikan kepada saya.

ABSTRAK

Etil p-metoksisinamat (EPMS) merupakan zat aktif farmasi yang sukar larut air sehingga dapat membatasi disolusi dan bioavailabilitasnya. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, metode kokristalisasi diterapkan terhadap EPMS dengan menggunakan urea sebagai koformer. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dari EPMS melalui pembentukan kokristal EPMS menggunakan urea sebagai koformer dengan metode *solvent evaporation*. Kokristal EPMS-urea dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FT-IR), *Powder X-Ray diffraction* (PXRD), mikroskop digital, dan uji kelarutan di dalam air. Spektrum FTIR kokristal menunjukkan adanya interaksi berupa ikatan hidrogen antara EPMS dan urea. Difraktogram sinar-X senyawa kokristal EPMS-urea menunjukkan perubahan intensitas puncak. Morfologi kokristal menunjukkan perubahan visual setelah pembentukan kokristal. Peningkatan kokristal EPMS-urea 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 secara berturut-turut sebesar 1,5; 1,6; 1,2; 1,3 kali dibandingkan dengan kelarutan EPMS murni. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa EPMS berhasil dibentuk menjadi kokristal berdasarkan data interaksi berupa ikatan hidrogen antara EPMS dan urea, perubahan intensitas puncak, perubahan visual, dan mengalami peningkatan kelarutan hingga 1,6 kali-nya pada perbandingan kokristal EPMS-urea 1:2.

Kata kunci: etil p-metoksisinamat, urea, kokristal, *solvent evaporation*.

ABSTRACT

Ethyl p-methoxycinnamate (EPMC) is a water-insoluble active pharmaceutical ingredients so it has poor dissolution and bioavailability. To overcome this problem, the cocrystallization method was applied to EPMC using urea as a coformer. The aim of this study was to increase the solubility of EPMC through the formation of EPMC cocrystal using urea as a coformer by the solvent evaporation method. EPMC-urea cocrystals were characterized using a Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectrophotometer, Powder X-Ray Diffraction (PXRD), digital microscopy, and solubility tests in water. The FTIR spectrum of the cocrystal showed the interaction in the form of hydrogen bonds between EPMC and urea. X-ray diffractogram of the EPMC-urea cocrystal compound showed changes in peak intensity. The morphology of the cocrystal showed visual changes after cocrystal formation. The increase in EPMC-urea cocrystal 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 respectively by 1.5; 1.6; 1.2; 1.3 folds compared to the solubility of EPMC. It can be concluded that EPMC was successfully formed into cocrystal based on data interaction in the form of hydrogen bonds between EPMC and urea, changes in peak intensity, visual changes, and increased solubility up to 1.6 folds at a ratio of EPMC-urea 1:2.

Keywords: *ethyl p-methoxycinnamate, urea, cocrystals, solvent evaporation*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wata'ala atas segala berkah, rahmat, dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Peningkatan Kelarutan Kokristal Etil p-Metoksisinamat Dengan Metode Solvent Evaporation Menggunakan Koformer Urea.”**

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapat gelar sarjana pada jurusan sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing, apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. dan apt. Deby Tristiyanti, M.Farm., atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Dewi Astriany, M.Si., selaku Wakil Ketua 1 Bidang Akademik,
3. apt. Revika Rahcmaniar, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Nur Asni Setiani, M.Si., selaku dosen wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Rekan kelas reguler pagi B 2016 dan rekan perjuangan angkatan 2016 yang telah memberikan suka cita selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
7. Serta semua pihak yang namanya tidak dapat diucapkan satu persatu yang telah memberikan perhatian serta dukungannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Dalam penulisan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala

kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk memperbaiki di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KUTIPAN.....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	4
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Etil p-metoksisinamat.....	5
2.2 Kokristalisasi.....	5
2.3 <i>Solvent Evaporation</i>	7
2.4 Koformer	8
2.5 Urea	8
2.6 Uji Penetapan Kadar	9
2.7 Karakterisasi Kokristal.....	9
2.7.1 Gugus Fungsi	9
2.7.2 Kristalinitas	10
2.7.3 Morfologi	10
2.7.4 Kelarutan	11
BAB III TATA KERJA	12
3.1 Alat.....	12
3.2 Bahan.....	12

3.3 Metode Penelitian.....	12
3.3.1 Pembuatan Kokristal EPMS-Urea.....	12
3.3.2 Uji Penetapan Kadar EPMS	13
3.3.3 Uji Analisis Sifat Fisis Partikel	13
3.3.4 Uji Implementasi Partikel	13
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	15
4.1 Pembentukan Kokristal EPMS-Urea.....	15
4.2 Hasil Uji Penetapan Kadar Kokristal EPMS–Urea	15
4.3 Analisis Gugus Fungsi Menggunakan <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	16
4.4 Karakterisasi Kristal Menggunakan Mikroskop Digital	18
4.5 Karakterisasi Kristal Menggunakan <i>Powder X-Ray Diffraction</i> (PXRD)	19
4.6 Hasil Uji Implementasi Kokristal.....	21
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	23
5.1 Simpulan	23
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN.....	28

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Istilah Kelarutan.....	11
3.1 Rasio Perbandingan EPMS dengan Urea	12
4.1 Hasil Uji Kadar EPMS dalam Kokristal.....	16
4.2 Hasil Uji Kelarutan Kristal EPMS dan Kokristal EPMS-urea	21

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia Etil p-Metoksisinamat.....	5
2.1 Interaksi Kokristalisasi.....	6
2.3 Struktur Kimia Urea.....	8
4.1 Spektrum FTIR EPMS, Urea, dan Kokristal.....	16
4.2 Hasil Pengamatan Makroskopik Kokristal	18
4.3 Hasil Pemeriksaan Mikroskopik EPMS, Urea, dan Kokristal	19
4.4 Pola Difraksi X-ray EPMS, Urea, dan Kokristal	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Pembuatan Kokristal.....	28
2. Kurva Baku EPMS Menggunakan HPLC, Perhitungan Kadar, dan Kromatogram.....	29
3. Analisis Gugus Fungsi Menggunakan Spektrofotometer <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	35
4. Hasil Karakterisasi Kristal Menggunakan <i>Powder X-ray Diffraction</i> (PXRD).....	39
5. Hasil Karakterisasi Kristal Menggunakan Mikroskop Digital.....	43
6. Kurva Baku EPMS Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dan Perhitungan Kelarutan.....	45
7. Sisa dari Penggunaan Kokristal.....	46
8. Data Kemurnian Etil p-Metoksisinamat (EPMS).....	47

DAFTAR PUSTAKA

- Bangun, R. 2011. "Semi Sintesis N,N-Bis(2-Hidroksietil)-3-(4-Metoksifenil) Akrilamida dari Etil P-metoksisinamat Hasil Isolasi Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga*, L) Melalui Amidasi dengan Dietanolamin." *Skripsi*. Jurusan kimia FMIPA. Medan: Universitas Sumatera Utara. Hal. 8.
- Barus, R. 2009. "Amidasi Etil P-Metoksisinamat yang Diisolasi dari Kencur (*Kaempferia galanga*, Linn)." *Tesis*. Medan: Universitas Sumatera Utara. Hal. 23.
- Bavishi, D.D, and Borkhataria, C.H. 2016. "Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility." *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62(3): 1-8.
- Bi, Y., Deli, X., Shuai, R., Bi, S., Jianzhu, W., and Fei, L. 2017. "The Binary System of Ibuprofen-Nicotinamide Under Nanoscale Confinement: From Cocrystal to Coamorphous State." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(10): 3150-3155.
- Blagden, N., Matas, M.D., Gavan, P.T., and York, P. 2007. "Crystal Engineering of Active Pharmaceutical Ingredients to Improve Solubility and Dissolution Rates." *Advanced Drug Delivery Review*, 59 (7): 617-630.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., and Khosa, R. L. 2012. "Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review." *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 2 (1): 32-67.
- Committee of Revision of the United States Pharmacopeial Convention. 1995. *The United States Pharmacopeia*, 23rd ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention. Hal. 1617-1618.
- Dengale, S.J., Grohganz, H., Rades, T., and Lobmann, K. 2016. "Recent advances in co-amorphous drug formulations." *Advanced Drug Delivery Review*, 100: 116-25.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia edisi V*. Jakarta: Depkes RI.
- Dhumal, R., Kelly, A.L., York, P., Coates, P.D., and Paradkar, A. 2010. "Crystallization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion." *Journal Pharm Research*, 27: 2725-2733.
- Dressman, J., and Johannes, K. 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. United State: Taylor & Francis Group. Hal. 1-2.

- Food and Drug Administration. 2017. *Guidance For Industry: Waiver Of In Vivo Bioavailability And Bioequivalence Studies For Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based On A Biopharmaceutics Classification System*. Rockville: Us Departement Of Health And Human Services. Hal. 1-8.
- Gosal, F., Paringkoan, B., and Tandean, N.W. 2012. "Patofisiologi dan Penanganan Gastropati Obat Antiinflamasi." *Journal of the Indonesian Medical Association*, 62 (11): 445-446.
- Gunawan, S.G., Setiabudy R., Nefrialdi., and Elysabeth. 2012. *Farmakologi dan Terapi*, Ed. 5. Depok: Universitas Indonesia. Hal. 232.
- Harmita. 2006. *Buku Ajar Analisis Fsikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI. Hal. 58-59.
- Hairunnisa, S.I., and Gozali, D. 2019. "Cocrystal: Nicotinamide As The Coformer." *Farmako Bahari Hairunnisa*, 10 (2): 115.
- Hindrayawati, Mujiyanti. 2010. "Jenis-jenis dan sifat-sifat bambu, silika, ekstraksi silika, keramik silika, dan karakterisasinya." *Skripsi*. Lampung: Universitas Lampung. Hal. 35-37m.
- He, X., Pei, L., Tong, H.H.Y., and Zheng, Y. 2010. "Comparison of Spray Freeze Drying and the Solvent Evaporation Method for Preparing Solid Dispersions of Baicalein with Pluronic F68 to Improve Dissolution and Oral Bioavailability." *AAPS PharmSciTech*, 12 (1): 104-113.
- He, G., Chacko, J., Liangfeng, G., Pui, S.C., and Reginald, B.H.T. 2008. "Screening For Cocrystallization Tendency: The Role Of Intermolecular Interactions." *J Phys Chem*, 112: 9890-9895.
- Jayasankar, A., Somwangthanaroj, A., Shao Z.J., and Rodriguez, H.N. 2006. "Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase." *Pharmaceutical Research*, 23: 2381-2392.
- Jung, Min-Sook, Jeong-Soo, Kim, Min-Soo, Kim, Amjad, A., Wonkyung, Cho, Sung-Joo, Hwang, and Sitaram, P. Velaga. 2010. "Bioavailability of Indometacin-Saccharin Cocrystal." *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62: 1560-1568.
- Kharisma, R.M. and Sopyan, I. 2017. "Dissolution Rate Repiring of Simvastatin as A New Approach in Cocrystallization." *Sholars Research Library*, 6:20.
- Katzung, B.G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Penerjemah dan Editor: Famakologi Falkutas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika.

- Kothur, R.R., Adepu, S., and Naga, P. 2012. "An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-Crystal and Applications: A Review." *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 4 (8): 1-5.
- Korotkova, E.I., and Kratochvil, B. 2014. "Pharmaceutical Cocrystals." *Procedia Chem*, 10: 473-476.
- Mustapa, R.D. 2012. "Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat." *Skripsi*. Depok : Universitas Indonesia. Hal. 4.
- Nabilla, T. 2019. "Pengaruh Penambahan Asam Malat Terhadap Kelarutan Deksi-buprofen." *Skripsi*. Bandung: Universitas Jendral Achmad Yani.
- Palanisamy, V., Sanphui, P., Prakasha, M., and Chernyshev, V. 2019. "Multicomponent solid forms of the uric acid reabsorption inhibitor lesinurad and cocrystal polymorphs with urea: DFT simulation and solubility study." *Acta Cryst*, 75: 1-16.
- Patole, T., and Deshpande, A. 2014. "Co-crystallization- a technique for solubility enhancement." *Int J Pharm Sci Res*, 5 (9): 3566-76.
- Partogi, H.T., Sundani, N., Jessie, S., and Wikarsa, S. 2013. "Preparasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate." *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15: 88-94.
- Peratiwi, R.P., Alatas, F., Wahyuni, F., Sugandi, R., Ratih, H., and Hermanto, F. 2016. "Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat terhadap Kelarutan dan Laju Disolusinya." *Kartita-Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4 (1): 35.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., and Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: An overview." *International Journal of Pharmaceutics*, 419 (1-2): 1-11.
- Rajbhar, P., Gautam, S.S., Prasad, R.K., Patel, A.K., and Sahu, A.K. 2016. "Co-Crystals Formation of Clarithromycin with Urea: An Efficient Approach to Enhance the Solubility and Dissolution Rate." *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 4 (2): 012-0202.
- Rajeswari, R., Abbulu, K., Sudhakar, K., Vishwanadham, M., and Tejaswini, M.S. 2012. "Studies on Dissolution Enhancement of Lovastatin Using Soluplus by Solid Dispersion Technique." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 4 (3), 124-128.
- Riasari, H., Rachmaniar, R., and Febriani, Y. 2016. "Effectiveness of Anti-Inflammatory Plaster from Kencur (*Kaempferia galanga* L.) Rhizome

- Ethanol Extract.” *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 7 (4): 1746.
- Riasari, H., and Rachmaniar, R. 2018. “Prospect of Patch Design From Chrystal Etil P-Methoksisinamat of Kencur As An Alternative Drug Delivery System Antiinflammation.” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8: 90-99.
- Rohman, A. 2014. *Spektroskopi Inframerah dan Kemometrika untuk Analisis Farmasi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal. 9-30.
- Sinko, P. J., and Yashveer, Singh. 2011. *Martin’s Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins.
- Steed, J.W. 2013. “The Role of Co-crystals in Pharmaceutical Design.” *Trends in Pharmacological Sciences*, 34 (3): 185-193.
- Thenge, R.R, Patond, V.B., Adhao, V.S., Ajmire, P.V., Barde, L.N., Mahajan, N.M., and Tekade, N.P. 2017. “Preparation and Characterization Of Co-Crystals Of Diacerein.” *Indonesian J. Pharm.*, 28 (1): 34 – 41.
- Trask, A.V., D.A., Haynes, W.D.S., Motherwell, and W., Jones. 2006. “Screening of crystalline salts via mechanochemistry.” *Chem. Commun.*, Hal. 51-53.
- Umar, M.I., Asmawi, M.A., Sadikun, A., Atangwho, I.J., Yam, M.F., Altaf, R., and Ahmed, A. 2012. “Bioactivity-Guided Isolation of Ethyl-p-methoxycinnamate, an Anti-inflammatory Constituent, from *Kaempferia galanga* L. Extracts.” *Molecules*, 17 (7): 8720-8734.
- Vishweshwar, P., McMahon, J.A., BIS, J.A., and Zaworotko, M.J. 2006. “Pharmaceutical Co-Crystals.” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95 (3): 499-516.
- Wenninger, J.A., R.C., Canterbury, and G.N., McEwen. 2000. *International cosmetic ingredient dictionary and handbook*, ed. 8th. Washington, DC: CTFA. Hal. 1547-1548.
- Yadav, S., Dabke, K., and Sakhare. 2009. “Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients.” *Indian J Pharm Sci*, 71 (4): 359-370.
- Zaini, E., Auzal, H., Sundani, N.S., and Dwi, S. 2011. “Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristal dengan Nikotinamida.” *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5 (4): 205.