

**UJI DISOLUSI PARTIKULAT KO-KRISTAL
ETIL P-METOKSISINAMAT DENGAN KOFORMER
ASAM SITRAT MENGGUNAKAN VARIASI
MEDIA DISOLUSI**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**MAULANA RIZKY PRATAMA
A161044**



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

**UJI DISOLUSI PARTIKULAT KO-KRISTAL
ETIL P-METOKSISINAMAT DENGAN KOFORMER
ASAM SITRAT MENGGUNAKAN VARIASI
MEDIA DISOLUSI**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**MAULANA RIZKY PRATAMA
A161044**



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

**UJI DISOLUSI PARTIKULAT KO-KRISTAL
ETIL P-METOKSISINAMAT DENGAN KOFORMER
ASAM SITRAT MENGGUNAKAN VARIASI
MEDIA DISOLUSI**

**MAULANA RIZKY PRATAMA
A161044**

Agustus 2020

Disetujui oleh:

Pembimbing

Pembimbing

apt. Sohadi Warya., Drs, M.Si.

apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm.

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

Skripsi ini adalah persembahan kecil saya untuk kedua orang tua saya. Ketika dunia menutup pintunya pada saya, mamah dan papah membuka lengannya untuk saya. Ketika orang-orang menutup telinga mereka untuk saya, mereka berdua membuka hati untukku. Terimakasih karena selalu ada untukku.

ABSTRAK

Etil *p*-metoksinamat (EPMS) merupakan senyawa hasil isolat dari kencur (*Kaempferia galanga* L.) yang memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Kristal EPMS dalam bentuk murninya tidak larut dalam air, sedangkan kelarutan obat memainkan peranan penting dalam penentuan khasiat dan aktivitas dari obat. Penelitian terdahulu telah dilakukan pembuatan ko-kristalisasi dari EPMS dengan koformer asam sitrat dengan menggunakan metode LAG (*Liquid assisted grinding*) tetapi belum diuji disolusinya. Pada penelitian ini telah dilakukan uji disolusi partikulat dengan tujuan untuk memperoleh data mengenai profil disolusi EPMS. Alat disolusi (Flight RC-3) yang digunakan adalah tipe II atau tipe dayung (*padlle*). Media disolusi yang digunakan adalah dapar HCl pH 1,2; dapar asetat pH 4,5; dan dapar fosfat pH 6,8 masing-masing sebanyak 900 mL pada temperatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putaran pengadukan 75 rpm. Hasil profil disolusi partikulat ko-kristal EPMS-asam sitrat dari rata-rata rasio yang digunakan pada dapar HCl pH 1,2; dapar asetat pH 4,5; dan dapar fosfat pH 6,8 berturut-turut 32 %; 31,3 %; dan 28,3 %.

Kata Kunci : ko-kristal, Etil *p*-metoksinamat, asam sitrat, disolusi

ABSTRACT

Ethyl p-methoxycinnamate (EPMS) is a compound from kencur Kaempferia galanga L. which has anti-inflammatory properties. EPMS crystals in their pure form are insoluble in water, whereas drug solubility plays an important role in determining the efficacy and activity of a drug. Previous research has carried out the preparation of co-crystallization of EPMS with citric acid coformer using the LAG (Liquid assisted grinding) method, but the solution has not been tested. In this study, a particulate dissolution test was carried out in order to obtain data on the dissolution profile of EPMS. The dissolution device (Flight RC-3) used was type II or paddle type. The dissolution media used were HCl buffer pH 1,2; acetate buffer pH 4.5; and phosphate buffer pH 6.8 each of 900 mL at a temperature of $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ with a stirring rotation speed of 75 rpm. The dissolution profile of the EPMS-citric acid co-crystalline particulate from the average ratio used in HCl buffer pH 1.2; acetate buffer pH 4.5; and phosphate buffer pH 6.8, respectively 32 %; 31,3 %; and 28.3 %.

Keywords: *co-crystal, ethyl p-methoxycinnamate, citric acid, dissolution*

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 **“Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal Etil *p*-Metoksisinamat Dengan Koformer Asam Sitrat Menggunakan Variasi Media Disolusi.”**

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. Sohadi Warya., Drs, M.Si. dan apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm., atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. 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, dan selaku dosen wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Iken Lian Sudni, rekan kosan bilal, rekan kelas reguler pagi B 2016, dan rekan perjuangan angkatan 2016 yang telah memberikan suka cita selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. 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, Agustus 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.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Kegunaan Penelitian	2
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Etil p-Metoski Sinamat (EPMS)	4
2.2 Ko-kristal Etil p-Metoksi Sinamat – Asam Sitrat	4
2.3 Disolusi	5
2.4 Uji Ko-kristal Etil p-Metoksi Sinamat – Asam Sitrat	6
2.4.1 Uji Kadar.....	6
2.4.2 Uji Disolusi	7
BAB III TATA KERJA	10
3.1 Alat	10
3.2 Bahan	10
3.3 Metode	10
3.3.1 Metode Pembuatan Ko-kristal	11
3.3.2 Pengujian Kadar EPMS dalam Ko-kristal.....	11

3.3.3 Uji Disolusi.....	11
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	12
4.1 Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Media Dapar HCl pH 1,2	12
4.2 Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8.....	13
4.3 Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Media Dapar Asetat pH 4,5	14
4.4 Hasil Disolusi Partikulat EPMS Sebelum Dibentuk Ko-kristal.....	16
4.5 Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Rasio 1:1 Dalam Ketiga Variasi Media Disolusi	17
4.6 Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Rasio 1:2 Dalam Ketiga Variasi Media Disolusi	18
4.7 Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Rasio 1:3 Dalam Ketiga Variasi Media Disolusi	19
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	21
5.1 Simpulan	21
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	21
DAFTAR PUSTAKA	22
LAMPIRAN.....	25

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Hasil Uji Kelarutan.....	5
3.1 Rasio Perbandingan EPMS Dengan Asam Sitrat... ..	10

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia Etil <i>p</i> -Metoksisinamat.....	4
2.2 Sistem Multikomponen Ko-kristal.....	4
4.1 Profil Disolusi Partikulat EPMS Murni Dan Ko-Kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Media Dapar HCl pH 1,2	12
4.2 Profil Disolusi Partikulat EPMS Murni Dan Ko-Kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8.....	13
4.3 Profil Disolusi Partikulat EPMS Murni Dan Ko-Kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Media Dapar Asetat pH 4,5.....	14
4.4 Hasil <i>Scanning</i> Morfologi EPMS, Asam Sitrat dan Ko-kristal EPMS- Asam Sitrat.....	15
4.5 Pola Difraksi X-ray EPMS, Asam Sitrat, Ko-kristal 1:1, Ko-kristal 1:2, Ko-kristal 1:3.....	16
4.6 Profil Disolusi Partikulat EPMS Murni Dalam Ketiga Variasi Media Disolusi	17
4.7 Profil Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS Rasio 1:1 Dalam Ketiga Varias Media Disolusi.....	18
4.8 Profil Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS Rasio 1:2 Dalam Ketiga Varias Media Disolusi.....	19
4.9 Profil Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS Rasio 1:3 Dalam Ketiga Varias Media Disolusi.....	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kurva Baku EPMS.....	25
2. Tabel Hasil Disolusi Partikulat EPMS Murni Dalam Tiga Media Dapar.....	26
3. Tabel Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Dapar HCl pH 1,2	28
4. Tabel Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Dapar Asetat pH 4,5.....	30
5. Tabel Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS – Asam Sitrat Dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....	32
6. Tabel Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS-Asam Sitrat Rasio 1:1 dalam Tiga Variasi Media Disolusi.....	34
7. Tabel Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS-Asam Sitrat Rasio 1:2 dalam Tiga Variasi Media Disolusi.....	35
8. Tabel Hasil Uji Disolusi Partikulat Ko-kristal EPMS-Asam Sitrat Rasio 1:3 dalam Tiga Variasi Media Disolusi.....	36

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2008. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Bandung : ITB. Hal 183
- Alatas, F., Ratih, H., and Soewandhi, S.N. 2015. "Enhancement of Solubility and Disolution Rate of Telmisartan by Telmisartan-Oxalic Acid Co-Crystal Formation." *International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Science* 7 (3): 424-425.
- Ansel, H.C. 1985. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press. Hal 217
- Bavishi, D.D. and Borkhataria, C.H. 2016. "Spring and Paracute: How Cocystals Enhance Solubility." *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials Review*, 62 (3): 1-8.
- 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*. 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.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*, Edisi V. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 157.
- Fauziah, L. 2018. "Peningkatan Kelarutan Kristal Etil P-Metoksisinamat Dengan Metode Kokristalisasi Menggunakan Koformer Asam Sitrat." *Skripsi*. Bandung: Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Hal 21.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*. Yogyakarta : Penerbit Pustaka Pelajar. Hal. 49.
- Gandjar, I. G., & Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gosal, F., Paringkoan, B., dan Tandean, N.W. 2012. *Patofisiologi dan Penanganan Gastropati Obat Antiinflamasi*. *Journal of the Indonesian Medical Association*, 62 (11): 445-446.
- Korotkova, E.I., Kratochvil, B. 2014. "Pharmaceutical Cocystals" *Procedia Chem* 10: 473-476.
- Kurniawati, A. 2016. "Validasi Metode Analisis Etil p-Metoksisinamat dalam Plasma Secara *In Vitro* menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

- (KCKT).” *Skripsi*. Jakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah. Hal. 35.
- Mansoor, M. A., and Beverly, J. S. 2003. *The Applied Physical Pharmacy*. Singapore : McGraw-Hil Profesional. Hal. 56
- Pertiwi, R.P., Alatas, F., Wahyuni, F., Sugandi, R., Ratih, H., dan 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, Aa., and Trappit, G. 2011. “Pharmaceutical : An Overview.” *International Journal Pharmaceutics*, 419 (1-2).
- 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.
- Sevukarajan, M., B. Thanuja, R. Sodianapalli, R. Nair. 2011. *Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: (Aceclofenac: Nicotinamide)*. J. Pharm Sci & Res, 12
- Shargel, L., Andrew, B.C & Sussanna, W.U. 2004. *Applied Biopharmaceutics and Biopharmakokinetics* 5th Ed. Boston: Appleton Century Croft. Hal 86.
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S. 2005. *Applied Biopharmacuetics and Pharmakokinetics*, 5th Ed. Singapore: Mc. Graw. Hill. 453-491
- Shao, B., Cui, C., Ji, Hi., Tang, J., Wang, Z., Liu, H., Wu, L. 2014. “Enhanced oral bioavailability of piperine by self-emulsifying drug delivery systems: In vitro, in vivo and in situ intestinal permeability studies.” *Drug Delivery*, 22(6), 740-747.
- Siregar, C.J.P., Wikarsa, S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: EGC.
- Syamsuni, H.A. 2007. *Ilmu Resep*. Jakarta : Kedokteran EGC.
- Taufikurohmah, T., Rohmah, J., Poernowo, H. 2009. “Optimasi Suhu Sintesis Isoamil p-Metoksisinamat Melalui Reaksi Transesterifikasi dari EPMS Hasil Isolasi Kencur.” *Prosiding Seminar Nasional Kimia UNESA ISBN*, 103 (5): 978-979.
- Umar, M.I., Asmawi, M. Z. B., Sadikun, A., Altaf, R., and Iqbal, M.A. 2011. “*Phytochemistry and Medical Properties of Kaempferia galanga L.*

(zingiberaceae) Extracts.” *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5 (14): 1638-1647.

Umar, M.I., Asmawi, M.Z., 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): 8727.

Vaghela, P.J.P., and Tank, H.M. 2014.”Cocrystals: a novel approach to improve the Physicochemical and Mechanical Propertis.” *Indo Am. J. Pharm. Res.*, 4 (10): 5056.

Yadav, A. V., Shete, A. S., Dabke, A. P.,Kulkarni, P. V., dan Sakhare, S. S. 2009. *Co-cristal: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingridients. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Hal. 49.