

**PENINGKATAN KELARUTAN
KRISTAL ETIL p-METOKSISINAMAT
DENGAN TEKNIK KOKRISTAL
MENGUNAKAN KOFORMER ASPARTAM**

SKRIPSI

**NURUL WAKHIDAH
A161040**



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

**PENINGKATAN KELARUTAN
KRISTAL ETIL p-METOKSISINAMAT
DENGAN TEKNIK KOKRISTAL
MENGUNAKAN KOFORMER ASPARTAM**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NURUL WAKHIDAH
A161040**



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


PENINGKATAN KELARUTAN
KRISTAL ETIL p-METOKSISINAMAT
DENGAN TEKNIK KOKRISTAL
MENGUNAKAN KOFORMER ASPARTAM

NURUL WAKHIDAH
A161040

September 2020

Disetujui Oleh:

Pembimbing



apt. Deby Tristiyanti, M.Farm.,

Pembimbing



apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.,

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

“Semua berjalan sesuai prosesnya,

kulalui perjuangan, dan juga do’a yang tidak pernah berhenti hingga hari ini”

Kupersembahkan skripsi ini kepada kedua orang tua ku dan adik-adik ku yang menjadi panutan hidupku, serta keluarga dan juga teman-teman yang selalu memberikan motivasi dan semangat dalam hidupku.

ABSTRAK

Etil p-metoksisinamat (EPMS) adalah salah satu bahan aktif farmasi yang diketahui memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Kelarutan EPMS dapat ditingkatkan melalui pembentukan kokristal dengan penjerapan dalam koformer yang bersifat polar. Tujuan dari penelitian ini adalah meningkatkan kelarutan EPMS melalui pembentukan kokristal EPMS-Aspartam dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. Kokristal dibuat dengan perbandingan EPMS-Aspartam 1:1, 1:2, 1:3, dan 2:1. Karakterisasi kokristal dilakukan dengan penentuan morfologi kokristal, penentuan pola difraksi kristalografi, analisis gugus fungsi, dan uji kelarutan dalam air. Hasil penelitian menunjukkan EPMS berhasil dibentuk kokristal menggunakan koformer aspartam dan mengalami peningkatan kelarutan. Kelarutan kokristal EPMS-aspartam 1:1, 1:2, 1:3, dan 2:1 secara berturut-turut meningkat 1,22, 1,28, 1,31, dan 1,12 kali. Kesimpulan dari penelitian ini adalah EPMS berhasil dibentuk kokristal dan mengalami peningkatan kelarutan tertinggi hingga 1,31 kalinya pada perbandingan EPMS : aspartam 1:3.

Kata Kunci: Etil p-metoksisinamat, aspartam, *solvent evaporation*, kelarutan

ABSTRACT

Ethyl p-methoxycinnamate (EPMC) is water insoluble active pharmaceutical ingredients. The solubility of EPMC can be increased by forming a cocrystal by entrapment in a polar coformer. The aim of this study was to increase the solubility of EPMC through the formation of EPMC-Aspartame cocrystal using the solvent evaporation method. EPMC-Aspartame cocrystal was produced by ratios of 1:1, 1:2, 1:3, and 2:1. Characterization of cocrystal was carried out by determining the morphology of the cocrystal, determining the crystallographic diffraction pattern, analyzing functional groups, and testing of solubility in water. The results showed that EPMC was successfully formed by cocrystal using aspartame coformer and had increased solubility. The solubility of EPMC-aspartame cocrystal 1:1, 1:2, 1:3, and 2:1 respectively increased by 1,22, 1,28, 1,31, and 1,12 folds. It can be concluded that EPMC was successfully formed into cocrystal and increased in solubility up to 1.31 folds at a ratio of EPMC: aspartame 1:3.

Keywords: *Etil p-metoksisinamat, aspartame, solvent evaporation, solubility.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridhonya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Peningkatan kelarutan kristal etil p-metoksisinamat dengan teknik kokristal menggunakan koformer aspartam”** dengan dosen pembimbing **apt. Deby Tristiyanti, M.Farm.**, dan **apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.**, dapat diselesaikan sesuai dengan waktu yang direncanakan.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Bandung.

Dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini, tidak terlepas dari bantuan dan motivasi dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini diucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Dewi Astriany, M.Si., selaku Wakil Ketua Satu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia dan Dosen Wali yang selalu memberikan motivasi serta bimbingan,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi, asisten laboratorium serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Serta rekan-rekan angkatan 2016 yang telah memberikan kenangan selama kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penyusunan skripsi merupakan bagian dari proses akademik sehingga memungkinkan masih adanya kesalahan dan kekurangan, oleh karena itu diperlukan masukan dan saran untuk perbaikan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Bandung, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KUTIPAN.....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Identifikasi Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Kegunaan Penelitian.....	3
1.5. Waktu dan Tempat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Etil p-metoksisinamat (EPMS)	4
2.2. Kelarutan	4
2.3. Kokristalisasi	5
2.4. Metode pembuatan kokristal.....	7
2.5. Koformer	8
2.6. Aspartam	9
2.7. Uji penetapan kadar	9
2.8. Karakterisasi	10
2.8.1. Uji metode kontak.....	10
2.8.2. <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	10
2.8.3. <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	10

BAB III	TATA KERJA.....	11
	3.1. Alat.....	11
	3.2. Bahan.....	11
	3.3. Metode Penelitian.....	11
	3.3.1. Pembuatan Kokristal EPMS - Aspartam	11
	3.3.2. Uji Penetapan Kadar.....	12
	3.3.3. Karakterisasi kokristal.....	12
	3.3.4. Uji kelarutan kokristal EPMS – Aspartam	13
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	14
	4.1. Hasil Pembuatan Kokristal EPMS - Aspartam	14
	4.2. Analisis gugus fungsi menggunakan <i>Fourier Transform</i> <i>Infrared (FTIR)</i>	15
	4.3. Uji metode kontak Kokristal EPMS – Aspartam.....	16
	4.4. Uji Penetapan Kadar Kokristal EPMS – Aspartam.....	18
	4.5. Karakterisasi kristalinitas menggunakan <i>Powder X-Ray</i> <i>Diffraction (PXRD)</i>	18
	4.6. Hasil Uji kelarutan kokristal EPMS – Aspartam	20
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA..	21
	5.1. Simpulan.....	21
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	21

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Istilah Kelarutan	5
3.1. Rasio Perbandingan EPMS dengan Aspartam.....	12
4.1. Hasil Uji Kadar Kristal EPMS & Kokristal EPMS-aspartam..	18
4.2. Hasil Uji Kelarutan kristal EPMS dan Kokristal EPMS- aspartam.....	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Kimia Etil p-Metoksisinamat.....	4
2.2. Sistem Multikomponen Kokristal.....	6
2.3. Struktur Kimia Aspartam	9
4.1. Hasil Karakterisasi Gugus Fungsi Menggunakan FTIR.....	15
4.2. Hasil bentuk makroskopik kokristal EPMS-aspartam.....	16
4.3. Hasil mikroskop perbesaran 100x.....	17
4.4. Hasil Difraktogram <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1.	Hasil pembuatan kokristal EPMS-aspatrtam.....	26
2.	Hasil karakterisasi menggunakan <i>spektrumfourier transform infrared</i> (FTIR).....	27
3.	Hasil karakterisasi morfologi menggunakan mikroskop.....	31
4.	Kurva baku hasil kadar kristal EPMS	33
5.	Hasil karakterisasi menggunakan <i>powder x-ray diffraction</i> (PXRD).....	34
6.	Kurva baku kristal EPMS, perhitungan dan hasil kelarutan.....	36
7.	Data Kemurnian EPMS.....	37

DAFTAR PUSTAKA

- Aderine, Olvi. 2010. "Karakterisasi Dispersi Padat Furosemid Menggunakan Maltodekstrin DE 10-15 Sebagai Pembawa". *Skripsi*. Depok : FMIPA UI. Hal 5-9.
- Agoes, G. 2012. *Seri Farmasi Industri (SFI-6): Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: Intitut Teknologi Bandung. Hal. 47.
- Anief, Moh. 2007. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Barus, R. 2009. "Amidasi Etil P-Metoksisinamat yang Diisolasi dari Kencur (*Kaempferia galanga*, L)." *Tesis*. Medan : Universitas Sumatera Utara. Hal. 23.
- 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.
- Bi, Y., Xiao, D., Ren, S., Bi, S., Wang, J., dan Li, F. 2017. "The Binary System of Ibuprofen-Nicotinamide Under Nanoscale Confinement". *From Cocrystal to Coamorphous State, J. Pharm*, Vol 10 (6): 3150-3155.
- Budiman, A., Megantara, S., and Apriliani, A. 2019. "Solid Dosage Form Development Of Glibenclamide-Aspartame Cocrystal Using The Solvent Evaporation Method To Increase The Solubility Of Glibenclamide." *International Journal of Applied Pharmaceutic*. Vol 11 (3):150-154.
- Dewi, R., Krisman, Khaironiati, dan Fauziana. 2014. "Karakterisasi Mikrostruktur Material Feroelektrik Ba_{0.8}Sr_{0.2}TiO₃ (BST) dengan Variasi Suhu Annealing." *Jurnal Fisika Indonesia*, Vol 18 (53): 70–72.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*, edisi V. Jakarta: Indonesia. Hal. 36 dan 157.
- Douroumis, D., Steven, A.R., and Nokhodchi, A. 2017. "Advanced Methodologies for Cocrystal Synthesis". *Advanced Drug Delivery Review*, Vol 11 (3): 4-19; 42-45.
- Dhumal, Ravindra., Kelly A.L., York Peter, Coates P.D., Paradkar, Anant. 2010. "Cocrystalization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion". *Journal Pharm Research*, Vol 27 (4): 225-273.
- Erlianti, R., Darusalam, F., dan Herawati, D. 2015. "Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi". *Prosiding Penelitian Sivitas Unisba*, Vol 3 : 671–677.

- Fauziah, L., Revika, R., Hesti, R. 2018. "Peningkatan Kelarutan Kristal Etil P-metoksisinamat dengan Metode Kokristalisasi menggunakan Koformer Asam Sitrat". *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Bandung: Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. 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*. New York: Office of Training and Communications Division of Drug Information. Hal 2-9.
- Gandjar, I., dan Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal.34-40.
- Gozali, D., Bahti, H. H., & Soewandhi, S. N. 2012. "Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin Dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya." *Jurnal Sains Materi Indonesia*, Vol 3 (3) 103–110.
- Hickey, M. B., Peterson, M.L., Scoppettuolo, L. A., Morrisette, S. L., Vetter, A., Guzman, H., Remenar, J. F., Zhong Zhang, Tawa, M. D., Haley, S., Zaworotko, M. J., dan Almarson, Orn . 2007. "Performance Comparison of a Co-Crystal of Carbamezapine with Marketed Product". *European Journal pharmaceutic and biopharmaceutic* 67: 112-119.
- Hindrayawati dan mujiyanti. 2010. "Jenis-jenis dan sifat-sifat bambu, silika, ekstraksi silika, keramik silika, dan karakterisasinya". *Skripsi*. Lampung : Universitas Lampung. Hal 11-13.
- Indriyani, N.K.P. 2015. "Modifikasi Struktur Senyawa Etil P-Metoksisinamat (EPMS) melalui Proses Nitrasasi Serta Uji Aktivitas Sebagai Antiinflamasi." *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi. Jakarta:UIN Syarif Hidayatullah. Hal. 4.
- Kharisma, R.M. and Sopyan, I. 2017. "Dissolution Rate Repiring of Simvastatin as A New Approach in Cocrystallization." *Sholars Research Library*, Vol 6:20.
- Mirza, S., Inna Miroshnyk, Jyrki Heinamaki, Jouko Yliruusi. 2008. "Co- crystal An Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solids". *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 24 (2): 90-95.
- Mufidah, S. 2014. "Modifikasi Struktur Senyawa Etil p-Metoksisinamat yang Diisolasi dari Kencur (*Kaempferia galanga Linn.*) Melalui Transformasi Gugus Fungsi Serta Uji Aktivitas Sebagai Antiinflamasi." *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah. Hal. 7.

- Murtina. 2018. "Derivatisasi Etil P-Metoksisinamat Isolat dari Kencur (*Kaemferia galangal* L.) Menjadi N-O-Tolil-P-Metoksisinamida dan Bioaktivitasnya Terhadap Sel Murni Leukimia P-388". *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Makassar: Universitas Hasannudin. Hal 3.
- Mustapa, D. R. 2012. "Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat". *Skripsi*. Program Studi Ekstensi Farmasi. Depok: Universitas Indonesia. Hal 6-14.
- Nabila, T. 2019. "Pengaruh Penambahan Asam Malat Terhadap Kelarutan Deksi-buprofen." *Skripsi*. Program Studi Farmasi. Cimahi : Universitas Jenderal Achmad Yani. Hal 18.
- Nag, S., and Subrata, M. 2015. "Importance of Ekangi (*Kaemferia galanga* L.) as Medical Plants". *International Journal of Innovative*, Vol 3 (1): 99; 101; 103.
- Nugraha, S.A., Kusoro, S., Sudarmin. 2012. "Uji Anti Mikroba Etil P-Metoksisinamat dari Rimpang Kencur Terhadap *Bacillus Subtillis*". *Indonesian Journal of Chemical Science*, Vol 1 (2): 148.
- Partogi, H.T., Sundani,N., Jessie,S., dan Wikarsa, S. 2013. "Preparasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate". *Jurnal Sains Materi Indonesia*, Vol 15 (3) :88-94.
- Qiao, N., Li, M., Schindwein, W., Malek, N., and Davies, A., Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: An overview." *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 419 (2) :1–11.
- Schultheiss, N., & Newman, A. 2009. "Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties". *American Chemical Society*, Vol 9 (6), 2950–2967.
- Sekhon, B. S. 2009. "Pharmaceutical co-crystals - A review." *Ars Pharmaceutica*, Vol 50 (3): 99–117.
- Sinko, P. J. 2011. *Farmasi Fisik Dan Ilmu Farmasetika Martin Edisi 5*. Jakarta: EGC. Hal. 100-110.
- Soewandhi, S.N. 2006. *Kristalografi Farmasi III*. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Hal: 21-23.
- Sweetman, S. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference* (36th ed.). London : Pharmaceutical Press.
- Thakuria,R., Delori, A., Jones, W., Lipert,M.P. Roy, L., and Rodriguez-Hornedo, N. 2013. "Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs." *International Journal Pharmaceutics*, 453 (1): 1-24.

- Triani, F. 2012. "Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat Sebagai Koformer." *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Jakarta: Universitas Indonesia. Hal. 5-12.
- 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." *Journal of Pharmaceutical*, Vol 17 (7): 8720-8734.
- 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.*, Vol 4 (10): 5056.
- Vishweshwar, P., McMahon, J.A., BIS, J.A., and Zaworotko, M.J. 2006. "Pharmaceutical Co-Crystals." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 95 (3): 499-516.
- Yadav, A., Shete, A., & Sakhare, S. 2009. Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 359–370.
- Yolanda, M. 2010. "Optimasi dan Validasi Metode Penetapan Kadar Aspartam dalam Minuman Serbuk Beraroma Secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Fase Terbalik." *Skripsi*. Program Studi Farmasi. Yogyakarta : Universitas Sanata Dharma. Hal 2-8.