

**PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI KOKRISTAL
ETIL P-METOKSISINAMAT – ASAM OKSALAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION***

SKRIPSI

**ROTUA MENANTI H.T.T
A161037**



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

**PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI KOKRISTAL
ETIL P-METOKSISINAMAT – ASAM OKSALAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION***

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**ROTUA MENANTI H.T.T
A161037**



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

**PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI KOKRISTAL
ETIL P-METOKSISINAMAT – ASAM OKSALAT
DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION***

**ROTUA MENANTI H.T.T
A161037**

Pembimbing



apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm

Pembimbing



apt. Ledianasari, M.Farm

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

Skripsi ini dipersembahkan kepada kedua orang tua penulis Bapak Hotma Togatorop dan Ibu Yulianah Rusminah Sitorus serta keluarga besar penulis, dan sahabat-sahabat penulis yang selalu memberikan dukungan dalam pengerjaan skripsi ini

ABSTRAK

Kencur (*Kaempferia galanga* L.) termasuk kedalam keluarga Zingiberaceae, yang merupakan tanaman hasil Indonesia. Aktifitas farmakologi kencur dipengaruhi oleh kandungan metabolit sekunder yang terbukti memiliki aktivitas yaitu Etil P-Metoksisinamat (EPMS). EPMS memiliki aktivitas farmakologis sebagai antiinflamasi. EPMS termasuk ke dalam senyawa ester yang mengandung cincin benzen dan gugus metoksi yang bersifat non polar, sehingga cenderung tidak larut dalam air. Oleh sebab itu, dibutuhkan peningkatan kelarutan EPMS agar kelarutannya meningkat dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan EPMS melalui pembentukan kokristal antara EPMS dan asam oksalat (AO) sebagai koformer dengan metode *solvent evaporation* menggunakan pelarut etanol 96%. Hasil kokristalisasi karakterisasi menggunakan spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FT-IR), *Powder X-Ray diffraction* (PXRD), Mikroskop, dan uji kelarutan di dalam air. Hasil difraktogram sinar-X senyawa kokristal EPMS-AO memiliki puncak difraksi baru dan menunjukkan perubahan intensitas puncak. Karakterisasi mikroskop menunjukkan terbentuknya agregat menyebabkan asam oksalat yang menempel pada EPMS akan membantu dalam proses pelarutan EPMS di dalam air. Hasil FTIR menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang, Pergeseran ini mengindikasikan keberadaan formasi ikatan hidrogen antara EPMS dan asam oksalat yang berperan dalam proses kokristalisasi. Kelarutan kokristal EPMS-AO 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 lebih tinggi 1,17; 1,07; 1,05 dan 1,07 kali dibandingkan dengan kelarutan EPMS murni.

Kata kunci : etil p-metoksisinamat, asam oksalat, kokristal.

ABSTRACT

Kencur (Kaempferia galanga L.) belongs to the family Zingiberaceae, which is an Indonesian plant. Pharmacological activity is influenced by the content of secondary metabolites that are shown to have activity namely Ethyl P-Metoksisinamat (EPMS). EPMS has pharmacological activity as antiinflammatory. EPMS is included in ester compounds containing benzene rings and non-polar toxic groups, making them less water-soluble. Therefore, it is necessary to increase the solubility of EPMS in order for its solubility to increase in water. This research aims to increase the solubility of EPMS through the formation of cochrystal between EPMS and oxalic acid (AO) as a cofomer with solvent evaporation method using 96% ethanol solvent. The result of characterization cochlearization uses fourier transform infrared (FT-IR) spectrophotometers, Powder X-Ray diffraction (PXR), microscopes, and solubility tests in the water. The X-ray diphcogram results of the EPMS-AO cochrystal compound have new diffraction peaks and indicate changes in peak intensity. The characterization of the microscope indicates the formation of aggregates causing oxalic acid attached to EPMS will aid in the process of dissolving EPMS in the water. FTIR results indicate a shift in wave numbers, this shift indicates the presence of hydrogen bond formation between EPMS and oxalic acid which plays a role in the cochristization process. Solubility cochrystal EPMS-AO 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 higher 1.17; 1,07; 1.05 and 1.07 times compared to pure EPMS solubility

Keywords : ethyl p-metoxy cinnamate, oxalic acid, cocrystals

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke pada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala berkat dan rahmat Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI KOKRISTAL ETIL P-METOKSISINAMAT – ASAM OKSALAT DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*”**.

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

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm. dan apt. Ledianasari, 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 Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., selaku Dosen Wali yang selalu memberikan motivasi,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Kedua orangtua, kedua adik dan seluruh keluarga yang selalu mendo'akan dan membantu dalam segala proses,
7. Serta sahabat-sahabat dan rekan rekan angkatan 2016 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Penyusunan skripsi merupakan bagian

dari proses akademik sehingga memungkinka masih adanya kesalahan dan kekurangan, oleh karena itu diperlukan masukan dan saran untuk perbaikan. Penulis berharap semoga Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan. 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.....	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.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Etil p-metoksisinamat.....	4
2.2 Kokristalisasi.....	5
2.3 Karakteristik Kokristal	6
2.3.1 Gugus Fungsi	6
2.3.2 Kristalinitas	7
2.3.3 Kelarutan.....	7
2.4 Koformer	8
2.5 Asam Oksalat	8
2.6 Teknik Pembuatan Kokristal.....	9
2.6.1 <i>Solvent Drop Grinding</i>	10
2.6.2 <i>Slurry Conversion</i>	10
2.6.3 <i>Hot Melt Extrssion</i>	10
2.6.4 <i>Super Critical Fluid Technologi</i>	11

2.7 Solvent Evaporation	11
BAB III TATA KERJA	13
3.1 Alat	13
3.2 Bahan.....	13
3.3 Metode Penelitian.....	13
3.3.1 Pembuatan Kokristal EPMS-Asam Oksalat.....	13
3.3.2 Karakterisasi Kokristal.....	14
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	16
4.1 Proses Pembentukan Koksristal EPMS-Asam Oksalat.....	16
4.2 Karakterisasi Kokristal.....	17
4.2.1 Hasil Uji Kadar EPMS Dalam Kokristal	17
4.2.2 Hasil karakterisasi menggunakan Mikroskop	17
4.2.3 Hasil Analisis Gugus Fungsi.....	18
4.2.4 Hasil Karakterisasi Menggunakan (XRD)	20
4.2.5 Hasil Uji Kelarutan	22
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	24
5.1 Simpulan	24
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	24
DAFTAR PUSTAKA	25
LAMPIRAN.....	29

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Istilah Kelarutan.....	7
2.2	Penelitian Peningkatan Kelarutan Zat Aktif Dengan Menggunakan Koformer Asam Oksalat.....	9
2.3	Penelitian Peningkatan Kelarutan Zat Aktif dengan Metode <i>Solvent evaporation</i>	12
3.1	Rasio Perbandingan EPMS dengan Asam Oksalat.....	14
4.1	Hasil Uji Kadar EPMS dalam Kokristal.....	16
4.2	Hasil Uji kelarutan EPMS dan Kokristal EPMS-Asam oksalat	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Etil p-metoksisinamat.....	4
2.2 Sistem Multikomponen Kokristal.....	6
2.3 Struktur Asam Oksalat.....	9
4.1. Hasil Pemeriksaan Mikroskop EPMS, Asam Oksalat, dan Kokristal..	17
4.2. Spektrum IR Kokristal, EPMS dan Asam Oksalat.....	18
4.3. Pola Difraksi X-ray EPMS, Asam Oksalat, dan Kokristal	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Makroskopik	29
2 Kurva Baku Kristal EPMS.....	30
3 Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>Spektrofotometer Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	31
4 Hasil Karakterisasi Menggunakan <i>Powder X-Ray Diffraction</i>	37
5 Hasil Karakterisasi Menggunakan Mikroskop.....	43
6 Sertifikat Analisis Etil p-Metoksisinamat.....	46

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2012. "Sediaan Farmasi Padat (SFI-6)". Bandung: Penerbit ITB. Hal: 47.
- Almarsson, O., Hickey, M.B., Peterson, M.L., Zaworotko, M.J., Moulton, B., Hornedo, N.R. 2011. "Pharmaceutical Co-crystal Compositions". Nomor Paten US7927613.
- Aneef, M.Y., Sambath Kumar, R., Perumal, P., Sevukarajan, M., dan Vidyulatha, K.T. 2012. "Solubility enhancement of co-crystal based solid dosage form". *Int J Innovative Drug Discovery (IJDDR)*, **2**: 55- 65.
- Ansel, H.C., 2005. "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems Ninth Edition". London: Wolters Kluwer. P: 42.
- Bangun, R. 2011. "Semi Sintesis N,N-Bis(2-Hidroksietil)-3-(4-Metoksifenil) Akrilamid 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.
- 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.
- 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.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., dan 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.
- Chorkendorff, I. dan Niemantsverdriet, J.W. 2003. "Introduction to Catalysis, dalam: *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*". Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, hal. 1-21.
- Engers, D., Teng, J., Jimenez-Novoa, J., Gent, P., Hossack, S., Campbell, C. 2010. "A solid-state approach to enable early development compounds: selection and animal bioavailability studies of an itraconazole amorphous solid dispersion". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **99**: 3901-3922.
- Food And Drug Administration. (2017): "Waiver Of In Vivo Bioavailability And Bioequivalence Studies For Immediate-Release Solid Oral Dossage Forms Based On A Biopharmaceutis Classification System". Rockvile: Us Departement Of Health And Human Services. P 1-8.
- Hindrayawati dan mujiyanti. 2010. "Jenis-jenis dan sifat-sifat bambu, silika, ekstraksi silika, keramik silika, dan karakterisasinya". Skripsi. Lampung : Universitas Lampung.

- Harmita. 2006. *"Buku Ajar Analisis Fsikokimia"*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI. Hal. 58-59.
- Hudha, M.I., Daryono, E.D., dan Muyassaroh. 2015. "Optimalisasi Proses Isolasi Etil Parametoksisinamat (EPMS) Dari Rimpang Kencur dengan Variasi Proses dan Konsentrasi Pelarut." *SEMINAR NASIONAL TEKNOLOGI 2015 Institut Teknologi Nasional Malang* 17 Januari 2015. Hal. 757 – 762.
- Jayasankar A., A. Somwangthanaroj, Z.J Shao, N. R. Hornedo. 2006." Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase." *Pharmaceutical Research*. (23 (10): 2381 -2392).
- Jones, W., Motherwell, W.D.S., and Trask, A.V. 2006. "Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement." *Pharmaceutical Materials Science* 31(11): 875-879.
- Kalepu, S. & Nekkanti, V. 2015. "Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects." *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), pp. 442-453.
- Karki, S. T. Friscic, W. Jones, W. D. S. Motherwell. 2007a. Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid assisted grinding. *Molecular pharmaceutics*. (4 (3): 347-354).
- Kavita, S., Sheral, R., Suthar A. 2014. *"HPLC Method for Standardization of Hedychium Spicatum (Ham) Oil mUsing EPMC as a Marker Compound"*. India
- Kharisma, R.M. and Sopyan, I. 2017. "Dissolution Rate Repiring of Simvastatin as A New Approach in Cocrystallization." *Sholars Research Library*, 6:20.
- Kirk R.E, Othmer D.F. 1983, "Encyclopedia of Chemical Technology, Vol.16, Mei Ya Publications, Inc. , Taipei , pp. .621-625, 1945.
- Korotkova, E.I.,and Kratochvílb, B. 2008. "Pharmaceutical Cocrystals." *Procedia Chemistry* 10 (2014): 473-476.
- Lewis,RJ and Irving Sax,N, 1983, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 11th ed , Van Nostrand Reinhold Company Inc., New York.
- Mirza, S., Inna Miroshnyk, Jyrki Heinamaki, Jouko Yliruusi. 2008. "Co- crystal An Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solids". *Dosis* Vol. 24 No. 2: 90-95.
- Mufidah, S. 2014. "Modifikasi Struktur Senyawa Etil p-metoksisinamat yang Diisolasi dari Kencur (Kaemferia galanga Linn.) Melalui Transformasi Gugus Fungsi Serta Uji Aktivitas Sebagai Antiinflamasi" *Skripsi*. Program studi Farmasi FKIK. Jakarta: UINSyarifHidayatullah. Hal. 6-7.
- Padrela L, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, A. C Fernandes, H. A. Matos, E. G. Azevedo. 2010a. "Screening for pharmaceutical co-crystals using the supercritical fluid enhanced atomization process". *J Supercrit Fluids* (53: 156-164).
- Partogi, H.T., Sundani, N., Jessie, S., dan Wikarsa, S. 2013. "Preparasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate". *Jurnal Sains Materi Indonesia* 15: 88-94.

- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., and Davies, A., Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: An overview." *International Journal of Pharmaceutics* 419 (1-2): 1–11.
- Rohani.S dan Lu J. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal". *J Pharm Sci.* (99 (9):4042-7).
- Rudyanto, M, dan Hartanti, L. 2008. "Sintesis Beberapa Turunan Asam Sinamat: Pengaruh Gugus yang Terikat pada Cincin Aromatik Terhadap Kereaktifan Benzaldehida". *Indo. J. Chem* 8 (2), 226- 230
- Serajuddin, A. T. M. 2007. "Salt formation to improve drug solubility". *Advanced Drug Delivery Rev.* (59: 603-616).
- Setyawan, E., Putratama, P., (2012) "Optimasi Yield Etil P -Metoksisinamat pada Ekstrak Oleoresin kencur (*Kaemferia galangal*) Menggunakan pelarut etanol". *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, 1(2).
- Sevukarajan, M., K.Thamizhvanan, R. Sodanapalli, B. J. Sateesh, N.Kumar B, S. Reddy B, K. J,Sethu, U. Vivekananda, K.Sarada, N Hyndavi. 2012. "Crystal Engineering Technique – An Emerging Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredient". *Int J Chem Pharm Sci.* (3 (1):15– 29).
- Shan, N., and Zaworotko, M.J. 2008. "The role of cocrystals in pharmaceutical science." *Drug Discovery Today* 13 (9–10): 440-446.
- Sinkó, B., Garrigues, T.M., Balogh, G.T., Nagy, Z.K., Tsinman, O., Avdeef. 2012. Skin-PAMPA: A new method for fast prediction of skin penetration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **45**: 698-707.
- Sopyan, I., Fudhlohi, A., Muchtaridi, M., Sari, I.P., dan Permatasar, D. i, 2017. "A novel of derivative spectrophotometry as rapid and accurate method in application of simvastatin co-crystal assay." *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, **7**: 301-306.
- Stahl and Wermuth. "Handbook of Pharmaceutical Salts". Wiley-VCH, Weinheim. 2002.
- Steed, J.W., 2013. "The Role of Co-crystals in Pharmaceutical Design." *Trends in Pharmacological Sciences* 34(3): 185-193.
- Stegemann, S., Leveiller, F., Franchi, D., De Jong, H., dan Linden, H. (2007): "When Poor Solubility Becomes An Issue". *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 31, 249-261.
- Stevanus Hiendrawan, Apriliana Wahyu, Bambang Veriansyah, Edward Widjojokusumo, Raymond R. Tjandrawinata. "Solubility Enhancement Of Ketoconazole via Salt and Cocrystal Formation". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 2015. Vol 7(7): 0975-1491.
- Supratman, U. (2010). *Elusidasi Struktur Senyawa Organik (metode spektroskopi untuk penentuan struktur senyawa organik)*. Widya Padjadjaran, Bandung.

- Tieknik ERT, Vittal JJ (Editors). 2006. *Frontiers in Crystal Engineering*, John Wiley & Sons, Ltd. "Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-crystal". P.25-50.
- Trask, A. V., D. A Haynes, W. D S. Motherwell, W. Jones. 2006b. Screening of crystalline salts via mechanochemistry. *Chem. Commun.* (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.
- USPConvention. 2007. *The United States Pharmacopoeia 30 – The National Formulary 25*. United States PharmacopeialConvention, Rockville, P:387.
- 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.
- Vishweshwar, P., McMahon, J.A., BIS, J.A., and Zaworotko, M.J. 2006. "Pharmaceutical Co-Crystals." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95(3): 499-516.
- Weyna, D.R., Shattock, T.,Vishweshwar, P., and Zaworotko, M.J.2009. "Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution." *Crystal Growth & Design* 9(2): 1106–1123.
- 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).
- Wouters, et al. (2012). *Pharmaceutical Salt and Cocrystal*,RSC Publishing,Cambridge, UK.