

**MODIFIKASI ETIL p-METOKSISINAMAT - ASAM
BENZOAT DENGAN METODE *NANOCONFINED*
*COAMORPHOUS***

SKRIPSI

**MUHAMMAD DIFO ANANDA
A211063**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

**MODIFIKASI ETIL p-METOKSISINAMAT - ASAM
BENZOATDENGAN METODE *NANOCONFINED*
COAMORPHOUS**

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi

**MUHAMMAD DIFO ANANDA
A211063**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

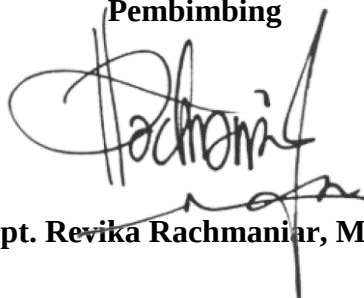
**MODIFIKASI ETIL p-METOKSISINAMAT - ASAM BENZOAT
DENGAN METODE *NANOCONFINED COAMORPHOUS***

**MUHAMMAD DIFO ANANDA
A211063**

Oktober 2025

Disetujui Oleh:

Pembimbing



Dr. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.

Pembimbing



Dr. 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 dipersembahkan kepada orang tua yaitu Ibu Mirni Febya Ningsih, adik, keluarga besar, dan teman yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, semangat dan selalu mendoakan setiap saat.

ABSTRAK

Etil p-Metoksisinamat (EPMS) merupakan senyawa bioaktif dari *Kaempferia galanga* L. dengan potensi farmakologis tinggi, namun penggunaannya terbatas karena kelarutan dan disolusi yang sangat rendah. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk sistem NCA EPMS–asam benzoat serta mengevaluasi perbaikan profil kelarutan dan disolusinya. Metode yang digunakan adalah *solvent evaporation* untuk menghasilkan sistem biner EPMS–asam benzoat (1:1 stoikiometri), yang selanjutnya dimuat ke dalam mesopori silika nanopartikel (sistem biner:MSN 3:7) guna memperoleh NCA. Karakterisasi dilakukan dengan FT-IR, dan evaluasi berupa penetapan kadar, kelarutan dalam air serta disolusi menggunakan media simulasi gastrointestinal (pH 1,2; 4,5; 6,8). Hasil karakterisasi FT-IR menunjukkan adanya pergeseran pita serapan C=O dan –OH yang menegaskan terbentuknya interaksi ikatan hidrogen, sehingga EPMS berhasil dibentuk menjadi sistem NCA tanpa menghasilkan senyawa baru. Hasil penetapan kadar menunjukkan bahwa kandungan EPMS dalam NCA sebesar 9,5%. Uji kelarutan menunjukkan peningkatan 1,05 kali pada NCA (38,275 mg/L) dibandingkan EPMS murni (36,364 mg/L). Uji disolusi memperlihatkan peningkatan signifikan, yaitu 3,96 kali pada pH 1,2; 3,84 kali pada pH 4,5; 4,31 kali pada pH 6,8. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa sistem NCA EPMS–asam benzoat dapat dibentuk serta terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan profil disolusi sehingga berpotensi meningkatkan bioavailabilitas oral EPMS.

Kata kunci: Asam benzoat, disolusi, etil p-metoksisinamat, kelarutan, *nanoconfined coamorphous*.

ABSTRACT

Ethyl p-Methoxycinnamate (EPMC) is a bioactive compound from Kaempferia galanga L. with high pharmacological potential, but its application is limited due to very low solubility and dissolution. This study aimed to develop an EPMC–benzoic acid nanoconfined coamorphous (NCA) system and evaluate its solubility, dissolution, and content assay. The binary system of EPMC–benzoic acid (1:1 stoichiometry) was prepared by solvent evaporation and subsequently loaded into mesoporous silica nanoparticles (binary system:MSN 3:7) to obtain NCA. Characterization was conducted using FT-IR, while evaluations included assay of content, aqueous solubility, and dissolution in gastrointestinal simulation media (pH 1.2, 4.5, and 6.8). FT-IR results showed shifts in the C=O and –OH absorption bands, confirming hydrogen bond interactions and indicating successful conversion of EPMC into an NCA system without the formation of new compounds. The content assay showed that the EPMC content in NCA was 9.5%. The solubility test demonstrated a 1.05-fold increase for NCA (38.275 mg/L) compared to pure EPMC (36.364 mg/L). Dissolution studies revealed significant improvements, with 3.96-fold at pH 1.2, 3.84-fold at pH 4.5, and 4.31-fold at pH 6.8. In conclusion, the EPMC–benzoic acid NCA system was successfully developed and proven to enhance solubility and dissolution, suggesting its potential to improve the oral bioavailability of EPMC.

Keywords: *Benzoic acid, dissolution, ethyl p-methoxycinnamate, nanoconfined coamorphous, solubility.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Modifikasi Etil P-Metoksisinamat - Asam Benzoat Dengan Metode Nanoconfined Coamorphous”**.

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

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Dr. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. dan Dr. 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. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Hesti Riasari, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi
4. Dr. apt. Dewi Astriany, 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. Serta teman-teman angkatan 2021 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini masih membuka ruang untuk pengembangan lebih lanjut. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan 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, Juli 2025
Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iv
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.....	2
1.4 Kegunaan Penelitian.....	2
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Etil p-Metoksisinamat	3
2.1.1 Gugus Fungsi NCA EPMS-Asam Benzoat	4
2.1.2 Evaluasi EPMS	4
2.2 Koamorf	5
2.2.1 Koformer	5
2.2.2 <i>Solvent Evaporation</i>	6
2.3 <i>Binary System</i> EPMS-Asam Benzoat.....	7
2.4 <i>Nanoconfined Coamorphous</i> (NCA).....	8
2.5 Asam Benzoat	11
BAB III METODE PENELITIAN	12
3.1 Alat	12
3.2 Bahan.....	12
3.3 Metode Penelitian.....	12
3.3.1 Preparasi <i>Binary System</i> Metode Penguapan Pelarut	12
3.3.2 Preparasi <i>Nanoconfined Coamorphous</i>	12
3.3.3 Karakterisasi NCA EPMS Asam Benzoat.....	12
3.3.4 Evaluasi NCA EPMS Asam Benzoat	13
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	15
4.1 Preparasi EPMS-Asam Benzoat.....	15
4.2 Preparasi NCA EPMS-Asam Benzoat	15
4.3 Gugus Fungsi NCA EPMS-Asam Benzoat.....	16
4.4 Validasi Spektrofotometer UV-VIS	17

4.4.1 Uji Linearitas	17
4.4.2 Akurasi	18
4.4.3 Presisi	19
4.4.4 Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi.....	19
4.5 Penetapan Kadar EPMS	20
4.6 Kelarutan dalam Air	21
4.7 Hasil Disolusi EPMS dan NCA pada Media Simulasi Gastrointestinal ...	22
4.7.1 Perbandingan Hasil Disolusi EPMS dan NCA pada pH 1,2, 4,5 dan 6,8	22
4.7.2 Hasil uji Disolusi EPMS dan NCA pada Media Simulasi Gastrointestinal.....	24
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	27
5.1 Kesimpulan.....	27
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN.....	31

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4. 1 Kurva Baku EPMS.....	18
4. 2 Uji Akurasi EPMS	19
4. 3 Uji Presisi EPMS	19
4. 4 Penetapan Kadar EPMS dalam NCA.....	20
4. 5 Kelarutan EPMS dan NCA EPMS-Asam Benzoat Dalam Air	21

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Etil p-metoksisinamat.....	3
2.2 Spektrum FT-IR SE dan GD EPMS-Asam Benzoat.....	8
2.3 Penggunaan sistem obat-koformer dalam mesopori silika Nanopartikel.....	10
2.4 Struktur Asam Benzoat.....	11
4.1 EPMS-Asam Benzoat.....	14
4.2 NCA EPMS-Asam Benzoat.....	15
4.3 Spektrum FT-IR NCA EPMS-Asam Benzoat.....	15
4.4. Kurva Baku EPMS	18
4.5 Grafik profil disolusi EPMS murni dan NCA EPMS–Asam Benzoat pada media (a) pH 1,2, (b) pH 4,5 dan (c) pH 6,8 hingga menit ke- 120.....	23
4.6. Grafik profil disolusi dengan perbandingan pH 1,2, 4,5, 6,8 antara epms murni dan NCA-EPMS-Asam Benzoat hingga menit ke- 120	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Certificate of analysis	30
2. Formula <i>Binary System</i> Dan <i>Nanoconfined Coamorphous</i> Epms	31
3. Validasi Spektrofometer Uv-Vis	32
4. Penetapan Kadar	34
5. Kelarutan Dalam Air	35
6. Disolusi Dalam Media Simulasi Gastrointestinal	38

DAFTAR PUSTAKA

- Baghel, S., Cathcart, H. and O'Reilly, N. J. (2016) 'Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), pp. 2527-2544.
- Bharti, C., Gulati, N., Nagaich, U. and Pal, A. (2015) 'Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5(3), pp. 124-133.
- Bi, Y., Xiao, D., Ren, S., Bi, S., Wang, J. and Li, F. (2017) 'The Binary System of Ibuprofen-Nicotinamide Under Nanoscale Confinement: From Cocrystal to Coamorphous State', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(12), pp. 3150-3155.
- Budiman, A., Higashi, K., Ueda, K. and Moribe, K. (2021) 'Effect of drug-coformer interactions on drug dissolution from a coamorphous in mesoporous silica', *International Journal of Pharmaceutics*, 600(1), pp. 120-129.
- Lukmanul Hakim, S. N. A. and Aulifa, D. L. (2024) 'Drug-Coformer Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles: A Review of the Preparation, Characterization, and Mechanism of Drug Release', *International Journal of Nanomedicine*, 19(1), pp. 281-305.
- Dewi, F. A., Sopyan, I. and Rusdiana, T. (2021) 'Pemilihan Jenis Koformer dan Metode Preparasi dalam Sistem Penghantaran Sediaan Ko-Amorf', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(3), pp. 242-251.
- Duggirala, N. K., Perry, M. L., Almarsson, Ö. and Zaworotko, M. J. (2016) 'Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines', *Chemical Communications*, 52(4), pp. 640-655.
- European Medicines Agency ICH (2005) 'Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)', *International Conference on Harmonization*, 2(1), pp. 1-10.
- Ferraz, R. S., Mendonça, E. A. M., Silva, J. P. A., Cavalcanti, I. M. F., LiraNogueira, M. C. B., Galdino, S. L., Pitta, I. R., Lima, M. D. C. A. and SantosMagalhães, N. S. (2015) 'Validation of a UV-spectrophotometric analytical method for determination of LPSF/AC04 from inclusion complex and liposomes', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51(1), pp. 183-191.

- Food and Drug Administration (2017) 'Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System', *Guidance for Industry*, pp. 1-44.
- Fornells, E., Hilder, E. F. and Breadmore, M. C. (2019) 'Preconcentration by solvent removal: techniques and applications', *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(9), pp. 1715-1727.
- Günaydin, Ş. and Yilmaz, A. (2015) 'Improvement of solubility of celecoxib by inclusion in MCM-41 mesoporous silica: Drug loading and release', *Turkish Journal of Chemistry*, 39(2), pp. 317-333.
- Jensen, K. T., Larsen, F. H., Cornett, C., Löbmann, K., Grohgan, H. and Rades, T. (2015) 'Formation Mechanism of Coamorphous Drug-Amino Acid Mixtures', *Molecular Pharmaceutics*, 12(7), pp. 2484-2492.
- Kolesnichenko, I. V., Goloverda, G. Z. and Kolesnichenko, V. L. (2020) 'A Versatile Method of Ambient-Temperature Solvent Removal', *Organic Process Research and Development*, 24(1), pp. 25-31.
- Li, B., Hu, Y., Guo, Y., Xu, R., Fang, X., Xiao, X., Jiang, C. and Lu, S. (2021) 'Coamorphous System of Florfenicol-Oxymatrine for Improving the Solubility and Dissolution Rate of Florfenicol: Preparation, Characterization and Molecular Dynamics Simulation', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(6), pp. 2544-2554.
- Munir, M., Febriana, S. and Witarti (2017) 'Validation of Simple UV-VIS Spectrophotometry Method Based on ICH Q2(R1) Guideline for The Analysis of Sodium Hypochlorite Using Rhodamine B', *Instrumentasi*, 41(1), pp. 1-10.
- Puspaningrat, O., Kurnia Abdillah, E., Pandu Wiguna, I., Permana Putra, A. and Ismail, R. A. (2019) 'Isolasi Etil P-Metoksisinamat Dari Kencur Dengan Metode Soxhletasi', *Jurnal Kesehatan Midwinerslion*, 4(2), pp. 82-87.
- Qian, S., Heng, W., Wei, Y., Zhang, J. and Gao, Y. (2015) 'Coamorphous lurasidone hydrochloride-saccharin with charge-assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with pH-independent solubility behavior', *Crystal Growth and Design*, 15(6), pp. 2920-2928.
- Rachmaniar, R., Panatarani, C., Joni, I. M., Abdasah, M. and Rusdiana, T. (2017) 'Enhancement of solubility and dissolution of ibuprofen microparticle prepared by ultrasonic spray drying', *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), pp. 783-792.

- Rachmaniar, R., Tristiyanti, D. and Triyadi, F. H. (2020) 'Peningkatan Kelarutan Etil P-Metoksisinamat Dengan Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode Solvent Evaporation Dan Koformer Urea', *JSTFI Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 9(2), pp. 91-98.
- Rachmaniar Revika (2023). Studi Kelarutan Dan Disolusi Nanoconfined Coamorphous Etil Para-Metoksisinamat (EPMS) Asal Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L.).
- Shayanfar, S., Jouyban, A., Velaga, S. and Shayanfar, A. (2022) 'Prediction of cocrystal formation between drug and coformer by simple structural parameters', *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 11(2), pp. 182191.
- Shi, X., Song, S., Ding, Z., Fan, B., Huang, W. and Xu, T. (2019) 'Improving the Solubility, Dissolution, and Bioavailability of Ibrutinib by Preparing It in a Coamorphous State With Saccharin', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(9), pp. 3020-3028.
- Singh, C., Purohit, S., Pandey, B. L. and Singh, M. (2014) 'Solvent Evaporation Technique of Microencapsulation: A Systemic Review', *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis*, 4(1), pp. 65-71.
- Skorupska, E., Paluch, P., Jeziorna, A. and Potrzebowski, M. J. (2015) 'NMR study of BA/FBA cocrystal confined within mesoporous silica nanoparticles employing thermal solid phase transformation', *Journal of Physical Chemistry C*, 119(16), pp. 8652-8661.
- Sopyan, I., Layyareza, R. T., Megantara, S. and Marvita, S. S. (2023) 'Carvedilol solubility enhancement by multicomponent crystallization with coformers of benzoic acid, isonicotinamide, and saccharin', *Pharmaciana*, 13(1), pp. 4152.
- Subedi, G., Shrestha, A. K. and Shakya, S. (2016) 'Study of Effect of Different Factors in Formulation of Micro and Nanospheres with Solvent Evaporation Technique', *Open Pharmaceutical Sciences Journal*, 3(1), pp. 182-195.