

**PENINGKATAN KELARUTAN ASAM GALAT DALAM AIR
MELALUI PEMBENTUKAN KOKRISTAL METODE
SOLVENT DROP GRINDING MENGGUNAKAN ASAM
TARTRAT SEBAGAI KOFORMER**

SKRIPSI

**SRI NURJAYANTI
A 172 023**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2021**

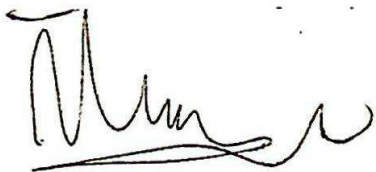
**PENINGKATAN KELARUTAN ASAM GALAT DALAM AIR
MELALUI PEMBENTUKAN KOKRISTAL METODE
SOLVENT DROP GRINDING MENGGUNAKAN ASAM
TARTRAT SEBAGAI KOFORMER**

**SRI NURJAYANTI
A 172 023**

Juli 2021

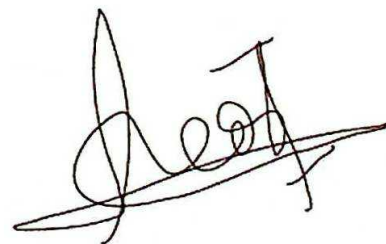
Disetujui oleh:

Pembimbing



apt. Drs. Sohadi Warya, M.Si.

Pembimbing



apt. Ledianasari, M.Farm.

KUTIPAN

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

KUTIPAN

Skripsi ini adalah persembahan kecil saya untuk kedua orangtua saya Ayahanda Jajang Rukmana dan Ibu Yati Rohayati Segala perjuangan saya hingga titik ini saya persembahkan pada dua orang paling berharga dalam hidup saya. Hidup menjadi begitu mudah dan lancar ketika kita memiliki orang tua yang lebih memahami kita daripada diri kita sendiri. Terima kasih telah menjadi orang tua yang sempurna.

untuk sahabat-sahabat seperjuangan saya. Terima kasih telah menjadi tempat untuk berbagi cerita, menemani dalam kondisi apapun dan memberi bantuan saat saya membutuhkannya. Terima kasih sudah menjadi sahabat saya selama ini.

ABSTRAK

Kokristalisasi merupakan salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air. Penelitian ini dimaksudkan untuk meningkatkan laju pelarutan asam galat dengan pembentukan kokristal menggunakan asam tartrat sebagai koformer. Asam galat mempunyai banyak manfaat dibidang farmasi diantaranya sebagai antioksidan, antimikroba, dan anti kanker. Pembuatan kokristal dilakukan dengan metode *solvent drop grinding*. Formulasi asam galat dan asam tartrat dibuat dengan perbandingan 1:0, 1:1, dan 2:1. Kokristal dikarakterisasi dengan FTIR dan XRD dibandingkan dengan asam galat kemudian dilakukan uji kelarutan. Hasil karakterisasi menunjukkan terbentuknya fase kristal baru yang ditandai dengan munculnya puncak difraktogram baru pada XRD dan pergeseran bilangan gelombang pada spektra FTIR yang menunjukkan adanya interaksi berupa ikatan hidrogen antara asam galat dan asam tartrat. Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal 1:1 mengalami peningkatan kelarutan yang paling tinggi dibandingkan asam galat standar dan kokristal 2:1, yaitu 1,21 kalinya.

Kata kunci : asam galat, kokristal, *solvent drop grinding*, FTIR, XRD

ABSTRACT

Cocrystallization is one method to increase the solubility of drugs in water. This research was intended to increase the dissolution rate of gallic acid by forming cocrystals using tartaric acid as a coformer. Gallic acid has many benefits in the pharmaceutical field, including as an antioxidant, antimicrobial, and anti-cancer. Cocrystals were made by solvent drop grinding method. The formulations of gallic acid and tartaric acid were made in a ratio of 1:0, 1:1, and 2:1. The cocrystals were characterized by FTIR and XRD compared with gallic acid and then the solubility test was carried out. The characterization results show the formation of a new crystalline phase which is indicated by the appearance of a new diffractogram peak on XRD and a shift in wave number in the FTIR spectra which indicates an interaction in the form of hydrogen bonds between gallic acid and tartaric acid. The results of the solubility test showed that 1:1 cocrystal had the highest increase in solubility compared to standard gallic acid and 2:1 cocrystal, which was 1.21 times.

Keywords: *gallic acid, cocrystal, solvent drop grinding, FTIR, XRD*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat segala rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **Peningkatan Kelarutan Asam Galat Dalam Air Melalui Pembentukan Kokristal Metode *Solvent Drop Grinding* Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer**. Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada apt. Drs. Sohadi Warya, M.Si. dan apt. Ledianasari, M.Farm. sebagai dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, nasihat, dukungan dan semangat yang sangat berarti dalam penyusunan skripsi ini.

Dalam menyelesaikan skripsi ini juga, penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak akan sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Oleh karena itu dengan kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terimakasih 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 I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si. selaku Dosen Wali yang telah membimbing dan memberi nasehat selama melaksanakan perkuliahan di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Seluruh dosen, staf administrasi, serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang telah memberikan ilmu, pengalaman dan bantuan yang telah diberikan selama penulis berkuliah.

6. Rekan-rekan mahasiswa angkatan 2017 yang telah berjuang bersama hingga akhir program S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
7. Semua pihak yang tidak dapat diucapkan satu persatu yang telah memberikan perhatiannya dan dukungannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Dalam penyusunan 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 perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga penelitian ini akan memberikan manfaat khususnya bagi penulis sendiri dan umumnya bagi pihak lain yang berkepentingan untuk pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Bandung, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kelarutan.....	5
2.2 Asam Galat.....	6
2.3 Kokristal.....	7
2.4 Koformer.....	8
2.5 Teknik Pembuatan Kokristal.....	9
2.6 Karakterisasi Kokristal.....	12
BAB III TATA KERJA	21
3.1 Alat dan Bahan.....	21
3.2 Metode Penelitian.....	21
3.2.1 Pembentukan Kokristal Asam Galat.....	21
3.2.2 Pemeriksaan dengan Instrumen <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR)	22
3.2.3 Pengujian Kelarutan.....	22
3.2.4 Pemeriksaan dengan Instrumen <i>X-Ray Diffraction</i>	22

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1 Hasil Pembuatan Kokristal Asam Galat-Asam Trartrat.....	23
4.2 Pengujian Hasil Kokristal Asam Galat dengan XRD	23
4.3 Pengujian Hasil Kokristal Asam Galat dengan FTIR	25
4.4 Pengujian Kelarutan Kokristal Asam Galat	27
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	28
5.1 Simpulan	28
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN.....	33

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Istilah Kelarutan	5
Tabel 3.1 Rasio Perbandingan Asam Galat dengan Asam Tartrat	21
Tabel 4.1 Rendemen Kokristal Asam Galat dan Asam Tartrat.....	23
Tabel 4.2 Hasil Uji Kelarutan.....	24
Tabel 4.3 Perbandingan Intensitas Relatif antara Kokristal Asam Galat Perbandingan 1:1 dan 2:1.....	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Asam Galat.....	6
Gambar 2.2 Sistem Multikomponen Kokristal	7
Gambar 2.3 Alat <i>X-Ray Diffraction</i>	12
Gambar 2.4 Skema Difraksi Sinar-X	13
Gambar 2.5 Grafik Contoh Analisis Sampel dari Uji XRD.....	14
Gambar 2.6 Instumen SEM SU3500.....	15
Gambar 2.7 Diagram Skematik Fungsi dan Cara Kerja SEM	15
Gambar 2.8 Skematik dari Instrumen Power Compensation DSC	17
Gambar 2.9 Skema Alat Kerja FTIR.....	19
Gambar 2.10 Skema Alat Kerja TEM.....	20
Gambar 4.1 Hasil Pengujian Sampel dengan XRD	25
Gambar 4.2 Hasil Pengujian Sampel dengan FTIR	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Dokumentasi	33
Lampiran 2	Sertifikat Analisis Asam Galat.....	35
Lampiran 3	Uji Kelarutan Kokristal Asam Galat.....	36
Lampiran 4	Hasil Pengujian Sampel dengan XRD	41
Lampiran 5	Hasil Pengujian Sampel dengan FTIR	50

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2012. Sediaan Farmasi Padat. *Bandung: Penerbit ITB.*
- Anggraeni, N. D. 2008. Analisa SEM (Scanning Electron Microscopy) dalam pemantauan proses oksidasi magnetite menjadi hematite. *Semin. Nas.-VII Rekayasa Dan Apl. Tek. Mesin Di Ind., No. October, 50–56.*
- Bajpai, B., & Patil, S. 2008. *A new approach to microbial production of gallic acid. Brazilian Journal of Microbiology, 39(4), 708–711.*
- Callister, William D and Rethwisch, D. G. 2009. *Materials science and engineering an introduction.* John Wiley.
- Chandramouli, Y., Gandhimathi, R., Yasmeen, B. R., Vikram, A., Mahitha, B., & Imroz, S. M. 2012. *Review on cocrystal as an approach with newer implications in pharmaceutical field. International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis, 2, 91–100.*
- Chen, Y., Li, L., Yao, J., Ma, Y.-Y., Chen, J.-M., & Lu, T.-B. 2016. "Improving the solubility and bioavailability of apixaban via apixaban–oxalic acid cocrystal". *Crystal Growth & Design, 16(5), 2923–2930.*
- Chia, Y.-C., Rajbanshi, R., Calhoun, C., & Chiu, R. H. 2010. *Anti-neoplastic effects of gallic acid, a major component of Toona sinensis leaf extract, on oral squamous carcinoma cells. Molecules, 15(11), 8377–8389.*
- Choubey, S., Varughese, L. R., Kumar, V., & Beniwal, V. 2015. *Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. Pharmaceutical Patent Analyst, 4(4), 305–315.*
- Couto, A. G., Kassuya, C. A. L., Calixto, J. B., & Petrovick, P. R. 2013. "Anti-inflammatory, antiallodynic effects and quantitative analysis of gallic acid in spray dried powders from Phyllanthus niruri leaves, stems, roots and whole plant". *Revista Brasileira de Farmacognosia, 23(1), 124–131.*
- Dabir, T. O., Gaikar, V. G., Jayaraman, S., & Mukherjee, S. 2018. "Thermodynamic modeling studies of aqueous solubility of caffeine, gallic acid and their cocrystal in the temperature range of 303 K–363 K". *Fluid Phase Equilibria, 456, 65–76.*
- Dara, A. I., & Husni, P. 2017. Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka, 15(4), 49–57.*
- Fachriyah, E., Eviana, I., Eldiana, O., Amaliyah, N., & Sektianingrum, A. N. 2017. "Antidiabetic activity from gallic acid encapsulated nanochitosan". *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 172(1), 12042.*

- Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M.-C., Furtos, A., & Leroux, J.-C. 2010. "Polymeric micelles for oral drug delivery". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(2), 147–158.
- Haneef, J., Arora, P., & Chadha, R. 2019. "Implication of Coformer Structural Diversity on CocrySTALLIZATION Outcomes of Telmisartan with Improved Biopharmaceutical Performance". *Aaps PharmSciTech*, 21(1), 10.
- Jacques, A. C., Pertuzatti, P. B., Barcia, M. T., Zambiasi, R. C., & Chim, J. F. 2010. Estabilidade de compostos bioativos em polpa congelada de amora-preta (*Rubus fruticosus*) cv. Tupy. *Química Nova*, 33(8), 1720–1725.
- Jung, J., Bae, K. H., & Jeong, C.-S. 2013. "Anti-Helicobacter pylori and antiulcerogenic activities of the root cortex of *Paeonia suffruticosa*". *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(10), 1535–1539.
- Kaur, R., Cherukuvada, S., Managutti, P. B., & Row, T. N. G. 2016. "A gallic acid–succinimide co-crystal landscape: polymorphism, pseudopolymorphism, variable stoichiometry co-crystals and concomitant growth of non-solvated and solvated co-crystals". *CrystEngComm*, 18(18), 3191–3203.
- Kaur, R., Perumal, S., Bhattacharyya, A. J., Yashonath, S., & Guru Row, T. N. 2014. "Structural insights into proton conduction in gallic acid–isoniazid cocrystals". *Crystal Growth & Design*, 14(2), 423–426.
- Kim, Y.-J. 2007. Antimelanogenic and antioxidant properties of gallic acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(6), 1052–1055.
- Kotak, U., Prajapati, V., Solanki, H., Jani, G., & Jha, P. 2015. Co-crystallization technique its rationale and recent progress. *World J Pharm Pharm Sci*, 4(4), 1484–1508.
- Kothur, R. R., Swetha, A. S., & Bondili, N. P. 2012. An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-crystal and Applications: A Review. *IJPRD*, 4, 84–92.
- Kratz, J. M., Andrighetti-Fröhner, C. R., Kolling, D. J., Leal, P. C., Cirne-Santos, C. C., Yunes, R. A., Nunes, R. J., Trybala, E., Bergström, T., & Frugulhetti, I. C. P. P. (2008). "Anti-HSV-1 and anti-HIV-1 activity of gallic acid and pentyl gallate". *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(5), 437–442.
- Kubo, I., Fujita, K., Nihei, K., & Masuoka, N. 2003. "Non-antibiotic antibacterial activity of dodecyl gallate". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(4), 573–580.
- Kubo, I., Xiao, P., & Fujita, K. 2001. "Antifungal activity of octyl gallate: structural criteria and mode of action". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,

11(3), 347–350.

- Liang, C., Zhang, X., Li, H., Tao, Y., Tao, L., Yang, Z., Zhou, X., Shi, Z., & Tao, H. 2012. "Gallic acid induces the apoptosis of human osteosarcoma cells in vitro and in vivo via the regulation of mitogen-activated protein kinase pathways." *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 27(10), 701–710.
- Lu, J., & Rohani, S. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(9), 4042–4047.
- Maylani, A. S. 2015. "*Preparasi Nanopartikel Fe₃O₄ (Magnetit) serta aplikasinya sebagai adsorben ion logam kadmium*". Universitas Negri Semarang.
- Perlovich, G. L., & Manin, A. N. 2014. "Design of pharmaceutical cocrystals for drug solubility improvement". *Russian Journal of General Chemistry*, 84(2), 407–414.
- Permatasari, D., & Muchtaridi, M. 2016. "Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal. *Farmaka*", 14(4), 98–115.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: an overview". *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1–2), 1–11.
- Ratnasari, D., Hermanihadi, S., Inriyanti, W., & Fathony, A. 2009. "Tugas Kimia Fisika X-Ray Difrraction (XRD)". *Surakarta: Universitas Sebelas Maret Surakarta*.
- Sania, S., & Karina, S. 2014. "Karakteristik dan kandungan mineral pasir pantai Lhok Mee, Beureunut dan Leungah, Kabupaten Aceh Besar". *DEPIK Jurnal Ilmu-Ilmu Perairan, Pesisir Dan Perikanan*, 3(3).
- Soewandhi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi I*. Penerbit ITB. Bandung : 6,9, 12-14, 102-105, 117-118, 195-197, 208.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B. C. 2012. "*Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*". *Terjemahan oleh Budi Suprpti, Edisi Kelima*. Airlangga University Press: Surabaya.
- Siswanto, A., Fudholi, A., Nugroho, A. K., & Martono, S. 2017. "Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin. *Indonesian Pharmaceutical Journal*", 7(2), 112–119.
- Sopyan, I., Nurhayati, D., Budiman, A., & Kurniawanyah, I. S. (n.d.). "Peningkatan Laju Pelarutan dan Simvastatin melalui Pendekatan Nonkovalen Derivatif Menggunakan Metode Solvent Drop Grinding. *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*", 4(1).

- Surov, A. O., Churakov, A. V, Proshin, A. N., Dai, X.-L., Lu, T., & Perlovich, G. L. 2018. "Cocrystals of a 1, 2, 4-thiadiazole-based potent neuroprotector with gallic acid: solubility, thermodynamic stability relationships and formation pathways". *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(21), 14469–14481.
- Syam, L. M. 2017. "Uji Karakteristik Nanopartikel magnet menggunakan XRD dan SEM". 98.
- Silviah S, Widodo SC, Masruroh. Penggunaan Metode FT-IR (Fourier Transform Infra Red) untuk mengidentifikasi Gugus Fungsi pada Proses Pembaluran Penderita Miomia. 2014: 1-28.
- Tomaszewska, I., Karki, S., Shur, J., Price, R., & Fotaki, N. 2013. "Pharmaceutical characterisation and evaluation of cocrystals: importance of in vitro dissolution conditions and type of coformer". *International Journal of Pharmaceutics*, 453(2), 380–388.
- Triani, F. 2012. "Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer" Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Ekstensi Farmasi. Depok: Universitas Indonesia. Hal. 4-5.
- Vaghela, P., Tank, H. M., & Jalpa, P. 2014. Cocrystals: A novel approach to improve the physicochemical and mechanical properties. *Indo Am J Pharm Res*, 4(10), 5055–5065.
- Variya, B. C., Bakrania, A. K., Madan, P., & Patel, S. S. 2019. "Acute and 28-days repeated dose sub-acute toxicity study of gallic acid in albino mice". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 101, 71–78.
- Vitthalrao, M. A., Kumar, F. N., & Radheshyam, B. K. (2013). (2013). Cocrystalization: an alternative approach for solid modification. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(4), 166–172.
- Xue, N., Jia, Y., Li, C., He, B., Yang, C., & Wang, J. 2020. "Characterizations and Assays of α -Glucosidase Inhibition Activity on Gallic Acid Cocrystals: Can the Cocrystals be Defined as a New Chemical Entity During Binding with the α -Glucosidase?". Article *Molecules* MDPI. Shijiazhuang: Hebei Medical University. P. 1-13.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. 2011. "Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode kokristalisasi dengan Nikotinamida". *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 205–212.