

SKRIPSI

**PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI
PEMBENTUKAN KOKRISTAL ASAM *p*-
METOKSISINAMAT (APMS)-KAFEIN DENGAN
METODE PENGUAPAN PELARUT**



BELINDA HANDI PUSPITA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA**

2020

SKRIPSI

**PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI
PEMBENTUKAN KOKRISTAL ASAM *p*-
METOKSISINAMAT (APMS)-KAFEIN DENGAN
METODE PENGUAPAN PELARUT**



BELINDA HANDI PUSPITA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA
2020**

Lembar Pengesahan

**PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI PEMBENTUKAN
KOKRISTAL ASAM *p*-METOKSISINAMAT (APMS)-KAFEIN
DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2020

Oleh :

BELINDA HANDI PUSPITA

NIM : 051611133076

Skripsi ini telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



Prof. Dr. Apt. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si.

NIP. 197111301997031003



Apt. Abhimata Paramanandana, M.Sc.

NIP. 198909172014041001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Belinda Handi Puspita

N I M : 051611133076

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Tugas Akhir/Skripsi dengan judul:

Prediksi Kelarutan dan Laju Disolusi Pembentukan Kokristal Asam *p*-Metoksisinamat (Apms)-Kafein dengan Metode Penguapan Pelarut

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 2 September 2020

Yang membuat pernyataan,

A handwritten signature in black ink is written over a green revenue stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem, the text 'METERAI TEMPEL', the denomination '6000 ENAM RIBURUPIAH', and a unique serial number 'CD000AAC000000001'.

Belinda Handi Puspita

NIM 051611133076

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Belinda Handi Puspita

N I M : 051611133076

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Prediksi Kelarutan dan Laju Disolusi Pembentukan Kokristal Asam *p*-Metoksisinamat (Apms)-Kafein dengan Metode Penguapan Pelarut

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 2 September 2020

Yang membuat pernyataan,

A handwritten signature in black ink is written over a green 6000 Rupiah meter stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem, the text 'METERAI TEMPEL', the serial number '0000AAC000000001', and the value '6000 ENAM RIBURUPIAH'.

Belinda Handi Puspita

NIM 051611133076

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul - **PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI PEMBENTUKAN KOKRISTAL ASAM *p*-METOKSISINAMAT (APMS)-KAFEIN DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT** dapat terselesaikan dengan sebaik-baiknya. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, baik secara moral maupun material. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini saya persembahkan ucapan terima kasih saya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Apt. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah banyak memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, nasihat dan pengalaman yang sangat berharga serta sangat berguna kepada saya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Bapak Apt. Abhimata Paramanandana, M.Sc. selaku pembimbing serta yang telah banyak memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, nasihat dan pengalaman yang sangat berharga serta sangat berguna kepada saya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Bapak Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA. sebagai Rektor Universitas Airlangga atas Kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
4. Ibu Prof. Dr. Apt. Umi Athiyah., M.S. sebagai Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan program sarjana.
5. Ibu Dr. Apt. Retno sari, M.Sc. selaku Ketua Departemen farmasetika atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. Ibu Dr. Apt. Tutiek Purwanti, M.Si. dan Ibu Dr.rer.nat. Apt. Maria Lucia Ardhani D.L. M.Pharm. sebagai Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Ibu Apt. Ana Yuda, S.Si., M.Pharm. sebagai dosen wali yang selalu mendampingi dan memberikan nasihat dalam menyelesaikan pendidikan program sarjana ini.
8. Ibu Apt. Diajeng Putri Paramita, S. Farm., M.Si., Mas Ari dan Mbak Novi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan masukan dan saran kepada penulis selama melaksanakan penelitian

9. Tenaga kependidikan Laboratorium Farmasetika Ibu Ari dan Mbak Nawang
10. Seluruh Bapak Ibu dosen dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
11. Orang tua saya Bapak Hadi Suryanto dan Ibu Lismuhanik, kakak saya Bramsetya Handi Laksana, serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa restu, dukungan, bimbingan dan nasihat serta motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Kakak Mufidatun Nisak, Beatrice, Airin Levina, Grace, dan Eres atas ilmu, saran, motivasi dan dukungan kepada penulis.
13. Teman-teman skripsi kokristal APMS Intan, Ursulla, Nofika, Safira, dan Zaesal atas bantuan, masukan, dan kerjasama selama menyelesaikan skripsi.
14. Teman-teman yang memberikan bantuan moril dan semangat kepada penulis Haniah, Anton, Rika, Saarah, Luke, Septi, Naufal, Chaza, Irene.
15. Teman dekat penulis Ester, Irena, Annisa, dan Excelencia yang selalu mendukung dan memberi semangat.
16. Partner dalam segalanya Daniel Dwi Christiananta Salean yang memberikan semangat, motivasi, dukungan, dan segala sesuatunya.
17. Teman-teman kelas C dan teman-teman Angkatan OPIUM 2016 yang selalu memberikan dukungan dan kerjasama.
18. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini.

Semoga skripsi ini dengan segala kekurangan dan kelebihan dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu kefarmasian dan almamater Universitas Airlangga.

Surabaya, Agustus 2020

Penulis

RINGKASAN**PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI PEMBENTUKAN
KOKRISTAL ASAM *p*-METOKSISINAMAT (APMS)-KAFEIN
DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

Belinda Handi Puspita

Indonesia terkenal dengan beragamnya tanaman obat dan telah menjadi budaya Indonesia untuk memanfaatkan tanaman obat untuk berbagai tujuan terapi. Tanaman budidaya yang mudah ditemukan di Indonesia yaitu kencur (*Kaempferia galanga* Linn.). Dalam rimpang kencur terdapat senyawa etil *p*-metoksisinamat (EPMS) diisolasi dari rimpang kencur dan dihidrolisis dengan kalium hidroksida menghasilkan asam *para*-metoksisinamat (APMS). APMS merupakan senyawa golongan ester yang memiliki cara kerja seperti NSAID (*NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs*). APMS memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, hepatoprotektif, antidiabetes, antihiperqlikemi, dan analgesik APMS memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,712 mg/mL pada suhu 25°C yang berarti sangat sukar larut. Kelarutan merupakan salah satu parameter fisika kimia penting yang berpengaruh terhadap absorpsi obat di sistem pencernaan pada pemakaian per oral. Sehingga diperlukan pengembangan farmasetik yang dapat meningkatkan kelarutan APMS agar bioavailabilitasnya meningkat.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan yaitu pembentukan kokristal. Kokristal merupakan fasa kristalin yang terdiri dari dua atau lebih molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen dalam rasio stoikiometri tertentu. Dalam pembentukan kokristal diperlukan koformer yang dapat berikatan secara nonkovalen dengan APMS pada perbandingan stoikiometri tertentu. Kafein merupakan suatu senyawa yang termasuk dalam golongan heterosiklik aromatik. Yang memiliki gugus karbonil yang berpotensi berikatan hidrogen dengan karboksilat yang terdapat pada APMS. Termasuk dalam *generally recognized as safe* (GRAS), dan larut dalam air. Setelah dilakukan prediksi dengan aplikasi *Hyperchem v_8.0.8* diketahui energi ikatan antara APMS dan kafein dengan perbandingan 1:1 tergolong rendah yaitu -

4955,7677 kcal/mol, hal ini berarti bahwa ikatan hidrogen antara APMS dengan kafein dapat terbentuk dengan mudah karena tidak memerlukan energi terlalu besar.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal APMS-kafein dengan metode penguapan pelarut terhadap kelarutan dan laju disolusinya melalui prediksi studi literatur berdasarkan data karakterisasi yang telah diperoleh. Karakterisasi kokristal dilakukan dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), Difraksi Sinar X Serbuk (DSXS) dan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

Hasil karakterisasi menggunakan DSC menunjukkan titik lebur kokristal (155,09°C) lebih rendah dibandingkan APMS (173,55°C) dan kafein (235,86°C). Senyawa dengan titik lebur yang rendah memiliki interaksi intermolekul yang rendah dan memiliki kelarutan yang lebih tinggi. Karakterisasi menggunakan DSXS menunjukkan pada difraktogram kokristal terdapat puncak baru yang berbeda dari kedua bahan penyusunnya. Puncak tersebut memiliki intensitas yang rendah. Intensitas yang rendah mengindikasikan terjadi penurunan energi kisi kristal. Dengan penurunan energi kisi kristal dapat diprediksikan terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusinya. Hasil mikrofotograf menggunakan SEM menunjukkan terbentuknya kristal dengan morfologi baru dibandingkan dengan kedua bahan penyusunnya. Dengan morfologi yang berbeda akan memengaruhi kelarutan kristal tersebut.