

# **SKRIPSI**

**PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI  
PADA PEMBENTUKAN KOKKRISTAL  
APMS (Asam *p*-Metoksisinamat)-SAKARIN  
DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT  
Penelitian Laboratorium – *Literature Review***



**MUHAMAD ZAESAL RIZKI MUZAFFAR**

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

## Lembar Pengesahan

**PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI PADA  
PEMBENTUKAN KOKRISTAL APMS (Asam *p*-Metoksisinamat) -  
SAKARIN DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT  
Penelitian Laboratorium – *Literature Review***

## SKRIPSI

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

**2020**

**Oleh:**

**Muhamad Zaesal Rizki Muzaffar**

**NIM : 051611133090**

**Skripsi ini telah disetujui pada tanggal**

**8 September 2020 oleh:**

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Serta**

**Prof. Dr. apt. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si.  
NIP. 197111301997031003**

**apt. Abhimata Paramanandana, S.Farm., M.Sc.  
NIP. 198909172014041001**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhamad Zaesal Rizki Muzaffar

NIM : 051611133090

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 Pada Pembentukan**

**Kokristal APMS (Asam *p*-Metoksisinamat)-Sakarín**

**Dengan Metode Penguapan Pelarut**

**Penelitian Laboratorium – *Literature review***

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, 8 September 2020

Yang membuat pernyataan,



Muhamad Zaesal Rizki Muzaffar

NIM. 051611133090

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhamad Zaesal Rizki Muzaffar

NIM : 051611133090

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

**Prediksi Kelarutan Dan Laju Disolusi Pada Pembentukan Kokristal  
APMS (Asam *p*-Metoksisinamat)-Sakarín  
Dengan Metode Penguapan Pelarut  
Penelitian Laboratorium – *Literature review***

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

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

Surabaya, 8 September 2020

Yang membuat pernyataan,



Muhamad Zaesal Rizki Muzaffar

NIM. 051611133090

## KATA PENGANTAR

Puja dan puji syukur penulis panjatkan kepada Allah S.W.T rahmat, karunia dan rhido-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PREDIKSI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI PADA PEMBENTUKAN KOKRISTAL APMS (Asam *p*-Metoksisinamat)-SAKARIN DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT (PENELITIAN LABORATORIUM – *LITERATURE REVIEW*)”** dengan sebaik-baiknya untuk memenuhi syarat dalam mendapat gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Pada kesempatan kali ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya pada:

1. Prof. Dr. apt. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si, sebagai pembimbing utama atas segala bimbingan, nasihat, dukungan dan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. apt. Abhimata Paramanandana, S.Farm., M.Sc, selaku pembimbing serta atas segala bimbingan, nasihat, dukungan dan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak, CMA, selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk dapat menyelesaikan program pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi.
4. Prof. Dr. apt. Umi Athijah, M.S., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas serta kesempatan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan program pendidikan sarjana farmasi.
5. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc, selaku ketua Departemen Farmasetika serta seluruh dosen yang terlibat dalam pengerjaan penelitian yang

sangat membantu dan memberikan kesempatan kepada penulis untuk menggunakan fasilitas yang tersedia guna menyelesaikan penelitian ini.

6. Prof. Dr. apt. Widji Soeratri, DEA. dan Dr. apt. Retno Sari, M.Sc, selaku penguji sidang skripsi yang telah memberikan saran masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. apt. Dra. Rakhmawati, M.Si, selaku selaku dosen wali yang sudah memberikan motivasi dalam menyelesaikan studi sarjana S-1.
8. Bapak dan ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis selama menyelesaikan program pendidikan sarjana.
9. Bapak dan ibu tenaga non kependidikan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi.
10. Serta semua pihak yang terlibat dalam pengerjaan penelitian yang tidak dapat disebutkan satu persatu oleh penulis.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam skripsi ini, saran dan kritik bersifat membangun akan sangat membantu dalam menyempurnakan skripsi yang ditulis ini. Akhir kata, penulis mengucapkan terimakasih. Semoga yang penulis buat dapat bermanfaat sebagaimana mestinya.

Penulis

## RINGKASAN

### **Prediksi Kelarutan Dan Laju Disolusi Pada Pembentukan Kokristal APMS (Asam *p*-Metoksisinamat)-Sakarín Dengan Metode Penguapan Pelarut Penelitian Laboratorium – *Literature Review***

Muhamad Zaesal Rizki Muzaffar

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) adalah senyawa ester turunan dari etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yang memiliki kandungan sebagai analgesik dengan mekanisme hambatan produksi prostaglandin melalui hambatan aktivitas siklooksigenase (COX 1 atau 2). APMS memiliki kelarutan dalam air 0,712 mg/mL atau 1: 1.400 bagian pelarut pada temperatur 25°C. Untuk itu perlu dilakukan suatu upaya modifikasi untuk meningkatkan kelarutan senyawa APMS, salah satunya menggunakan modifikasi kokristal. Kokristal dapat didefinisikan sebagai padatan berupa material kristalin yang mengandung dua atau lebih komponen yang berikatan dengan ikatan yang lemah pada satu kisi kristal yang sama dan dalam komposisi stoikiometri tertentu. Sakarin sebagai koformer dipilih karena tidak toksik, tidak memiliki efek samping yang tinggi dan koformer yang dipilih sudah terdaftar di *Food and Drug Administration* (FDA). Alasan lainnya adalah perbedaan nilai pKa antara bahan aktif dan koformer <3. Untuk metode pembentukan kokristal APMS-sakarín,

dipilih metode penguapan pelarut. Teknik penguapan pelarut adalah teknik pembentukan kokristal yang paling umum digunakan. Prinsip dari teknik penguapan pelarut adalah bahan aktif dan koformer akan dilarutkan dalam suatu pelarut terpilih dalam perbandingan stoikiometri yang sesuai, kemudian diuapkan sampai terbentuk kokristal.

Penelitian dengan judul prediksi kelarutan dan laju disolusi pada pembentukan kokristal APMS-sakarin yang dibuat dengan metode penguapan pelarut ini adalah gabungan antara penelitian laboratorium dan *literature review*. Penelitian eksperimental yang sudah dilakukan masih pada tahap uji kelarutan jenuh dan laju disolusi APMS tunggal. Sedangkan uji kelarutan dan laju disolusi terhadap kokristal APMS-sakarin belum sempat dilakukan karena adanya bencana Covid-19. Oleh karena itu, pengaruh terhadap kelarutan dan laju disolusi pembentukan kokristal APMS-sakarin dilakukan secara prediksi. Kelarutan dan laju disolusi kokristal APMS-sakarin diprediksi berdasarkan data karakteristik fisikokimianya, meliputi titik lebur dari data termogram, intensitas peak dari data difraktogram, dan ukuran partikel pada data fotomikrograf kokristal APMS-sakarin yang dikarakterisasi menggunakan DSC, DSXS, dan SEM. Studi pustaka terhadap artikel kokristal dengan senyawa lain seperti adenovir dipivoxil, karbamazepin dan indometasin juga dilakukan untuk menambah data dan memperkuat kesimpulan yang diambil.



Prediksi pertama berdasarkan karakteristik fisikokimia titik lebur. Analisis termal DSC menunjukkan kokristal APMS-sakarín memiliki titik lebur pada 163,0°C, lebih kecil daripada titik lebur yang dimiliki APMS murni dan sakarin murni. Titik lebur yang bergeser menurun dari suatu kokristal menunjukkan struktur kokristal memiliki energi ikatan yang lebih lemah dan energi kisi yang lebih rendah. Energi kisi yang menurun pada kokristal memiliki korelasi dengan kelarutannya, dimana energi kisi yang menurun akan menyebabkan peningkatan pada kelarutan suatu BAF. Oleh karena itu, kokristal APMS-sakarín dengan titik lebur yang lebih rendah, diprediksi akan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi APMS. Titik lebur yang turun pada kokristal dibandingkan BAF murninya, disertai dengan peningkatan laju disolusi juga terjadi pada kokristal karbamazepin-sakarín.

Hasil difraksi sinar-X menunjukkan kokristal APMS-sakarín memiliki intensitas peak tertinggi yaitu 20.000 *counts* lebih rendah daripada intensitas peak APMS murni. Intensitas peak yang lebih rendah pada kokristal, menunjukkan terjadinya penurunan kristalinitas, penurunan keteraturan struktur dan penurunan energi kisi kristal dibandingkan bahan penyusun. Oleh karena itu, kokristal APMS-sakarín yang memiliki intensitas peak yang lebih rendah, diprediksi akan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi APMS. Intensitas yang turun

pada kokristal dibandingkan BAF murninya, disertai dengan peningkatan laju disolusi juga terlihat pada kokristal bahan aktif adenovir dipivoxil dan karbamazepin.

Data hasil mikroskop SEM, menunjukkan adanya perubahan morfologi dan ukuran partikel pada kokristal dibandingkan APMS murni. Kokristal APMS-sakarín yang dilihat dengan perbesaran 2000x memiliki ukuran partikel berukuran  $3,06 \mu\text{m} - 7,50 \mu\text{m}$ , lebih kecil dibandingkan ukuran partikel APMS murni. Kelarutan akan meningkat seiring dengan turunnya ukuran partikel dan meningkatnya luas permukaan. Oleh karena itu, kokristal APMS-sakarín yang mengalami perubahan morfologi dan penurunan ukuran partikel, diprediksi akan meningkatkan kelarutan APMS dan laju disolusi APMS. Ukuran partikel yang turun pada kokristal dibandingkan BAF murninya, disertai dengan peningkatan laju disolusi juga terlihat pada kokristal karbamazepin-sakarín.

Berdasarkan persamaan noyess-whitney, menjelaskan bahwa kelarutan suatu zat ( $C_s$ ) dan luas permukaan ( $S$ ) akan berbanding lurus dengan laju disolusi ( $dC/dt$ ). Oleh karena itu, jika kelarutan suatu zat dan luas permukaan meningkat, maka laju disolusi juga akan meningkat.