

# SKRIPSI

## **PREDIKSI PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL ASAM *p*-METOKSISINAMAT (APMS)-ASAM SUKSINAT DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT TERHADAP KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**



**URSULLA YULANANDA ANUGRAHENI**

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

**Lembar Pengesahan**

**PREDIKSI PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL  
ASAM *p*-METOKSISINAMAT (APMS)-ASAM SUKSINAT  
DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT TERHADAP  
KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**

**SKRIPSI**

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi**

**Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

**2020**

**Oleh :**

**URSULLA YULANANDA ANUGRAHENI**

**NIM : 051611133133**

**Skripsi ini telah disetujui  
tanggal 12 Agustus 2020 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 : Ursulla Yulananda Anugraheni

NIM : 051611133133

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 Pengaruh Pembentukan Kokristal Asam *P*-Metoksisinamat (Apms)-Asam Suksinat dengan Metode Penguapan Pelarut terhadap Kelarutan dan Laju Disolusi**

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 dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 12 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Ursulla Yulananda Anugraheni

NIM. 051611133133

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Ursulla Yulananda Anugraheni

NIM : 051611133133

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

**Prediksi Pengaruh Pembentukan Kokristal Asam *P*-Metoksisinamat (Apms)-Asam Suksinat dengan Metode Penguapan Pelarut terhadap Kelarutan dan Laju Disolusi**

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

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 12 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Ursulla Yulananda Anugraheni

NIM. 051611133133

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis naikkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus atas segala kebaikan, pertolongan, perlindungan, dan keselamatan yang diberikan-Nya sehingga skripsi yang berjudul “PREDIKSI PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL ASAM *p*-METOKSISINAMAT (APMS)-ASAM SUKSINAT DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT TERHADAP KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI” ini dapat diselesaikan dengan baik sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm).

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 terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. apt. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si. selaku pembimbing utama yang telah banyak memberi ilmu, bimbingan, motivasi, nasihat, dan pengalaman yang berharga dan sangat berguna bagi saya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. apt. Abhimata Paramanandana, M.Sc. selaku pembimbing serta pada penelitian ini yang telah memberikan bimbingan dan masukan yang amat berguna demi terselesaikannya skripsi ini.
3. 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 Farmasi.
4. Prof. Dr. apt. Umi Athiyah., M.Si. sebagai Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan program sarjana farmasi.

5. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc. selaku Ketua Departemen Farmasetika atas bimbingan, kesempatan, dan fasilitas yang diberikan untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M.Si. dan apt. Andang Miatmoko, S.Farm., M.Sc., Ph.D. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan hingga terselesaikannya skripsi ini.
7. apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Sc. selaku dosen wali saya yang tak hentinya memberikan motivasi dan semangat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan hati yang senantiasa bahagia dan bersemangat.
8. apt. Diajeng Putri Paramita, S.Farm., M.Si. dan Novianti Nurfauziah S.Si yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan kepada penulis selama melaksanakan penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini.
9. Bapak Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membagikan ilmu dan menjadi inspirasi penulis selama menjalani perkuliahan.
10. Seluruh tenaga nonkependidikan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga terutama tenaga nonkependidikan Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah membantu dengan ikhlas dan penuh kesabaran saat melakukan penelitian untuk skripsi ini.
11. Mama dan Bapak tercinta, Ibu Melaningrum Andarwati dan Bapak Yus Irianto selaku orang tua penulis, adik Dito, dan seluruh keluarga besar penulis, atas doa serta segala motivasi dan semangat untuk penulis.
12. Tim skripsi kokristal APMS, Nofika, Safira, Belinda, Intan, dan Zaesal yang senantiasa membantu dan membagi ilmu kepada

penulis, serta semua teman-teman yang mengerjakan skripsi di departemen Farmasetika.

13. Sahabat terbaik di IPK High End, Setia, Lala, Anggi, Luke, yang selalu mendukung, menemani, dan memberikan motivasi selama perkuliahan.
14. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan dukungan dan membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Tuhan Yesus senantiasa membalas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak lepas dari kekurangan dan kesalahan, oleh karena itu kritik dan saran sangat diharapkan demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat ini dapat bermanfaat untuk kedepannya.

Penulis

## RINGKASAN

### **Pengaruh Pembentukan Kokristal Asam *P*-Metoksisinamat (Apms)-Asam Suksinat Dengan Metode Penguapan Pelarut Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusi**

Ursulla Yulananda Anugraheni

Asam *p*-metoksisinamat (APMS) merupakan suatu senyawa dari rimpang tanaman kencur (*Kaempferia galanga* Linn.) yang memiliki aktivitas klinik sebagai antiinflamasi, hepatoprotektif, antidiabetes, antihiperqlikemi, dan analgesik. APMS memiliki sifat sangat sukar larut air dengan nilai kelarutan sebesar 0,712 mg/mL pada suhu 25°C. Obat dengan kelarutan yang rendah dalam air memiliki bioavailabilitas yang rendah dalam tubuh sehingga diperlukan modifikasi APMS untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi keterbatasan tersebut adalah dengan membentuk kokristal APMS. Kokristal APMS dapat terbentuk dengan masuknya koformer yang memiliki kelarutan yang tinggi dalam air ke dalam kisi kristal APMS. Koformer yang digunakan pada penelitian ini adalah asam suksinat karena mudah larut dalam air, tidak toksik, memiliki gugus dikarboksilat yang merupakan gugus fungsional pembentuk kokristal, termasuk dalam senyawa GRAS (*Generally Regarded As Safe*), dan memiliki selisih  $pK_a \leq 3$  dengan APMS.

Tujuan penelitian ini adalah memprediksi pengaruh pembentukan kokristal APMS-asam suksinat terhadap kelarutan dan laju disolusi yang dibuat dengan metode penguapan pelarut. Pembentukan kokristal melalui metode penguapan pelarut dilakukan dengan melarutkan BAF dan koformer sesuai jumlah stoikiometri dalam suatu pelarut yang dapat melarutkan kedua bahan tersebut, kemudian diuapkan secara perlahan. Metode ini dapat memfasilitasi terbentuknya ikatan hidrogen antara dua molekul, dan menghasilkan lebih banyak kokristal dengan ukuran yang lebih homogen dibandingkan dengan metode yang lain serta dapat dilakukan pada suhu ruang. Kokristal APMS-asam suksinat akan dibuat dengan perbandingan 1:1. Kokristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi menggunakan SEM, X-ray, dan DSC. Data karakterisasi yang diperoleh digunakan untuk memprediksi kelarutan dan laju disolusi APMS dan diperkuat melalui studi literatur. Literatur yang digunakan diperoleh melalui database *science direct* dan *google scholar* dengan *keyword* *cocrystallization*, *sollubility*, *dissolution rate*, *characterization cocrystal* dan *lattice energy of cocrystal*.



Hasil karakterisasi dengan DSC menunjukkan adanya penurunan titik lebur kokristal APMS-asam suksinat pada suhu  $158,46^{\circ}\text{C}$  yang lebih rendah dibandingkan komponen penyusunnya yaitu APMS pada suhu  $173,55^{\circ}\text{C}$ ;  $189,89^{\circ}\text{C}$  dan asam suksinat pada suhu  $187,55^{\circ}\text{C}$ . Berdasarkan data DSXS, intensitas kokristal APMS-asam suksinat lebih 49333,30 cts lebih rendah dibandingkan komponen penyusunnya yaitu APMS 139556,70 cts dan asam suksinat 169523,90 cts. Penurunan titik lebur dan penurunan intensitas puncak difraksi sinar-X mengindikasikan adanya penurunan keteraturan kisi kristal APMS yang disebabkan adanya interaksi antara APMS dan asam suksinat membentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen merupakan ikatan nonkovalen yang lemah dan mudah berinteraksi dengan molekul air. Energi kisi yang rendah dan ikatan hidrogen pada kokristal APMS-asam suksinat dapat memfasilitasi APMS untuk berinteraksi dengan molekul air, dengan demikian kelarutan dan laju disolusi APMS dapat lebih tinggi dari APMS murni. Kemudahan interaksi antara APMS dan asam suksinat telah diprediksi sebelumnya secara komputasi menggunakan *hyperchem* v.8.0.8 yang menunjukkan adanya energi minimal yang rendah ( $-3935,8829$  kkal/mol) pada pembentukan ikatan APMS-asam suksinat. Hasil karakterisasi morfologi kokristal dengan menggunakan SEM, menunjukkan adanya perbedaan morfologi dengan ukuran partikel yang lebih kecil yaitu  $6,98\ \mu\text{m}$  dibandingkan komponen penyusunnya yaitu APMS  $91,0\ \mu\text{m}$  dan asam suksinat  $12,3\ \mu\text{m}$ . Ukuran partikel yang kecil akan meningkatkan luas permukaan. Berdasarkan rumus laju disolusi Noyes-Whitney, diketahui bahwa semakin besar luas permukaan maka laju disolusi dan kelarutan akan meningkat. Ukuran partikel kokristal yang lebih kecil daripada komponen penyusunnya menandakan luas permukaan yang lebih besar dibandingkan komponen penyusunnya sehingga dapat diprediksi bahwa kelarutan dan laju disolusi kokristal APMS-asam suksinat akan meningkat.

Berdasarkan prediksi, studi literatur, dan analisis hasil karakterisasi yang telah dilakukan dapat diprediksi bahwa kokristal APMS-asam suksinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut, dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa APMS.