

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iii
SURAT PERNYATAAN PUBLIKASI	iv
HALAMAN PRASYARAT GELAR DOKTOR	v
LEMBAR PENGESAHAN	vi
PANITIA PENGUJI UJIAN DISERTASI TERTUTUP	vii
PANITIA PENGUJI UJIAN DISERTASI TERBUKA	viii
UCAPAN TERIMA KASIH	ix
RINGKASAN DISERTASI	xii
<i>SUMMARY</i>	xv
<i>ABSTRACT</i>	xviii
DAFTAR ISI.....	xix
DAFTAR TABEL.....	xxiv
DAFTAR GAMBAR.....	xxv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xxx
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	7
1.3 TUJUAN PENELITIAN	7
1.4 MANFAAT PENELITIAN	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 KUERSETIN	9

2.2	TEORI KELARUTAN	11
2.2.1	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kelarutan	12
2.3	TEORI TERMODINAMIKA.....	15
2.4	KOKRISTAL.....	17
2.4.1	Definisi Kokristal	17
2.4.2	Kelarutan Kokristal.....	18
2.4.3	Stabilitas Kokristal	20
2.4.4	Koformer	21
2.4.5	Isonikotinamida	23
2.4.6	Metode Pembuatan Kokristal	23
2.4.6.1	Metode Pelarutan	23
2.4.6.2	Metode Pelelehan.....	24
2.4.6.3	Metode <i>Grinding</i>	25
2.4.6.4	Metode <i>Slurry</i>	25
2.4.7	Diagram Fase Biner	26
2.5	METODE IDENTIFIKASI KARAKTERISASI KOKRISTAL.....	28
2.5.1	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	28
2.5.2	Difraksi Sinar X.....	28
2.5.3	Spektroskopi Inframerah	29
2.5.4	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM).....	30
2.5.5	Uji Disolusi.....	30
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS		
3.1	KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	32
3.2	HIPOTESIS	38
BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	RANCANGAN PENELITIAN	39
4.2	SAMPEL PENELITIAN	41
4.3	VARIABEL PENELITIAN.....	41
4.3.1	Klasifikasi Variabel.....	41
4.3.2	Definisi Operasional	42

4.4 BAHAN PENELITIAN.....	43
4.5 INSTRUMEN PENELITIAN.....	44
4.6 PROSEDUR KERJA.....	44
4.6.1 Pemeriksaan Bahan Baku Penelitian.....	44
4.6.1.1 Kuersetin	44
4.6.1.2 Isonikotinamida.....	45
4.6.2 Penentuan Koformer dengan Pendekatan Komputasi.....	46
4.6.3 Pembentukan Diagram Fase Biner.....	46
4.6.4 Identifikasi Awal Pembentukan Kokristal	47
4.6.5 Pembuatan Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	47
4.6.6 Pengujian Kelarutan Kuersetin pada Berbagai pH Pelarut	48
4.6.6.1 Pembuatan Larutan Dapar.....	48
4.6.6.2 Penentuan Kelarutan Jenuh Kuersetin.....	49
4.6.6.3 Pengujian Kelarutan Kuersetin.....	50
4.6.7 Penentuan Parameter Termodinamika Kelarutan Kuersetin dan Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	50
4.6.7.1 Penentuan Energi Bebas (ΔG).....	50
4.6.7.2 Penentuan Entalpi (ΔH).....	51
4.6.7.3 Penentuan Entropi (ΔS).....	51
4.6.8 Karakterisasi dan Identifikasi Kokristal Kuersetin- Isonikotinamida.....	51
4.6.8.1 Analisis Termal.....	51
4.6.8.2 Kristalinitas.....	52
4.6.8.3 Morfologi Kristal	52
4.6.8.4 Spektroskopi Inframerah.....	53
4.6.9 Kelarutan.....	53
4.6.10 Disolusi	54
4.6.11 Stabilitas Fisik Kokristal Kuersetin	55
4.7 ANALISIS STATISTIK.....	55

BAB 5 DATA DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	56
---------------------------------------------------	----

5.1.1 Kuersetin	56
5.1.2 Isonikotinamida.....	58
5.2 Penentuan Koformer dengan Pendekatan Komputasi	61
5.3 Identifikasi Pembentukan Kokristal	63
5.3.1 Pembentukan Diagram Fase Sistem Biner.....	63
5.3.2 Identifikasi Pembentukan Kristal Baru.....	64
5.4 Pengujian Kelarutan Kuersetin pada Berbagai pH.....	65
5.5 Penentuan Parameter Termodinamika Kelarutan Kuersetin dan Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	67
5.6 Karakterisasi Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	68
5.6.1 Analisis Termal.....	68
5.6.2 Kristalinitas.....	70
5.6.3 Morfologi Kristal	71
5.6.4 Spektroskopi Inframerah.....	73
5.6.5 Kelarutan.....	74
5.6.6 Disolusi	76
5.7 Uji Stabilitas Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	77
5.7.1 Analisis Termal.....	78
5.7.2 Analisis Kristalinitas.....	85
5.7.3 Transisi Vibrasional.....	91

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	98
6.2 Penentuan Koformer dengan Pendekatan Komputasi	99
6.3 Identifikasi Pembentukan Kokristal	101
6.3.1 Diagram Fase Sistem Biner.....	101
6.3.2 Pembentukan Kristal Baru melalui Interaksi Kristal Kuersetin dengan Isonikotinamida.....	102
6.4 Pembentukan Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida.....	103
6.5 Kelarutan Kuersetin pada berbagai pH Pelarut	105
6.6 Termodinamika Kelarutan Kuersetin dan Kokristal Kuersetin	108
6.7 Karakterisasi Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	109
6.7.1 Analisis Termal	109
6.7.2 Kristalinitas	110

6.7.3 Morfologi Permukaan Kristal	111
6.7.4 Spektroskopi Inframerah.....	113
6.8 Kelarutan	114
6.9 Disolusi.....	117
6.10 Stabilitas Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida	119
6.11 Penemuan Baru	122
 BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan.....	123
7.2 Saran	123
DAFTAR PUSTAKA	125
DAFTAR LAMPIRAN.....	134

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Hasil pemeriksaan kualitatif kuersetin	56
Tabel 5.2	Hasil pemeriksaan kualitatif isonikotinamida	59
Tabel 5.3	Prediksi ikatan hidrogen kuersetin dengan koformer	61
Tabel 5.4	Suhu lebur berbagai perbandingan rasio molar campuran kuersetin-isonikotinamida	64
Tabel 5.5	Hasil uji kelarutan kuersetin pada berbagai pH pelarut pada suhu 37°C	65
Tabel 5.6	Hasil analisis statistik kelarutan kuersetin dalam pelarut pH 1,5; 2,0; 3,0; dan 6,5	67
Tabel 5.7	Parameter termodinamika kelarutan kuersetin dan kokristal kuersetin-isonikotinamida	68
Tabel 5.8	Suhu lebur kuersetin, isonikotinamida, dan kokristal kuersetin-isonikotinamida pada tiga rasio stoikiometri.....	69
Tabel 5.9	Perbandingan sudut 2 θ dan intensitas puncak interferensi pada difraktogram kuersetin, isonikotinamida, dan kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan tiga rasio stoikiometri.....	71
Tabel 5.10	Perbandingan bilangan gelombang spektra inframerah kuersetin, isonikotinamida, dan kokristal kuersetin-isonikotinamida pada tiga rasio stoikiometri	74
Tabel 5.11	Hasil analisis statistik kelarutan kuersetin, dan kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio stoikiometri 1:1; 1:3; dan 3:2	75
Tabel 5.12	Jumlah % kuersetin terlarut pada uji disolusi selama 60 menit.....	76
Tabel 5.13	Hasil analisis statistik disolusi kuersetin, dan kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio stoikiometri 1:1; 1:3; dan 3:2	77
Tabel 5.14	Suhu lebur kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1 setelah uji stabilitas.....	81
Tabel 5.15	Suhu lebur kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3 setelah uji stabilitas.....	84
Tabel 6.1	Ionisasi kuersetin pada berbagai kondisi pH	106

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur senyawa kuersetin.....	9
Gambar 2.2	Proses degradasi kuersetin melalui reaksi oksidasi	10
Gambar 2.3	Gambaran struktur kokristal, kristal garam, dan hidrat atau solvat.....	18
Gambar 2.4	Macam-macam interaksi antar gugus fungsi yang menghasilkan suatu supramolekular <i>synthons</i>	22
Gambar 2.5	Struktur molekul isonikotinamida	23
Gambar 2.6	Diagram fase biner pembentukan kokristal, (a) sistem kongruen, dan (b) sistem inkongruen	26
Gambar 2.7	Diagram fase biner yang tidak membentuk kokristal	27
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konseptual.....	37
Gambar 4.1	Bagan Rancangan Penelitian	39
Gambar 5.1	Spektra inframerah kuersetin dalam penelitian pada bilangan gelombang $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$	57
Gambar 5.2	Spektra inframerah kuersetin berdasarkan pustaka pada bilangan gelombang $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$	57
Gambar 5.3	Termogram DSC kuersetin yang digunakan dalam penelitian ...	58
Gambar 5.4	Termogram DSC kuersetin berdasarkan pustaka.....	58
Gambar 5.5	Spektra inframerah isonikotinamida dalam penelitian pada bilangan gelombang $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$	59
Gambar 5.6	Spektra inframerah isonikotinamida berdasarkan pustaka pada bilangan gelombang $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$	59
Gambar 5.7	Termogram DSC isonikotinamida yang digunakan dalam penelitian.....	60
Gambar 5.8	Termogram DSC isonikotinamida berdasarkan pustaka	60
Gambar 5.9	Diagram fase sistem biner kuersetin-isonikotinamida.....	63

Gambar 5.10	Mikrofoto habit kristal (a) kuersetin, (b) isonikotinamida, (c) interaksi kristal kuersetin dan isonikotinamida yang diamati dengan mikroskop polarisasi	65
Gambar 5.11	Larutan kuersetin pada berbagai pH pelarut dapar fosfat	66
Gambar 5.12	Kelarutan kuersetin dalam pelarut dapar fosfat pada suhu 37°C (n = 3) dengan nilai pH yang tidak menimbulkan terjadinya reaksi oksidasi	66
Gambar 5.13	Termogram DSC (a) kuersetin, (b) isonikotinamida, (c) kokristal kuersetin-isonikotinamida (1:1), (d) kokristal kuersetin-isonikotinamida (1:3), (e) kokristal kuersetin-isonikotinamida (3:2)	69
Gambar 5.14	Difraktogram hasil analisis kristalinitas (a) kuersetin, (b) isonikotinamida, (c) kokristal kuersetin-isonikotinamida (1:1), (d) kokristal kuersetin-isonikotinamida (1:3), (e) kokristal kuersetin-isonikotinamida (3:2)	70
Gambar 5.15	Mikrofoto morfologi permukaan kristal (SEM) (a) kuersetin, (b) isonikotinamida, (c) kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1, (d) kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3, (e) kokristal kuersetin-isonikotinamida 3:2	72
Gambar 5.16	Spektra inframerah (a) kuersetin, (b) isonikotinamida, (c) kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1, (d) kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3, (e) kokristal kuersetin-isonikotinamida 3:2	73
Gambar 5.17	Hasil uji kelarutan kuersetin dan kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1; 1:3; dan 3:2 dalam pelarut dapar sitrat pH 5,0 pada suhu 37°C	75
Gambar 5.18	Profil disolusi kuersetin dan kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio stoikiometri 1:1; 1:3; dan 3:2 dalam media dapar sitrat pH 5,0 pada suhu 37°C	77
Gambar 5.19	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 pada kondisi suhu 25°C dan kelembaban 60%	78
Gambar 5.20	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 pada kondisi suhu 25°C dan kelembaban 75%	79
Gambar 5.21	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 pada kondisi suhu 40°C dan kelembaban 60%	79
Gambar 5.22	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 pada kondisi suhu 40°C dan kelembaban 75%	80

Gambar 5.23	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 pada kondisi suhu 25°C dan kelembaban 60%	82
Gambar 5.24	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 pada kondisi suhu 25°C dan kelembaban 75%	82
Gambar 5.25	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 pada kondisi suhu 40°C dan kelembaban 60%	83
Gambar 5.26	Termogram DSC kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 pada kondisi suhu 40°C dan kelembaban 75%	83
Gambar 5.27	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 25°C dan RH 60%	85
Gambar 5.28	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 25°C dan RH 75%	86
Gambar 5.29	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 40°C dan RH 60%	86
Gambar 5.30	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 40°C dan RH 75%	87
Gambar 5.31	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:1 setelah penyimpanan pada suhu 25 dan 40°C dan kelembaban 60 dan 75% selama 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	87
Gambar 5.32	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 25°C dan RH 60%	88
Gambar 5.33	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 25°C dan RH 75%	89
Gambar 5.34	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 40°C dan RH 60%	89
Gambar 5.35	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 setelah penyimpanan selama 0, 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i> pada suhu 40°C dan RH 75%	90

Gambar 5.36	Difraktogram kokristal kuersetin-isonikotinamida dengan rasio 1:3 setelah penyimpanan pada suhu 25 dan 40°C dan kelembaban 60 dan 75% selama 4, 24, 72, dan 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	90
Gambar 5.37	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1 pada suhu 25°C dan kelembaban 60%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	92
Gambar 5.38	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1 pada suhu 25°C dan kelembaban 75%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	92
Gambar 5.39	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1 pada suhu 40°C dan kelembaban 60%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	93
Gambar 5.40	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:1 pada suhu 40°C dan kelembaban 75%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	93
Gambar 5.41	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3 pada suhu 25°C dan kelembaban 60%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	94
Gambar 5.42	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3 pada suhu 25°C dan kelembaban 75%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	95
Gambar 5.43	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3 pada suhu 40°C dan kelembaban 60%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	95
Gambar 5.44	Spektra inframerah kokristal kuersetin-isonikotinamida 1:3 pada suhu 40°C dan kelembaban 75%, A = sebelum uji stabilitas dan setelah penyimpanan selama B = 4 jam, C = 24 jam, D = 72 jam, dan E = 168 jam dalam <i>climatic chamber</i>	96
Gambar 6.1	Prediksi supramolekul <i>heterosynthon</i> kuersetin-isonikotinamida.....	101
Gambar 6.2	Prediksi supramoleku heterosynton yang terbentuk pada kokristal kuersetin-isonikotinamida.....	116

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Perhitungan Jumlah Kuersetin dan Isonikotinamida	134
Lampiran 2	Perhitungan Rendeman dan % Recovery	134
Lampiran 3	Hasil Kokristal Kuersetin-Isonikotinamida.....	136
Lampiran 4	Sertifikat Analisis Bahan Penelitian	137
Lampiran 5	Hasil Pengujian Analisis Termal (DSC).....	139
Lampiran 6	Hasil Pengujian Analisis Kristalinitas (PXRD)	144
Lampiran 7	Hasil Pengujian FTIR	147
Lampiran 8	Perhitungan Kelarutan	150
Lampiran 9	Perhitungan Disolusi (% Kuersetin Terlarut)	154
Lampiran 10	Perhitungan Parameter Termodinamika	155
Lampiran 11	Analisis Statistik	157