



**LAPORAN HASIL PENELITIAN RISET DASR PENGEMBANGAN DOSEN
DANA DIPA FAKULTAS FARMASI
TAHUN 2021**

SUB TEMA PENELITIAN: 1.2 Obat
SUBTOPIK PENELITIAN: 1.2.2 Teknologi

JUDUL PENELITIAN

Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Asam Kafeat-Trometamin
dengan Metode *Solvent Drop Grinding*

OLEH:

Adhitya Jessica, M.Si., Apt (NIDN: 0004039005)

Lili Fitriani, M. PharmSc., Apt (NIDN: 0017078501)

Amrizal (No. BP: 1711012049)

PEMBIMBING:

Prof. Dr. Erizal Zaini, M.Si., Apt (NIDN: 0010047304)

Penelitian ini Dibiayai oleh
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS ANDALAS
Sesuai dengan SK Dekan Fakultas Farmasi Universitas
Andalas Nomor : 13/XIII/D/DPPD/FFARMASI-2021
Tahun Anggaran 2021

HALAMAN PENGESAHAN
PROPOSAL PENELITIAN DIPA FAKULTAS FARMASI

Judul Penelitian : Pembentukan dan Karakterisasi
Multikomponen Kristal Asam Kafeat-
Trometamin dengan Metode *Solvent Drop
Grinding*

Skim : Peneliti dengan jabatan paling tinggi Lektor

Sub Tema Penelitian : 1.2 Obat

Sub Topik Penelitian : 1.2.2 Teknologi

Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Adhitya Jessica, M.Si., Apt

b. NIDN : 0004039005

c. ID Sinta : 6737179

d. ID Google Scholar : d83JxFEAAA AJ

e. Jabatan Fungsional : -

f. Prodi, Fakultas : Farmasi

g. Nomor HP : 082317670462

h. Alamat e-mail : adhityajessica@phar.unand.ac.id

Anggota Peneliti

a. Nama Lengkap : Lili Fitriani, M. PharmSc., Apt

b. NIDN : 0017078501

c. Prodi, Fakultas : Farmasi

Anggota Mahasiswa

a. Nama Lengkap : Amrizal

b. No. BP : 1711012049

c. Prodi, Fakultas : Farmasi

Pembimbing

a. Nama Lengkap : Prof. Dr. Erizal Zaini, M.Si., Apt

b. NIDN : 0010047304

c. Jabatan Fungsional : Guru Besar

d. Prodi, Fakultas : Farmasi

Biaya Penelitian Keseluruhan : Rp 15.000.000,00

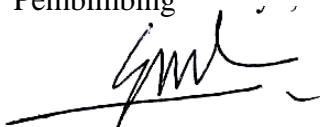
Biaya Penelitian

Dana internal fakultas : Rp 15.000.000,00

Dana institusi lain : Rp 0

Biaya Luaran Tambahan : Rp 0

Menyetujui,
Pembimbing



Prof. Dr. Erizal Zaini, M.Si., Apt
NIP. 197304101998021001

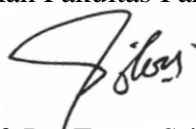
Padang, 26 Maret 2021

Ketua Peneliti



Adhitya Jessica, M.Si., Apt
NIP. 199003042019032014

Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi UNAND



Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt
NIP. 197404132006042001

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Penelitian : Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Asam Kafeat-Trometamin dengan Metode *Solvent Drop Grinding*
2. Tim Peneliti :

No	Nama	Bidang Keahlian	Jabatan	Institusi Asal	Alokasi waktu (jam/minggu)
1	Adhitya Jessica, M.Si., Apt	Teknologi Farmasi	Ketua	Universitas Andalas	10
2	Lili Fitriani, M.PharmSc., Apt	Teknologi Farmasi	Anggota	Universitas Andalas	10
5	Amrizal	-	Anggota	Universitas Andalas	10

3. Objek Penelitian : Pembuatan multikomponen kristal asam kefeat dengan trometamin, karakterisasi sifat fisikokimia, uji kelarutan dan disolusinya.
4. Masa Pelaksanaan :
Mulai : Mei 2021
Berakhir : April 2022
5. Usulan Biaya ke Universitas Andalas : Rp 15.000.000,00
6. Lokasi Penelitian : Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas
7. Instansi lain yang terlibat : -
8. Temuan yang ditargetkan:
Data sifat fisikokimia multikomponen kristal asam kefeat dengan kelarutan dan disolusi yang meningkat.
9. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu:
Sediaan obat yang memenuhi kriteria efikasi, keamanan dan kualitas salah satunya didapatkan dengan studi yang optimal terhadap material penyusun sediaan tersebut, terutama zat aktifnya. Sifat zat aktif yang paling sering menjadi tantangan dalam merancang formula sediaan adalah kelarutan zat aktif tersebut. Zat aktif yang sukar larut dalam air dikhawatirkan juga akan sukar larut dalam cairan biologis sehingga laju disolusi menjadi tahapan penentu dalam absorpsi obat. Upaya yang telah dikembangkan untuk memperbaiki kelarutan maupun disolusi suatu bahan aktif farmasi salah satunya adalah dengan modifikasi pada struktur kristal partikel

zat aktif. Multikomponen kristal salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan obat melalui teknik rekayasa kristal.

Asam kefeat merupakan polifenol salah satu hidroksinamat dan metabolit fenilpropanoid yang memiliki kelarutan rendah di dalam air. Modifikasi struktur kristal asam kefeat dengan trometamin diharapkan dapat memperbaiki kelarutan dan disolusi dibandingkan dengan kristal asam kefeat sendiri sehingga selanjutnya bisa menjadi pilihan bahan aktif farmasi yang siap untuk diformulasikan menjadi berbagai bentuk sediaan.

10. Jurnal ilmiah yang menjadi sasaran:

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipublikasikan pada jurnal nasional terakreditasi.

11. Rencana luaran HKI, buku, purwarupa atau luaran lain yang ditargetkan, tahun rencana perolehan atau penyelesaiannya:

Rencana luaran lain sesuai luaran wajib skim Riset Dosen Pemula.

DAFTAR ISI

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
RINGKASAN.....	v
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Urgensi Penelitian.....	3
1.5 Kaitan Penelitian dengan Capaian RIP dan <i>Roadmap</i> Penelitian Unand.....	3
1.6 Target Luaran.....	4
BAB 2. RENCANA INDUK DAN PETA JALAN PENELITIAN UNIVERSITAS ANDALAS.....	5
2.1 <i>Roadmap</i> Penelitian.....	5
BAB 3. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
3.1 Asam Kafeat.....	5
3.2 Trometamin.....	6
3.2 Multikomponen kristal.....	7
3.3 Metode Pembuatan Multikomponen Kristal.....	8
3.4 Karakterisasi Multikomponen Kristal.....	9
3.5 Kelarutan.....	12
3.6 Disolusi.....	13
3.7 Spektrofotometri UV-Visible.....	16
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	17
4.1 Tahapan Penelitian.....	17
4.2 Lokasi Penelitian.....	18
BAB 5. BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN.....	19
5.1 Anggaran Biaya.....	19
5.2 Jadwal Penelitian.....	22
DAFTAR PUSTAKA.....	42
LAMPIRAN.....	28
Lampiran 1. Justifikasi Anggaran Penelitian.....	28

Lampiran 2. Dukungan Sarana Prasarana Penunjang Penelitian	30
Lampiran 3. Susunan Organisasi Tim Peneliti dan Tim Pendukung	31
Lampiran 4. Biodata Ketua dan Anggota Tim Pengusul	32
Lampiran 5. Surat pernyataan peneliti	45

RINGKASAN

Asam kafeat merupakan polifenol salah satu hidroksinamat dan metabolit fenilpropanoid yang paling banyak ditemukan di biji kopi dan kentang (Ji et al., 2016; Magnani et al., 2014; S. Pradhananga, C. Won-Sik Shim, 2015). Asam kafeat mempunyai beberapa efek farmakologi diantaranya sebagai antimutagenesis, antikanker, antibakteri, antivirus, cardiovascular protection, antileukemia, imunomodulator, dan antioksidan (De Vita et al., 2014; Dudek et al., 2016; Lee et al., 2016; Pang et al., 2016). Selain itu, asam kafeat sering digunakan dalam kosmetik pemutih, karena antioksidannya dan menghambat melanin (Ji et al., 2016). Sebagai antioksidan asam kafeat bekerja dengan menghambat serta mereduksi radikal bebas dan senyawa pengoksidasi (Spagnol et al., 2019). Hal ini menjadikan asam kafeat sangat potensial dikembangkan menjadi berbagai bentuk sediaan.

Asam kafeat memiliki kelarutan sukar larut dalam air, dan sangat larut dalam alkohol (National Center for Biotechnology Information, 2021). Keterbatasan kelarutan ini menjadi salah satu masalah dalam formulasikan zat aktif menjadi sediaan obat. Beberapa penelitian yang telah dilaporkan untuk mengatasi kelarutan asam kafeat adalah dengan pembuatan solid lipid nanopartikel (Fathi et al., 2013), enkapsulasi (Pinho et al., 2015), nanopartikel gel (Sguizzato et al., 2020), sistem etosomal (Abdulbaqi et al., 2016), dan fitofosfolipid kompleks (Mangrulkar et al., 2021).

Salah satu metode untuk meningkatkan ketersediaan hayati dan kelarutan obat yang sedang dikembangkan saat ini adalah multikomponen kristal. Multikomponen kristal adalah salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan obat melalui teknik rekayasa kristal (Bolla et al., 2013). Multikomponen kristal merupakan suatu sistem yang terdiri dari dua atau lebih molekul yang dikombinasikan menjadi satu fase kristal (Lombard et al., 2018) yang dapat berupa kokristal, garam, ataupun solvat (Almarsson & Zaworotko, 2004; Gryl & Stadnicka, 2019; Lombard et al., 2018).

Pada penelitian ini, dilakukan pembentukan multikomponen kristal asam kafeat dengan trometamin. Trometamin merupakan senyawa basa lemah amin yang mudah larut dalam air (Mcardle & Meehan, 1998). Trometamin telah digunakan dalam beberapa metode untuk meningkatkan kelarutan, diantaranya pembentukan sistem biner dengan sulfametazol (Zaini et al., 2010) serta pembentukan multikomponen kristal dengan gliklazid (Bruni et al., 2017), asam mefenamat (Yuliandra et al., 2019) dan glibenklamid (Budiman et al., 2016). Pembentukan multikomponen kristal asam kafeat dengan trometamin bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam kafeat sehingga lebih cepat diabsorpsi dan mencapai efek terapeutik.

Multikomponen kristal asam kafeat dibuat dengan metode *solvent drop grinding*. Multikomponen kristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan analisis pola difraksi sinar-X, analisis termal dengan metode *differential scanning calorimetry (DSC)*, analisis dengan spektroskopi FT-IR, analisis *Scanning electron microscope* untuk analisis morfologi kristal. Selanjutnya multikomponen kristal terpilih akan diuji kelarutan dan profil disolusinya.

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam kafeat (*3,4-dihydroxycinnamic acid*) merupakan polifenol salah satu hidroksinamat dan metabolit fenilpropanoid yang ditemukan di banyak tumbuhan seperti *Polygonum aviculare*, *mint*, *eucommia*, *blueberry*, biji kopi dan apel. Kandungan asam kafeat paling banyak ditemukan di biji kopi dan kentang (Ji et al., 2016; Magnani et al., 2014; S. Pradhananga, C. Won-Sik Shim, 2015). Asam kafeat mempunyai beberapa efek farmakologi diantaranya sebagai antimutagenesis, antikanker, antibakteri, antivirus, *cardiovascular protection*, antileukemia, imunomodulator, dan antioksidan (De Vita et al., 2014; Dudek et al., 2016; Lee et al., 2016; Pang et al., 2016). Selain itu, asam kafeat sering digunakan dalam kosmetik pemutih, karena antioksidannya dan menghambat melanin (Ji et al., 2016). Sebagai antioksidan asam kafeat bekerja dengan menghambat serta mereduksi radikal bebas dan senyawa pengoksidasi (Spagnol et al., 2019).

Asam kafeat memiliki kelarutan dalam air kurang dari 1 mg/ml, sukar larut dalam air, dan larut dalam alkohol, titik leleh 225°C, dan pKa 4.62 (National Center for Biotechnology Information, 2021). Kelarutan penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat dengan kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah. Seringkali disolusi menjadi tahapan penentu (*rate limiting step*) dalam absorpsi obat (Zaini, Erizal, Ausal Halim, Sundani N. Soewandhi, 2011).

Beberapa penelitian yang telah dilaporkan untuk mengatasi kelarutan asam kafeat adalah dengan pembuatan solid lipid nanopartikel (Fathi et al., 2013), enkapsulasi (Pinho et al., 2015), nanopartikel gel (Sguizzato et al., 2020), sistem etosomal (Abdulbaqi et al., 2016), dan fitofosfolipid kompleks (Mangrulkar et al., 2021). Salah satu metode yang berpotensi meningkatkan kelarutan asam kafeat adalah pembentukan multikomponen kristal. Oleh karena itu, peneliti tertarik meningkatkan kelarutan asam kafeat melalui metode pembentukan multikomponen kristal.

Multikomponen kristal adalah salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan obat melalui teknik rekayasa kristal (Bolla et al., 2013). Multikomponen

kristal merupakan suatu sistem yang terdiri dari dua atau lebih molekul yang dikombinasikan menjadi satu fase kristal (Lombard et al., 2018) yang dapat berupa kokristal, garam, ataupun solvat (Almarsson & Zaworotko, 2004; Gryl & Stadnicka, 2019; Lombard et al., 2018). Penelitian pembuatan multikomponen kristal yang telah dilaporkan adalah pembentukan multikomponen kristal piperin, celecoxib, tenoksikam, dan kurkumin (Kokristal & Kelarutan, 2020).

Pada penelitian ini, dilakukan pembentukan multikomponen kristal asam kafeat dengan trometamin. Trometamin merupakan senyawa basa lemah amin yang mudah larut dalam air (Mcardle & Meehan, 1998) dengan pKa 8,07 (Yuliandra et al., 2019). Trometamin telah digunakan dalam beberapa metode untuk meningkatkan kelarutan, diantaranya pembentukan sistem biner dengan sulfametazol (Zaini et al., 2010) serta pembentukan multikomponen kristal dengan gliklazid (Bruni et al., 2017), asam mefenamat (Yuliandra et al., 2019) dan glibenklamid (Budiman et al., 2016). Pembentukan multikomponen kristal asam kafeat dengan trometamin bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam kafeat sehingga lebih cepat diabsorpsi dan mencapai efek terapeutik.

Peningkatan kelarutan asam kafeat dapat menggunakan trometamin sebagai koformer untuk membentuk multikomponen kristal, sebab secara fisika, asam kafeat telah dalam bentuk kristal dan secara kimia asam kafeat memiliki gugus karboksilat dan trometamin memiliki gugus amina sehingga dapat diprediksikan terbentuknya ikatan hidrogen antara asam kafeat dengan trometamin. Metode yang digunakan yaitu metode *solvent drop grinding* yang merupakan modifikasi dari metode *neat grinding* dengan cara menambahkan sedikit pelarut pada saat proses penggerusan (Karagianni & Malamatari, 2018). Pelarut pada metode ini berguna sebagai katalisator untuk mempercepat laju kristalisasi sehingga dapat mempercepat waktu pembentukan kristal (Friščič & Jones, 2009; Karagianni & Malamatari, 2018).

Multikomponen kristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan analisis pola difraksi sinar-X, analisis termal dengan metode *differential scanning calorimetry (DSC)*, analisis dengan spektroskopi FT-IR, analisis *Scanning electron microscope* untuk analisis morfologi kristal, uji kelarutan, serta pengujian disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah multikomponen kristal asam kefeat dengan trometamin dapat terbentuk?
- 2) Apakah multikomponen kristal ini dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari asam kefeat?

1.3 Tujuan Khusus

- 1) Untuk mengamati apakah terbentuk multikomponen kristal antara asam kefeat dengan trometamin.
- 2) Untuk mengamati pengaruh multikomponen kristal asam kefeat terhadap kelarutan dan laju disolusi.

1.4 Urgensi Penelitian

Beberapa efek farmakologi yang dimiliki oleh asam kefeat adalah antimutagenesis, antikanker, antibakteri, antivirus, *cardiovascular protection*, antileukemia, imunomodulator, dan antioksidan. Rendahnya kelarutan asam kefeat dalam air menjadi salah satu kesulitan dalam tahap formulasi zat aktif tersebut menjadi berbagai bentuk sediaan sehingga penggunaannya dalam proses pengobatan juga terbatas. Modifikasi struktur kristal asam kefeat melalui pembentukan multikomponen kristal dengan trometamin adalah salah satu upaya untuk menjawab tantangan tersebut. Trometamin yang mudah larut dalam air diharapkan mampu berperan sebagai koformer dalam pembentukan multikomponen kristal asam kefeat dan meningkatkan kelarutan dan disolusi zat tersebut.

1.5 Kaitan Penelitian dengan Capaian RIP dan *Roadmap* Penelitian Unand

Ketahanan pangan, obat dan kesehatan merupakan salah satu tema dalam Rencana Induk Penelitian (RIP) UNAND 2017-2020. Penelitian ini mengangkat sub tema obat dengan sub topik teknologi. Teknologi pembentukan dan karakterisasi serta uji kelarutan dan uji disolusi terhadap multikomponen kristal asam kefeat berkontribusi dalam pemanfaatan asam kefeat tersebut dalam pengobatan. Peningkatan kelarutan asam kefeat memudahkan proses formulasi dan produksi obat tersebut menjadi berbagai bentuk sediaan sehingga dapat meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat tersebut.

1.6 Target Luaran

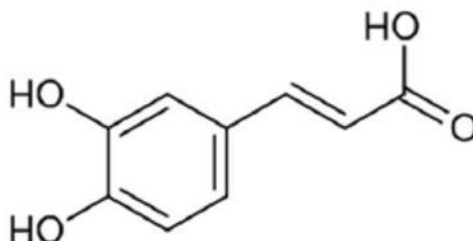
Tabel 1. Target luaran penelitian

No	Jenis Luaran		Sifat		Indikator Pencapaian
			Wajib	Tambahan	
1.	Artikel ilmiah dimuat di jurnal ²⁾	Internasional bereputasi	-	-	-
		Nasional terakreditasi	submitted	published	√
2.	Artikel ilmiah dimuat di prosiding ³⁾	Internasional terindeks	-	-	-
		Nasional	-	-	-
3.	<i>Invited speaker</i> dalam pertemuan ilmiah ⁴⁾	Internasional	-	-	-
		Nasional	-	-	-
4.	<i>Visiting Lecturer</i> ⁵⁾	Internasional	-	-	-
5.	Hak Atas Kekayaan Intelektual (HKI) ⁶⁾	Paten	-	-	-
		Paten sederhana	draft	-	√
		Hak Cipta	-	-	-
		Merek dagang	-	-	-
		Rahasia dagang	-	-	-
		Desain Produk Industri	-	-	-
		Indikasi Geografis	-	-	-
		Perlindungan Varietas Tanaman	-	-	-
		Perlindungan Topografi Sirkuit Terpadu	-	-	-
6.	Teknologi Tepat Guna ⁷⁾	-	-	-	
7.	Model/Purwarupa/Desain/Karya seni/ Rekayasa Sosial ⁸⁾	draft	-	-	
8.	Buku Ajar (ISBN) ⁹⁾	draft	-	-	
9.	Tingkat Kesiapan Teknologi (TKT) ¹⁰⁾	-	-	2	

Jurnal nasional terakreditasi yang dimaksud adalah Jurnal Farmasi Udayana

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

3.1 Asam Kafeat



Gambar 1. Struktur Asam Kafeat

Asam kafeat (3,4-dihydroxycinnamic acid) merupakan polifenol salah satu hidroksinamat dan metabolit fenilpropanoid yang ditemukan di banyak tumbuhan seperti *Polygonum aviculare*, mint, eucommia, blueberry, biji kopi dan apel. Kandungan asam kafeat paling banyak ditemukan di biji kopi dan kentang (Ji et al., 2016; Magnani et al., 2014; S. Pradhananga, C. Won-Sik Shim, 2015). Asam kafeat mempunyai beberapa efek farmakologi diantaranya sebagai antimutagenesis, antikanker, antibakteri, antivirus, cardiovascular protection, antileukemia, imunomodulator, dan antioksidan (De Vita et al., 2014; Dudek et al., 2016; Lee et al., 2016; Pang et al., 2016). Selain itu, asam kafeat sering digunakan dalam kosmetik pemutih, karena antioksidannya dan menghambat melanin (Ji et al., 2016). Sebagai antioksidan asam kafeat bekerja dengan menghambat serta mereduksi radikal bebas dan senyawa pengoksidasi (Spagnol et al., 2019).

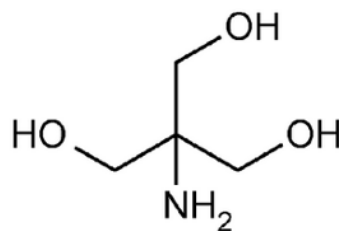
Asam kafeat merupakan senyawa dengan rumus molekul $C_9H_8O_4$ yang berbentuk bubuk kristal berwarna kuning, memiliki berat molekul 180.16 g/mol (Ji et al., 2016), titik leleh $225^{\circ}C$, dan pKa 4.62 pada suhu $25^{\circ}C$. asam kafeat memiliki kelarutan kurang dari 1 mg/mL, sukar larut dalam air, dan sangat larut dalam alkohol (National Center for Biotechnology Information, 2021).

Beberapa penelitian yang telah dilaporkan untuk mengatasi kelarutan asam kafeat adalah dengan pembuatan solid lipid nanopartikel (Fathi et al., 2013), enkapsulasi (Pinho et al., 2015), nanopartikelat gel (Sguizzato et al., 2020), sistem

etosomal (Abdulbaqi et al., 2016), dan fitofosfolipid kompleks (Mangrulkar et al., 2021).

Asam kafeat adalah asam fenolat yang sangat melimpah, ditemukan dalam bentuk bebas dan teresterifikasi, mewakili sekitar 75 hingga 100% dari total kandungan asam hidroksinamatik dalam buah-buahan (Manach et al., 2004). Namun, asam kafeat ditemukan dalam makanan dalam bentuk esterifikasi, sehingga sulit diserap oleh tubuh (“Chocolate: Modern Science Investigates an Ancient Medicine,” 2000; Kołodziejczyk-Czepas et al., 2015; Manach et al., 2004). Untuk diserap, senyawa tersebut perlu dihidrolisis oleh mikroflora kolon di usus, karena jaringan manusia (mukosa usus, hati, lambung) dan cairan biologis (plasma, cairan lambung, cairan duodenum) tidak memiliki enzim yang disebut esterase, mampu menghidrolisis asam klorogenat untuk melepaskan asam kafeat (“Chocolate: Modern Science Investigates an Ancient Medicine,” 2000; Kołodziejczyk-Czepas et al., 2015; Manach et al., 2004).

3.2 Trometamin



Gambar 2. Struktur Trometamin

Trometamin (2-amino-2-(hydroxymethyl) propane-1,3-diol) senyawa dengan rumus molekul $C_4H_{11}NO_2$ dengan nama lain Tris (hydroxymethyl) aminomethane, Trisamine, Trizma, Trometamol. yang memiliki berat molekul 121,14 g/mol dan titik leleh $171^{\circ}C-172^{\circ}C$ (Baltimore, 2007). Senyawa ini berupa serbuk kristal putih atau hampir putih, mudah larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol dan sangat sedikit larut dalam asam asetat (*British Pharmacopoeia 2009*, 2008). Trometamin merupakan senyawa basa lemah amin yang memiliki nilai pKa 8,07 (Yuliandra et al., 2019). Trometamin memiliki kelarutan dalam air $5,50 \times 10^5$ mg/L pada suhu $25^{\circ}C$ (*National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. CID=6503*,

Https://Pubchem.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Compound/2-Amino-2-Hydroxymethyl-Propane-1_3-Diol (Diakses Pada Tanggal 2 Januari 2020), n.d.).

Trometamin pada umumnya digunakan sebagai agen penyangga, alkalisator dan agen pengemulsi dalam sediaan farmasi dan kosmetik (Mcardle & Meehan, 1998). Selain dalam bentuk senyawa tunggal, terdapat lima bentuk garam dari trometamin yang dilaporkan FDA. Terdapat dua garam trometamin yang diadministrasikan secara oral (fosfomisin-trometamin dan ketorolak-trometamin) dan tiga lainnya (karbopros-trometamin, dinopros-trometamin, dan ketorolak-trometamin) diadministrasikan secara intravena (Saal & Becker, 2013).

3.2 Multikomponen kristal

Multikomponen kristal merupakan suatu sistem yang terdiri dari dua atau lebih komponen kristal yang dapat berupa kokristal, garam, dan solvat (Almarsson & Zaworotko, 2004; Gryl & Stadnicka, 2019; Lombard et al., 2018). Adapun hal yang dapat digunakan untuk membedakan sistem tersebut salah satunya dari pemerian salah satu komponen, jika salah satu komponen berupa cairan maka akan membentuk solvat dan jika kedua komponen merupakan padatan maka akan membentuk kokristal atau garam (Almarsson & Zaworotko, 2004).

a. Solvat/Hidrat

Solvat merupakan suatu molekul kompleks dimana satu atau lebih molekul pelarut bergabung dalam satu kisi kristal (Dawn & Clarke, 2012). Solvat terbentuk dengan adanya pelarut organik ataupun campuran pelarut yang digunakan sebagai pelarut untuk mengkristalkan senyawa (Setyawan & Zaini, 2018). Ketika pelarut yang digunakan adalah air, bentuk tersebut disebut hidrat (Karagianni & Malamatar, 2018; Khankari & Grant, 1995). Perubahan aktifitas termodinamik dari padatan melalui hidrat dapat mempengaruhi sifat dari obat, seperti kelarutan dan stabilitas yang mana hal tersebut dapat mempengaruhi bioavailabilitas serta kinerja obat (Khankari & Grant, 1995).

b. Garam

Garam merupakan salah satu bagian dari multikomponen kristal yang mana terdiri dari dua atau lebih molekul yang dikombinasikan menjadi satu bentuk kristal yang melibatkan adanya proses transfer proton (Lombard et al., 2018) dengan ikatan elektrostastik antara dua komponen yang memiliki dua muatan berbeda (Hoffman & Lindeman, 2012). Berdasarkan “*rule of thumb*”, suatu komponen disebut garam jika ΔpK_a antara komponen senyawa aktif dan koformer sama dengan atau lebih dari 3. Pembentukan garam dari suatu bahan aktif farmasi dimaksudkan untuk meningkatkan laju disolusi, supersaturasi, absorpsi dan bioavailabilitas dari bahan aktif tanpa mempengaruhi efek farmakologi dari bahan aktif (Karagianni & Malamatari, 2018).

c. Kokristal

Kokristal merupakan bentuk padatan yang berupa kristal satu fase yang mengandung dua atau lebih molekul yang berbeda dan atau senyawa terion dengan rasio stoikiometri tertentu (Aitipamula et al., 2012; Cerreia Vioglio et al., 2017) yang terdiri dari zat aktif dan suatu koformer (Tilborg et al., 2014). Kokristal ditentukan berdasarkan nilai pKa (Tilborg et al., 2014) dimana kokristal akan terbentuk jika nilai $\Delta pK_a < 2$ (Karagianni & Malamatari, 2018). Pembentukan kokristal dapat digunakan untuk memodifikasi bioavailabilitas dari suatu bahan aktif obat dengan mengubah kecepatan disolusi, stabilitas termal dan sifat higroskopis suatu bahan (Cerreia Vioglio et al., 2017; Lu & Rohani, 2009).

3.3 Metode Pembuatan Multikomponen Kristal

a. *Grinding*

Metode *grinding/neat grinding* merupakan metode kristalisasi tanpa menggunakan pelarut yang mana zat aktif dan koformer dibuat dengan perbandingan tertentu dan kemudian digerus menggunakan lumpang dan alu atau dengan *ball mill* (Friščič & Jones, 2009; Karagianni & Malamatari, 2018). Metode ini termasuk metode kristalisasi secara mekanokimia (Friščič & Jones, 2009).

b. *Solvent Drop Grinding*

Metode ini merupakan modifikasi dari metode *neat grinding* dengan cara menambahkan sedikit pelarut pada saat proses penggerusan (Karagianni &

Malamatari, 2018). Pelarut pada metode ini berguna sebagai katalisator untuk mempercepat laju kristalisasi sehingga dapat mempercepat waktu pembentukan kristal (Friščič & Jones, 2009; Karagianni & Malamatari, 2018).

c. Sonikasi

Pada metode ini zat aktif dan koformer ditambahkan dalam suatu pelarut dengan perbandingan tertentu yang membentuk larutan yang kemudian disonikasi dengan menggunakan gelombang ultrasonik. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa parameter, yaitu pelarut, waktu serta tingkat kejenuhan zat aktif dan koformer (Karagianni & Malamatari, 2018).

d. *Slurry*

Metode *slurry* merupakan metode dimana zat aktif dilarutkan kedalam suatu pelarut kemudian ditambah koformer sehingga membentuk suspensi yang selanjutnya diaduk, disaring, dan dikeringkan (Karagianni & Malamatari, 2018).

e. *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* merupakan metode kristalisasi dimana zat aktif dan koformer dilarutkan dalam suatu pelarut dengan perbandingan tertentu yang kemudian diuapkan (Karagianni & Malamatari, 2018).

f. *Antisolvent Addition*

Pada metode ini pelarut yang digunakan adalah pelarut yang kurang melarutkan zat aktif sehingga membentuk endapan dari padatan yang selanjutnya disaring dan dianalisis (Karagianni & Malamatari, 2018).

3.4 Karakterisasi Multikomponen Kristal

a. Analisis Pola Difraksi Sinar X

Difraksi sinar-X merupakan metode karakterisasi multikomponen kristal. *Single Crystal X-Ray Diffraction* (SXRD) digunakan untuk mengamati struktur kristal pada tingkat atom, sedangkan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) digunakan untuk tujuan identifikasi (Zalte et al., 2014). Identifikasi dilakukan mengamati pola pembiasan cahaya suatu material yang tersusun dari atom pada kisi kristalnya. Prinsip

kerja difraksi sinar-X adalah setiap senyawa tersusun dari atom-atom yang membentuk bidang tertentu. Partikel cahaya yang datang pada sudut tertentu akan menghasilkan pembiasan yang khas. Kekhasan pola difraksi menjadi dasar analisis kualitatif yang menggunakan instrumen XRD untuk membedakan senyawa murni dengan senyawa multikomponen kristal. Pola difraksi pada XRD dinyatakan dengan besar sudut-sudut sebagai hasil difraksi berkas cahaya oleh kristal pada senyawa yang dianalisis. Nilai sudut dinyatakan dalam 2θ , dimana θ merupakan sudut datang cahaya. Sedangkan nilai 2θ adalah besar sudut datang dengan sudut difraksi yang dideteksi oleh detektor (Setiabudi et al., 2012).

Analisis difraksi sinar-X serbuk untuk memastikan pembentukan fasa kristal baru dengan melihat interaksi dua komponen padat (Sari et al., 2019). Fase kristal baru terbentuk jika pola difraktogram multikomponen kristal berbeda dengan zat aktif dan koformer, perubahan yang signifikan akan terlihat pada pola difraksi komponen dengan karakteristik puncak yang berbeda dengan puncak penyusun komponen multikomponen kristal (Bagde et al., 2016).

b. Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisa termal adalah teknik untuk mengukur perubahan karakteristik sifat fisik dan kimia sampel sebagai fungsi atau respon atas perubahan suhu. Dalam Farmakope Indonesia Edisi V disebutkan bahwa analisis termal didefinisikan sebagai pengukuran sifat fisika dan kimia suatu zat sebagai fungsi suhu. Pengukuran-pengukuran yang digunakan dalam analisis termal biasanya adalah pengukuran suhu transisi dan suhu lebur dengan analisis *differential scanning calorimetry* (DSC) ataupun analisis secara termogravimetri (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan metode untuk menentukan sifat kristal. DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat kristal diberi energi panas, misalnya selama rekristalisasi, peleburan, dan transformasi fase padat. Pembentukan kristal dapat ditentukan dengan adanya puncak eksotermik atau endotermik pada termogram DSC (Sari et al., 2019).

c. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Fourier Transform Infrared (FT-IR) merupakan suatu metode pengukuran yang mendeteksi struktur molekul suatu senyawa dengan mengidentifikasi gugus fungsi penyusun suatu senyawa berdasarkan penyerapan radiasi elektromagnetik (Sulistiyani, 2017). Daerah spektrofotometri dibagi menjadi tiga bagian, yaitu inframerah dekat ($13000-4000\text{ cm}^{-1}$), inframerah tengah ($400-4000\text{ cm}^{-1}$) dan inframerah jauh ($<400\text{ cm}^{-1}$). Daerah paling banyak digunakan untuk penelitian gugus fungsi dan sidik jari adalah daerah inframerah tengah (Brittain, 1999). Pengukuran pada spektrum inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah tengah yaitu pada panjang gelombang $2,5-5,0\text{ }\mu\text{m}$ atau bilangan gelombang $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Energi yang dihasilkan oleh radiasi akan menimbulkan vibrasi atau getaran molekul. Hasil pengukuran spektrofotometer inframerah yaitu pita absorpsi dan setiap jenis ikatan kimia atau gugus fungsi akan memberikan bentuk dan jenis pita absorpsi yang berbeda (Dachriyanus, 2004).

Analisis FT-IR biasa digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi bahan aktif farmasi dengan koformer. Spektrum kokristal dapat dihasilkan menggunakan FT-IR. Perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing obat dan koformer dengan kristal yang dihasilkan. Adanya ikatan hidrogen pada kokristal akan menyebabkan perubahan spektrum serapan (Rodrigues et al., 2018). Daftar bilangan gelombang setiap jenis ikatan dapat dilihat pada Tabel 1 (Dachriyanus, 2004).

Tabel 1. Daftar bilangan gelombang dari berbagai jenis ikatan

Bilangan gelombang (cm^{-1})	Jenis ikatan
3750-3000	regang O-H, N-H
3000-2700	regang $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, C-H, C-H aldehyd
2400-2100	regang $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{C}\equiv\text{N}$
1900-1650	regang C=O (asam, aldehyd, keton, amida, ester, anhidrida)
1675-1500	regang C=C (aromatic dan alifatik), C=N
1475-1300	C-H bending

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis Scanning electron microscope merupakan analisis morfologi kristal menggunakan jenis mikroskop elektron yang dapat menggambarkan zat aktif atau obat dengan cara memindai elektron berenergi tinggi. Elektron berinteraksi dengan atom dalam sampel untuk membentuk sinyal yang memberikan informasi bentuk permukaan sampel (Yadav et al., 2014). Analisis menggunakan SEM digunakan untuk mengamati dan mengkarakterisasi sampel berdasarkan morfologi permukaan, struktur dan komposisi kimianya (Silva & Ferri, 2017).

3.5 Kelarutan

Dalam tahapan formulasi sediaan obat, kelarutan merupakan parameter yang harus diperhatikan terutama untuk obat dengan kelarutan yang rendah (Felton, 2012). Terkait dengan hal tersebut, terdapat beberapa hal penting berhubungan dengan peningkatan kelarutan obat (Vimalson, 2016), yaitu:

- a. Kelarutan merupakan salah satu parameter penting yang berhubungan dengan tercapainya konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik yang dapat memberikan efek terapeutik
- b. Obat-obat hidrofobik biasanya membutuhkan dosis yang tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma yang dapat memberikan efek terapeutik
- c. Obat dengan kelarutan rendah memiliki beberapa permasalahan pada saat formulasi
- d. Untuk obat-obat yang diadministrasikan secara oral, kelarutan merupakan tahapan penentu untuk mencapai sirkulasi sistemik

Secara umum, metode peningkatan kelarutan senyawa obat dilakukan melalui beberapa modifikasi, yaitu:

a. Modifikasi fisika

Modifikasi fisika yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat berupa modifikasi-modifikasi secara fisika. Modifikasi tersebut dapat berupa

pengurangan ukuran partikel melalui mikronisasi; modifikasi bentuk kristal melalui teknik rekayasa kristal, polimorf, pembentukan hidrat dan solvat; pembentukan sistem dispersi seperti dengan pembuatan campuran eutetik dan solid dispersi; dan metode kompleksasi (Vimalson, 2016).

b. Modifikasi kimia

Modifikasi kimia yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat berupa pembentukan garam, kokristalisasi, peningkatan pH, teknik kosolvensi, hidrotropi, serta teknologi nano (Vimalson, 2016).

c. Modifikasi lainnya

Selain modifikasi secara fisika dan kimia, terdapat modifikasi lain yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu senyawa. Modifikasi-modifikasi tersebut berupa penerapan teknologi cairan superkritis, direct capsule filling, metode electrospinning, dan metode dropping solution (Vimalson, 2016).

Kelarutan suatu zat dapat ditentukan melalui metode *shake-flask* pada kondisi kesetimbangan (*equilibrium solubility*) (Narasimham & Barhate, 2011). Sampel uji ditambahkan ke medium dalam labu dengan jumlah yang dilebihkan sehingga menghasilkan suspensi yang kemudian dikocok pada suhu dan waktu yang ditentukan sehingga menghasilkan larutan yang jenuh. Setelah mencapai kesetimbangan, sampel disaring dan kemudian dianalisis untuk menentukan tingkat kelarutannya (Glomme et al., 2005).

3.6 Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses terdispersinya zat terlarut dalam suatu pelarut pada tingkat molecular membentuk suatu dispersi yang homogen secara kimia dan fisika yang disebut sebagai larutan. Disolusi dapat diartikan juga sebagai suatu proses dimana senyawa padat menjadi terlarut dalam suatu pelarut pada waktu tertentu (Felton, 2012). Dalam sistem biologis, proses disolusi merupakan parameter penting yang digunakan untuk memprediksi absorpsi senyawa untuk mencapai sirkulasi sistemik (Shargel, 2012).

Noyes dan Whitney dan juga beberapa studi lain telah melakukan beberapa studi mengenai kecepatan disolusi suatu obat. Berdasarkan studi tersebut, tahapan

disolusi dimulai dari obat terdisolusi dan membentuk suatu larutan jenuh yang mengelilingi partikel obat yang disebut dengan *stagnant layer*, yang kemudian diikuti dengan proses difusi zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah (Shargel, 2012).

Kecepatan disolusi obat dapat dijelaskan oleh Persamaan Noyes-Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h}(C_s - C)$$

Keterangan:

$\frac{dC}{dt}$: Kecepatan disolusi pada waktu t (kg/s)

D : Konstanta laju difusi (m/s)

A : Luas permukaan partikel (m²)

C_s : Konsentrasi obat dalam *stagnant layer* (mol/L)

C : Konsentrasi obat dalam pelarut (mol/L)

h : Ketebalan *stagnant layer* (m)

Persamaan Noyes dan Whitney menunjukkan bahwa disolusi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor-faktor tersebut terkait sifat fisika dan kimia senyawa obat serta sifat bahan tambahan yang digunakan dalam tahap formulasi sediaan (Shargel, 2012).

a. Sifat fisika dan kimia senyawa obat

Seperti digambarkan dalam persamaan Noyes-Whitney, kecepatan disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan zat aktif obat. Oleh karena itu, semakin besar luas area permukaan partikel, laju disolusi semakin cepat. Selain itu, sifat polimorfisme senyawa aktif obat juga mempengaruhi laju disolusi obat (Shargel, 2012).

b. Faktor formulasi (bahan tambahan)

Bahan tambahan obat dalam formulasi digunakan untuk meningkatkan kualitas dari sediaan obat, seperti menjaga stabilitas, mengurangi iritasi lambung, mengontrol laju absorpsi serta meningkatkan bioavailabilitas senyawa obat. Bahan-bahan tambahan tersebut juga dapat mempengaruhi kinetika disolusi obat, seperti penambahan agen pensuspensi yang meningkatkan

viskositas sehingga mengurangi laju disolusi obat atau lubrikan seperti magnesium stearat yang juga dapat mengurangi laju disolusi. Selain itu, terdapat juga bahan tambahan yang dapat meningkatkan laju disolusi seperti surfaktan (Shargel, 2012).

Uji disolusi merupakan salah satu uji *in vitro* yang mengukur kecepatan disolusi senyawa obat dalam suatu medium dengan kondisi tertentu. Uji disolusi pada suatu senyawa obat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas suatu obat (Shargel, 2012). Uji ini juga berguna untuk mengontrol kualitas mutu suatu sediaan jadi dan juga dapat memberikan informasi untuk formulasi (Shargel, 2012). Pemilihan alat dan medium pada uji disolusi didasarkan pada sifat fisika dan kimia senyawa obat seperti kelarutan dan stabilitas serta tipe dari formulasi berupa bentuk sediaan. Metode yang paling sering digunakan untuk sediaan oral padat adalah alat tipe 1 dan tipe 2 (Shargel, 2012).

a. Alat disolusi tipe 1 (Tipe Keranjang)

Alat disolusi tipe keranjang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terdiri dari kaca atau bahan transparan lainnya yang inert, suatu motor dan keranjang silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam penangas air untuk mempertahankan suhu yang konstan pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Wadah disolusi berbentuk silinder yang memiliki tinggi 160 mm sampai 210 mm dengan diameter 98 mm sampai 106 mm dan volume 1000 ml. Pada alat ini terdapat batang logam dan suatu alat pengatur kecepatan yang digunakan untuk mengatur kecepatan putaran serta mempertahankan kecepatan putaran. Pada umumnya kecepatan putaran yang digunakan untuk metode keranjang adalah 100 hingga 150 rpm (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

b. Alat disolusi tipe 2 (Tipe Dayung)

Alat tipe dayung didesain hampir sama dengan alat tipe 1, namun alat tipe dayung dilengkapi dayung seperti daun dan batang sebagai pengaduk. Alat ini menggunakan dayung khusus bersalut yang terdiri dari batang dan daun sebagai pengaduk, yang berguna untuk meminimalkan turbulensi akibat pengadukan. Pada saat pengujian berlangsung, jarak antara daun dan bagian

dasar wadah dipertahankan 25 ± 2 mm (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

3.7 Spektrofotometri UV-Visible

Spektrofotometri UV-Visible merupakan metode analisis pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel. Sinar ultraviolet dan cahaya tampak memiliki energi yang cukup untuk memindahkan elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang lebih tinggi. Sinar UV berada pada panjang gelombang (λ) 200-400 nm, sedangkan cahaya tampak berada pada panjang gelombang (λ) 400-800 nm. Konsentrasi analit dalam larutan dapat ditentukan dengan mengukur nilai absorban (A) pada panjang gelombang tertentu (λ) dengan menggunakan hukum Lambert-Beer (Dachriyanus, 2004).

Hukum Lambert-Beer adalah hubungan linearitas antara absorban dengan konsentrasi larutan analit (Dachriyanus, 2004). Pada hukum Beer menyatakan bahwa absorbansi sebanding dengan konsentrasi. Sedangkan hukum Lambert menyatakan bahwa intensitas sinar radiasi monokromatik yang didapatkan secara paralel menurun ketika melewati media dengan ketebalan tertentu (Behera, 2012). Berikut persamaan hukum Lambert-Beer (Dachriyanus, 2004):

$$A = \epsilon \cdot b \cdot C$$

A = absorban

ϵ = koefisien ekstingsi molar

b = tebal kuvet (cm)

C = konsentrai (M)

Pada percobaan, yang terukur adalah transmittan (T), yang didefinisikan sebagai berikut:

$$T = I/I_0$$

I = intensitas cahaya setelah melewati sampel

I_0 = intensitas cahaya awal

BAB 3. METODE PENELITIAN

4.1 Tahapan Penelitian

Penelitian dibagi menjadi beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Preparasi multikomponen kristal asam kafeat dan trometamin

Pembuatan multikomponen asam kafeat dan trometamin 4:6 ekuimol dilakukan penimbangan asam kafeat sebanyak 0,360 g dan trometamin sebanyak 0,363 g. Kemudian, bahan yang telah ditimbang dimasukkan ke mortir lalu digerus konstan dengan sedikit tekanan dan ditetesi etanol sebanyak 181 μL selama 10 menit. Massa yang didapat dipindahkan ke dalam wadah yang ditutup rapat dan disimpan dalam desikator.

Perhitungan jumlah pelarut yang digunakan (Friscic et al., 2009), yaitu:

$$n = \frac{v}{m}$$

Keterangan:

n = efisiensi ($\mu\text{L}/\text{mg}$), dimana efisiensi *Liquid Assisted Grinding* 0,25 $\mu\text{L}/\text{mg}$

v = volume pelarut (mL)

m = berat campuran kokristal (mg)

Campuran fisik asam kafeat dan trometamin 4:6 ekuimol dibuat dengan menimbang asam kafeat sebanyak 0,360 g dan trometamin sebanyak 0,363 g. Kemudian dicampur secara manual hingga homogen. Hasil yang didapat dimasukkan ke dalam wadah tertutup dan disimpan dalam desikator.

2. Karakterisasi multikomponen kristal

Karakterisasi morfologi, sifat termal dan sifat fisikokimia yang dilakukan adalah sebagai berikut:

- a. Analisis difraksi sinar-X menggunakan alat difraktometer rigaku tipe RINT-2500.

- b. Differential Scanning Calorimetry (DSC) dilakukan menggunakan alat DSC (Shimadzu).
 - c. Analisis spektrofotometri IR pada bilangan gelombang 4000 –400 cm^{-1} .
 - d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) pada voltase 20 kV dan arus 12 mA.
3. Uji kelarutan asam kefeat murni, campuran fisik dan multikomponen kristal asam kefeat yang terbentuk dibuat menjadi larutan jenuh. Hasil uji kelarutan dianalisa dengan menggunakan spektrofotometri UV-Visible.
4. Uji profil disolusi asam kefeat murni, campuran fisik dan multikomponen kristal ditetapkan profil disolusinya menggunakan alat disolusi tipe dayung. Jumlah asam kefeat yang terdisolusi ditetapkan menggunakan spektrofotometri UV-Visible.



Gambar 3. Diagram alir penelitian

4.2 Lokasi Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Sediaan Padat Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Instrumen Jurusan Fisika FMIPA Universitas Negeri Padang.

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dilakukan terhadap zat aktif asam kafeat dan koformer trometamin. Pemeriksaan bahan baku yang dilakukan meliputi pemeriksaan secara organoleptis, kelarutan, serta identifikasi seperti panjang gelombang maksimal dan analisis termal. Hasil pemeriksaan bahan baku asam kafeat dan trometamin dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan bahan baku asam kafeat

No	Pemeriksaan	Persyaratan (9)	Pengamatan
1.	Pemerian		
	a. Bentuk	Serbuk	Serbuk
	b. Warna	Kuning	Kuning
2.	Identifikasi λ_{max} dalam etanol	325 nm	323 nm

Pemeriksaan bahan baku asam kafeat dibandingkan dengan data di literatur yaitu *National Library of Medicine (PubChem)* (9). Pada Tabel 2. dapat dilihat bahwa bahan baku asam kafeat yang digunakan pada penelitian telah sesuai dengan persyaratan literatur.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan bahan baku trometamin

No	Pemeriksaan	Persyaratan (36)	Pengamatan
1.	Pemerian		
	a. Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal
	b. Warna	Putih atau hampir putih	Putih
2.	Identifikasi Titik Lebur	168-174 ⁰ C	172,53 ⁰ C

Pemeriksaan bahan baku trometamin dilakukan berdasarkan persyaratan monografi yang tertera pada *British Pharmacopeia 2009* (36). Pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa bahan

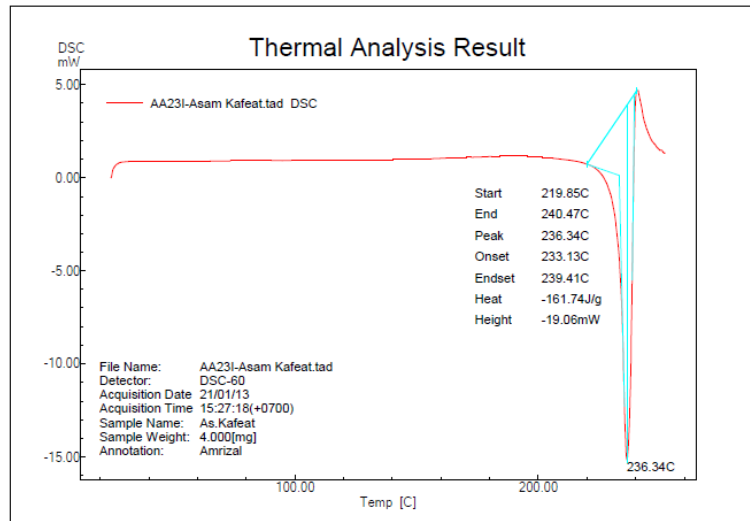
baku trometamin yang digunakan pada penelitian telah memenuhi syarat sesuai dengan literatur.

4.2 Pembuatan Diagram Fasa Biner

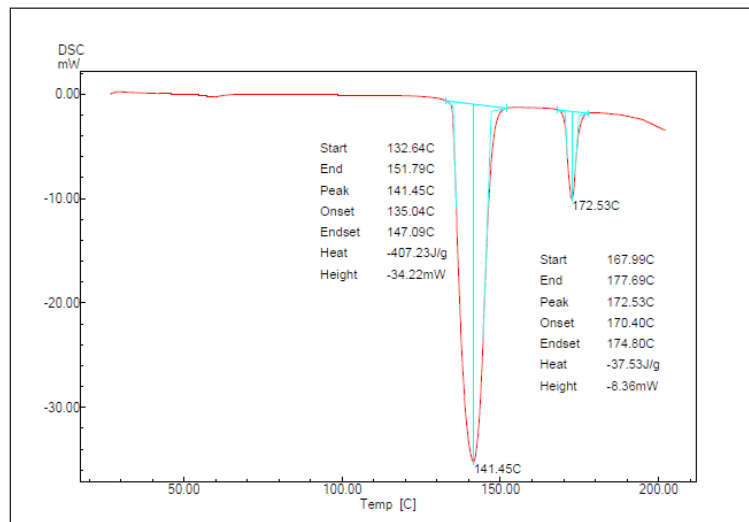
Pembuatan diagram fasa biner bertujuan untuk menentukan rasio mol antara asam kafeat dan trometamin yang memberikan titik leleh terendah dengan puncak endotermik tunggal. Hasil analisis termal DSC untuk asam kafeat dan trometamin dengan berbagai perbandingan ditunjukkan pada Tabel 4 dan Gambar 3-16.

Tabel 4. Data termogram multikomponen kristal asam kafeat-trometamin

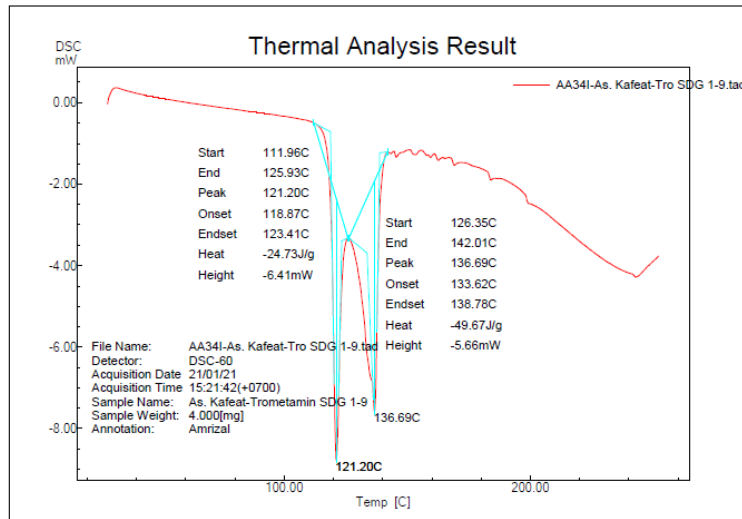
As.Kafeat : Trometamin	T₁ (°C)	T₂ (°C)
Trometamin	141.45	172.36
1:9	121.20	136.69
2:8	121.71	
3:7	122.09	
4:6	122.96	
5:5	123.23	138.53
6:5	123.27	143.61
7:3	123.45	156.81
8:2	123.35	159.61
9:1	162.59	
As.Kafeat	236.34	



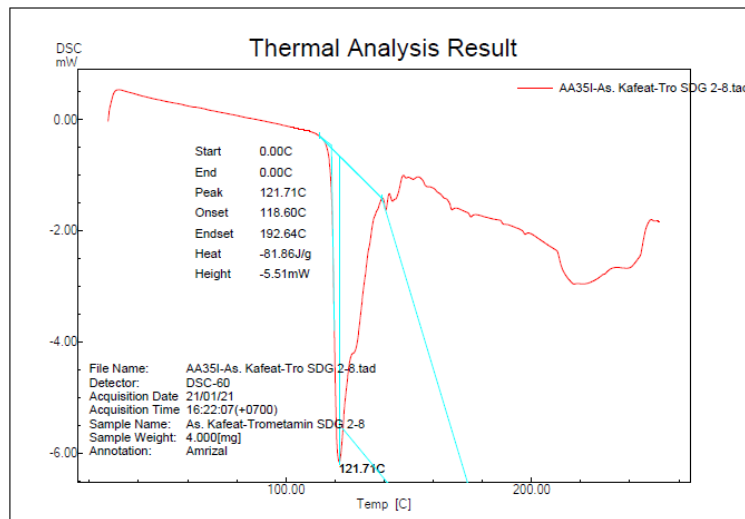
Gambar 1. Termogram DSC asam kafeat



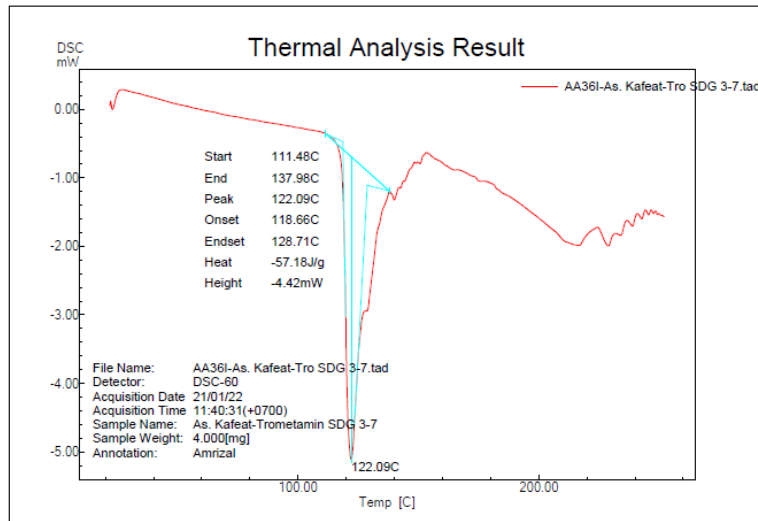
Gambar 2. Termogram DSC Trometamin



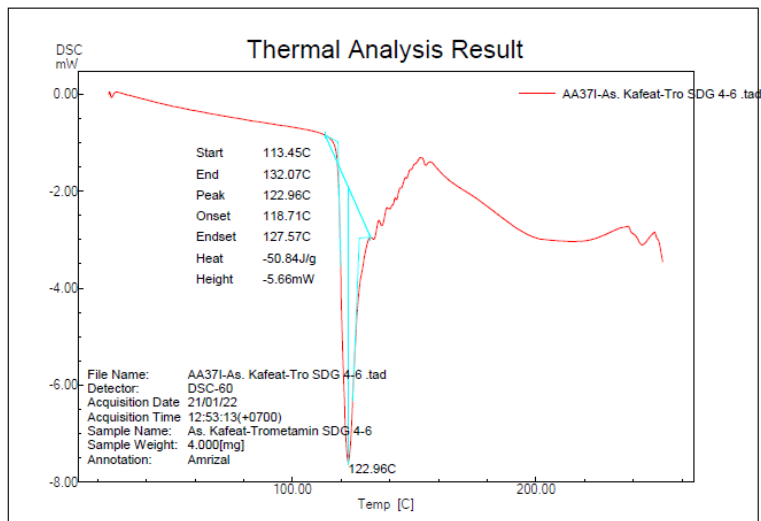
Gambar 3. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 1:9



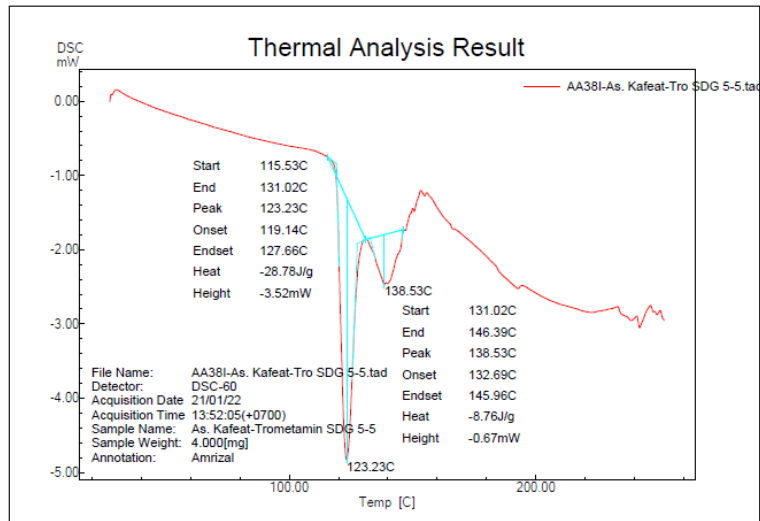
Gambar 4. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 2:8



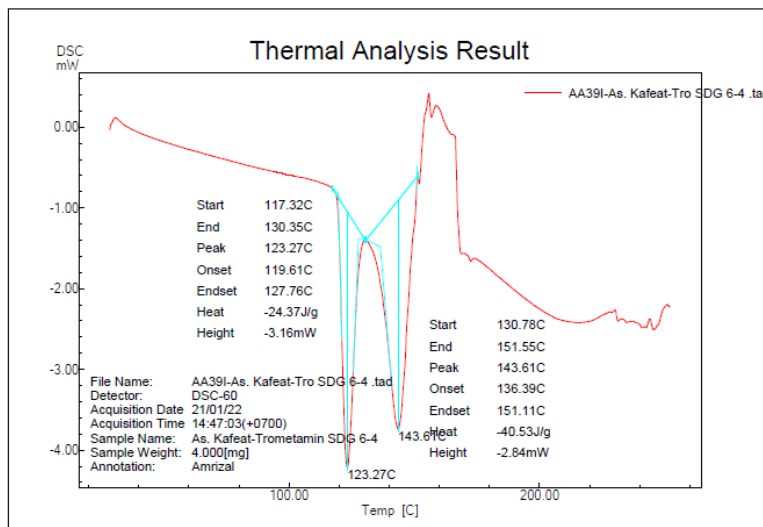
Gambar 5. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 3:7



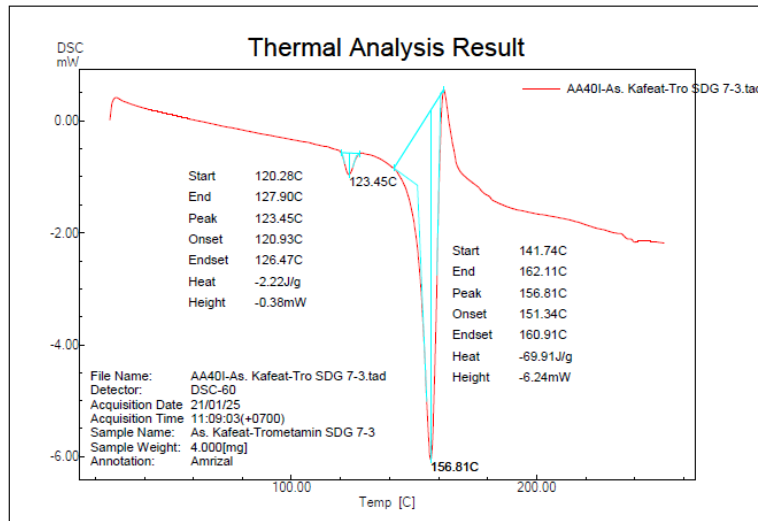
Gambar 6. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 4:6



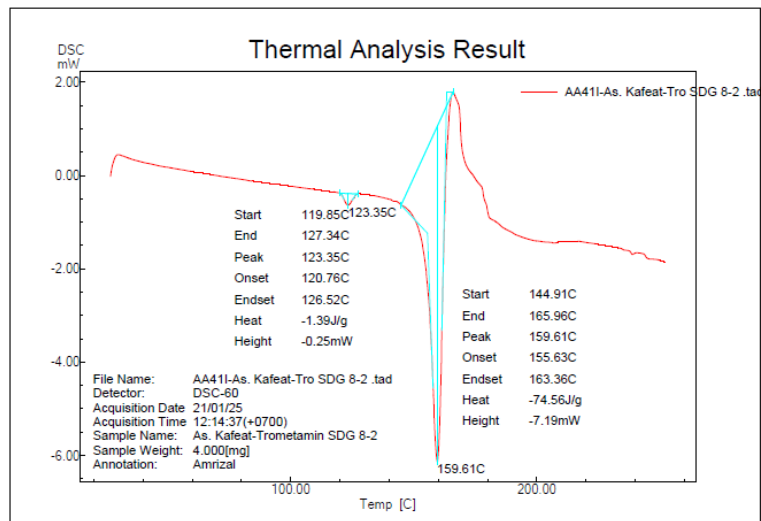
Gambar 7. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 5:5



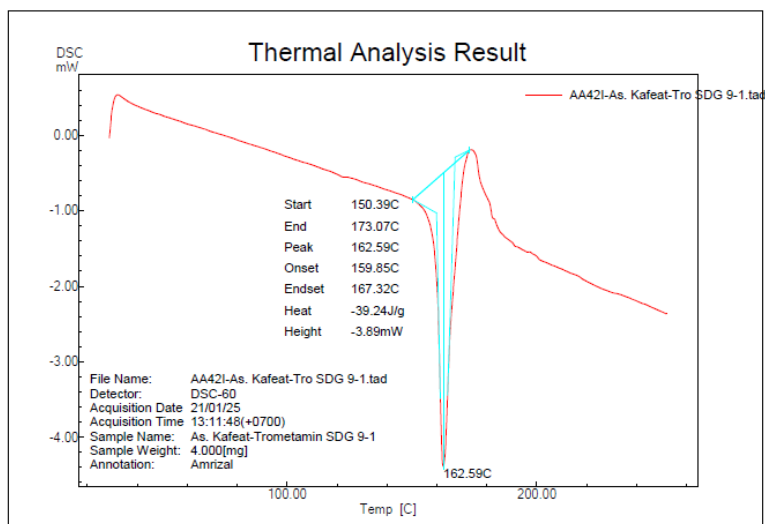
Gambar 8. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 6:4



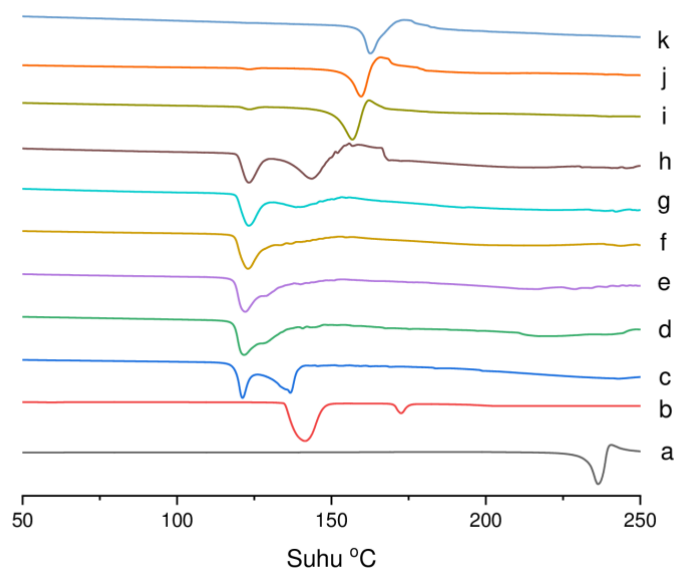
Gambar 9. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 7:3



Gambar 10. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 8:2

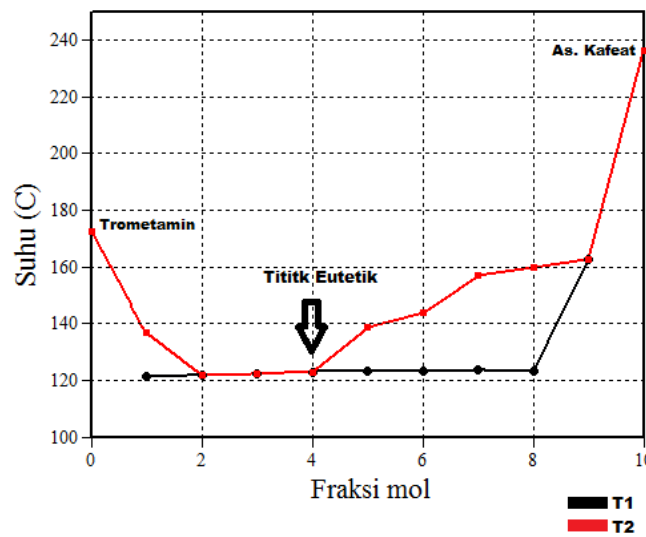


Gambar 11. Termogram DSC multikomponen kristal asam kafeat-trometamin 9:1



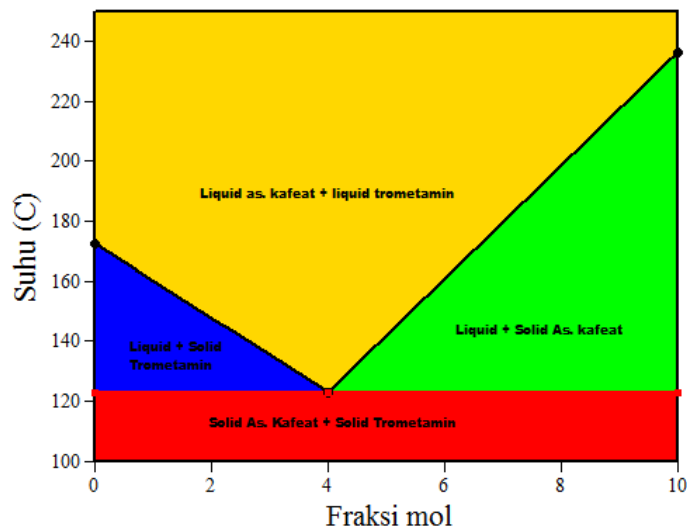
Gambar 12. Termogram diagram fasa biner asam kafeat (a), trometamin (b), multikomponen kristal as. kafeat-trometamin 1:9 (c), 2:8 (d), 3:7 (e), 4:6 (f), 5:5 (g), 6:4 (h), 7:3 (i), 8:2 (j), 9:1 (k).

Diagram Fasa Biner



Gambar 13. Titik eutetik campuran asam kafet-trometamin

Diagram Fasa Biner



Gambar 14. Diagram Fasa Campuran Biner

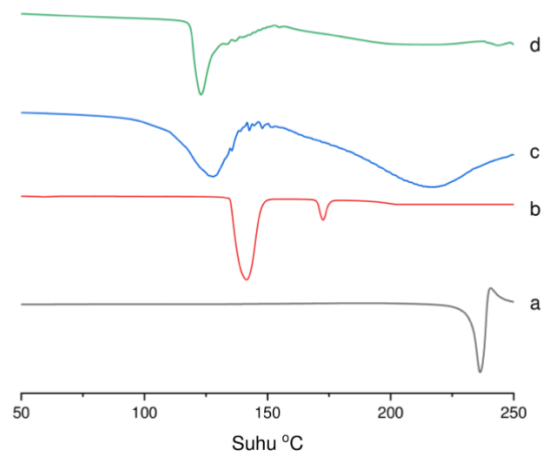
Perbandingan campuran biner asam kafeat dengan trometamin pada perbandingan 1:9, 5:5, 6:4, 7:3, dan 8:2 memperlihatkan dua puncak endotermik. Puncak endotermik yang pertama adalah puncak suhu eutektik sedangkan puncak yang kedua merupakan puncak untuk titik leleh komponen senyawa yang berlebih yang terdapat didalam campuran biner tersebut. Sedangkan campuran biner asam kafeat-trometamin pada perbandingan 2:8, 3:7, 4:6, dan 9:1 menunjukkan satu puncak endotermik yang menandakan suhu eutektik dari campuran biner tersebut.

Titik eutektik adalah keadaan saat campuran senyawa melebur secara serentak pada suhu yang sama dan terendah (70). Pada perbandingan 2:8, 3:7, dan 4:6 menghasilkan satu puncak endotermik pada suhu 121,71 °C; 122,09 °C; dan 122,96 °C dengan energi fusi 81,86 J/g; 57,18 J/g; dan 50,84 J/g. Berdasarkan data tersebut titik eutektik dari multikomponen kristal asam kafeat-trometamin yaitu pada perbandingan 4:6 karena pada perbandingan 4:6 menghasilkan puncak endotermik yang ramping dan mulus pada suhu dan energi fusi terendah (122,96°C dan 50,84 J/g). Titik lebur dan energi fusi lebih rendah menandakan bahwa energi kisi pada campuran tersebut mengalami penurunan sehingga diprediksi dapat memberikan peningkatan kelarutan yang lebih baik dibandingkan campuran dengan perbandingan mol lainnya dan senyawa murni (71).

4.3 Karakterisasi Multikomponen Kristal

4.3.1 Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi pada kristal saat diberi energi panas (55). Pembentukan kristal baru dapat ditentukan dengan adanya puncak eksotermik atau endotermik pada termogram DSC (55). Berdasarkan pengamatan analisis termal, terjadi penurunan titik lebur pada multikomponen kristal (122,96 °C) dari asam kafeat (236.34 °C) seperti yang terlihat pada Gambar 17. Titik lebur yang lebih rendah menandakan energi kisi menjadi lebih lemah sehingga memungkinkan meningkatkan laju disolusi asam kafeat.



Gambar 15. Termogram asam kafeat (a), trometamin (b), campuran fisik (c), multikomponen kristal (d)

Tabel 5. Data analisi termal Asam Kafeat, Trometamin, Campuran Fisik, dan Multikomponen Kristal

Sampel	Titik Lebur (°C)	ΔH Fusi (J/g)
Asam Kafeat	236,34	161,74
Trometamin	172,53	37,53
Campuran Fisik	127,98 dan 218,05	118,20 dan 262,51
Multikomponen Kristal	122,96	50,84

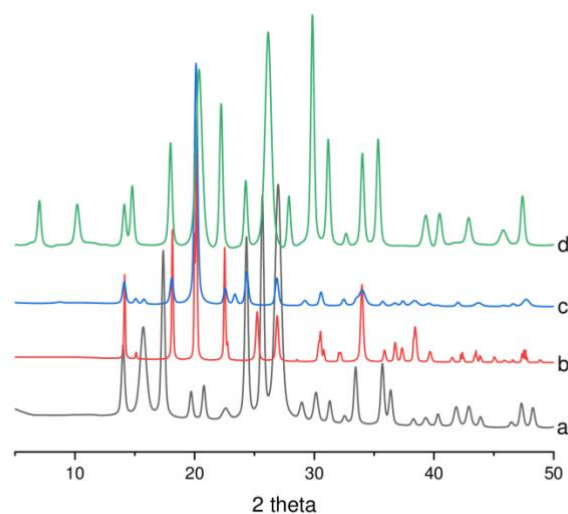
Selain penurunan titik lebur, multikomponen kristal asam kafeat-trometamin juga mengalami penurunan nilai entalpi fusi (*heat of fusion*) (Tabel 5). Nilai entalpi peleburan asam kafeat adalah 162,83 J/g, sedangkan nilai entalpi peleburan multikomponen kristal 52,72 J/g. Penurunan entalpi menunjukkan energi yang dibutuhkan untuk pelelehan lebih rendah sehingga derajat dari multikomponen kristal lebih rendah dibandingkan dengan komponen penyusunnya.

4.3.2 Analisis Difraksi Sinar-X

Difraksi sinar-X merupakan metode karakterisasi multikomponen kristal untuk tujuan identifikasi dengan mengamati pola pembiasan cahaya suatu material yang tersusun dari atom

pada kisi kristalnya (53). Kekhasan pola difraksi menjadi dasar analisis kualitatif yang menggunakan instrumen XRD untuk membedakan senyawa murni dengan senyawa multikomponen kristal (55).

Fase kristal baru terbentuk jika pola difraktogram multikomponen kristal berbeda dengan zat aktif dan koformer, perubahan yang signifikan akan terlihat pada pola difraksi komponen dengan karakteristik puncak yang berbeda dengan puncak penyusun komponen multikomponen kristal (56). Pola difraksi sinar-X asam kafeat, trometamin, campuran fisik, dan multikomponen kristal dapat dilihat pada gambar 18. Intensitas puncak spesifik dapat dilihat pada tabel 6.



Gambar 16. Difraktogram sinar-X Asam Kafeat (a), Trometamin (b), Campuran Fisik (c), Multikomponen Kristal (d)

Tabel 6. Intensitas Puncak Spesifik Difraktogram Sinar-X

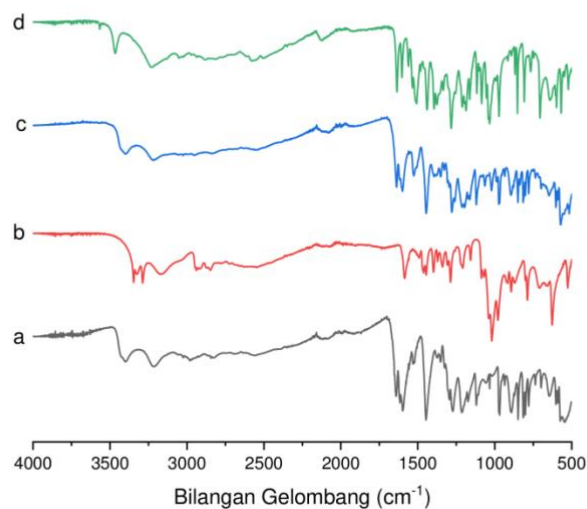
2 Theta	Intensitas			
	Asam Kafeat	Trometamin	Campuran fisik	Multikomponen kristal
7,06	-	-	-	503,94
10,19	-	-	-	523,15
14,02	1006,12	-	1199,50	466,41

14,11	-	9378,83	1443,38	510,74
14,83	337,10	434,88	395,62	571,05
15,70	1188,19	-	535,25	325,11
17,36	1967,49	666,00	335,58	333,58
18,09	-	15081,89	1620,40	626,40
20,13	-	27849,17	12291,37	828,253
22,49	-	14540,72	992,21	408,20
24,32	2108,05	-	1936,74	554,65
25,66	2528,54	-	259,37	487,14
26,14	-	-	-	1224,70
26,97	2642,07	-	1626,29	311,67

Difraktogram sinar-X menunjukkan asam kafeat memiliki pola difraksi khas pada $2\theta = 14,02; 15,70; 17,36; 24,32; 25,66; \text{ dan } 26,97$. Trometamin memiliki derajat kristalinitas yang tinggi dengan puncak difraksi yang khas pada $2\theta = 14,11; 18,09; 20,13; \text{ dan } 22,49$. Campuran fisik asam kafeat-trometamin memiliki difraktogram superimposisi puncak interferensi dan penurunan intensitas dari asam kafeat dan trometamin dengan $2\theta = 14,11; 18,09; 20,13; 24,32; \text{ dan } 26,97$. Selanjutnya difraktogram multikomponen Kristal asam kafeat-trometamin menunjukkan penurunan intensitas kristalinitas dan pola yang berbeda dengan munculnya puncak baru pada $2\theta = 7,06; 10,19; 14,83; \text{ dan } 26,14$. Hasil ini menunjukkan bahwa terbentuknya fase kristal baru multikomponen kristal asam kafeat dengan trometamin dengan perbandingan (4:6) ekuimol. Nilai pKa dapat memprediksi apakah interaksi dua fase padat (zat aktif dan koformer) membentuk multikomponen kristal jenis kokristal atau garam. Kokristal akan terbentuk jika nilai $\Delta pK_a < 2$ dan komponen disebut garam jika $\Delta pK_a > 3$ (26). Asam kafeat dan trometamin memiliki pKa masing-masing 4,62 dan 8,07 (9,22). Dalam penelitian ini, perbedaan pKa antara dua fase padat ini adalah 3,45 (>3). Berdasarkan aturan pKa dapat diasumsikan bahwa interaksi antara asam kafeat dan trometamin membentuk multikomponen kristal tipe garam.

4.3.3 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Analisis FTIR adalah analisis yang digunakan untuk mengevaluasi adanya interaksi dalam sistem multikomponen kristal (22). Adanya interaksi antar komponen dalam sistem multikomponen kristal ditandai dengan adanya puncak baru ataupun adanya puncak yang bergeser (72). Adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara kedua zat ditandai dengan adanya pergeseran bilangan gelombang (16). Spektrum dan data FTIR asam kafeat, trometamin, campuran fisik, dan multikomponen kristal dapat dilihat pada Gambar 19 dan Tabel 7.



Gambar 17. Spektrum FTIR Asam Kafeat (a), Trometamin (b), Campuran Fisik (c), Multikomponen Kristal (d)

Tabel 7. Bilangan gelombang asam kafeat, trometamin, campuran fisik, dan multikomponen kristal

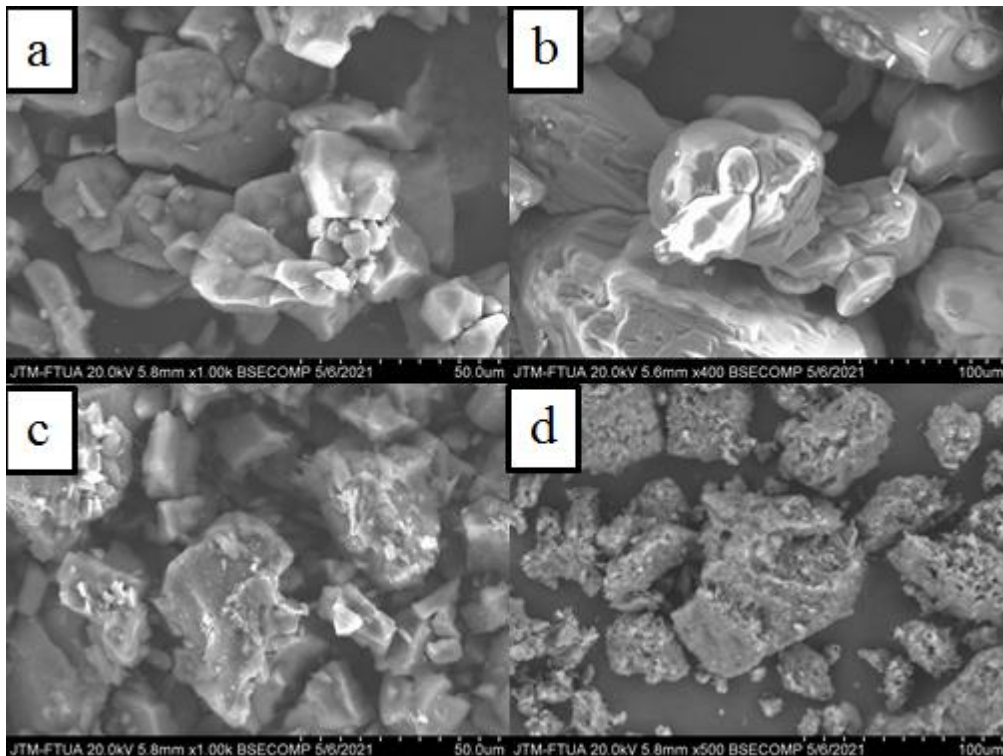
Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)			
	Asam Kafeat	Trometamin	Campuran fisik	Multikomponen kristal
OH	3396,70	3287,22	3404,42	3466,14
NH	-	3173 1585,51	-	1509,32

C=C	1598,05	-	1599,98	1602
C-H	1446,64	1445,67	1445,67	1439,89
C-N	-	1287,51	1278	1282,68
-COOH	1640,49	-	1637,59	1635,66

Pada tabel 7. Spektrum asam kafeat dan trometamin menunjukkan beberapa puncak absorpsi pada bilangan gelombang seperti pada Tabel 8. Pada campuran fisik tidak terjadi pergeseran bilangan gelombang yang berarti sedangkan pada multikomponen kristal terlihat pita absorpsi dari pita peragangan N-H pada bilangan gelombang 1509,32 cm^{-1} . Perubahan bilangan gelombang pada sistem multikomponen kristal bisa diasumsikan karena adanya interaksi antara dua komponen yang melibatkan adanya transfer proton pada sistem multikomponen kristal tersebut (22). Salah satu parameter yang dapat melandasi adanya transfer proton dalam sistem multikomponen kristal ini adalah perbedaan pKa yang signifikan (>3) antara asam kafeat dan trometamin. Hal ini didukung dari data analisis dengan DSC yang menunjukkan adanya penurunan titik lebur dan data analisis dengan XRD yang menunjukkan pola difraksi baru pada sistem multikomponen kristal.

4.3.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis menggunakan SEM digunakan untuk melihat dan mengkarakterisasi morfologi kristal. Proses pembentukan multikomponen kristal dapat menghasilkan habit kristal yang berbeda dari zat aktif dan koformer. Habit kristal akan mempengaruhi kemampuan alir, kompresibilitas, laju disolusi, dan curah kepadatan partikel (73). Hasil analisis SEM dari senyawa asam kafeat perbesaran 1000x, trometamin perbesaran 400x, campuran fisik perbesaran 1000x, dan multikomponen kristal perbesaran 500x dapat dilihat pada Gambar 20.



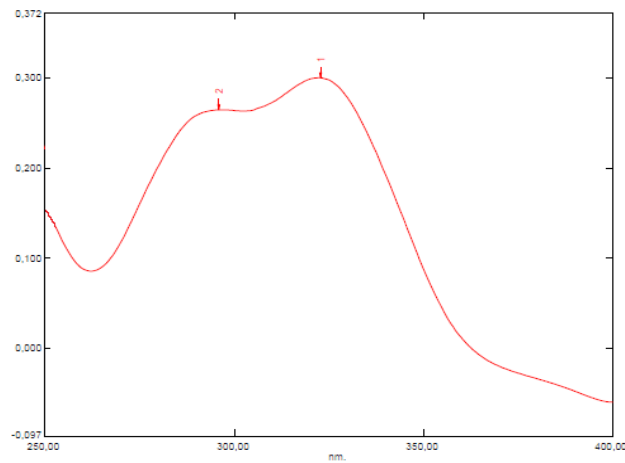
Gambar 18. Morfologi SEM Asam Kafeat perbesaran 1000x (a), Trometamin perbesaran 400x (b), Campuran Fisik perbesaran 1000x (c), Multikomponen Kristal perbesaran 500x (d)

Morfologi dari hasil SEM menunjukkan asam kafeat berbentuk kristal pipih bersegi dengan permukaan yang halus dan trometamin memiliki permukaan yang halus dengan bentuk kristal yang hampir bulat. Campuran fisik memiliki morfologi kristal yang merupakan asam kafeat dengan trometamin, dengan permukaan kasar. Sedangkan morfologi multikomponen kristal berbentuk agregat dengan permukaan yang kasar menghasilkan habit kristal baru yang berbeda dari senyawa pembentuknya yaitu asam kafeat dan trometamin. Pada pembentukan multikomponen kristal dengan metode *solvent drop grinding* menunjukkan adanya interaksi antara asam kafeat dan trometamin yang dapat mempengaruhi morfologi masing-masing senyawa sehingga membentuk habit kristal baru yang berbeda dari habit kristal masing-masing senyawa pembentuknya.

4.4 Penetapan Kadar Asam Kafeat

Hasil penentuan panjang gelombang seperti yang terlihat pada Gambar 21. Panjang gelombang 323 dengan absorban 0,300 dan panjang gelombang 296 dengan absorban 0,265.

Panjang gelombang serapan maksimum asam kafeat dalam etanol *pro analysis* yaitu 323 nm, dimana hasil yang didapat mirip dengan literature yaitu 325 nm (9).



Gambar 19. Panjang gelombang serapan maksimum asam kafeat dalam etanol

Hasil penetapan kadar asam kafeat dalam campuran fisik dan multikomponen kristal dapat dilihat pada Tabel 8.

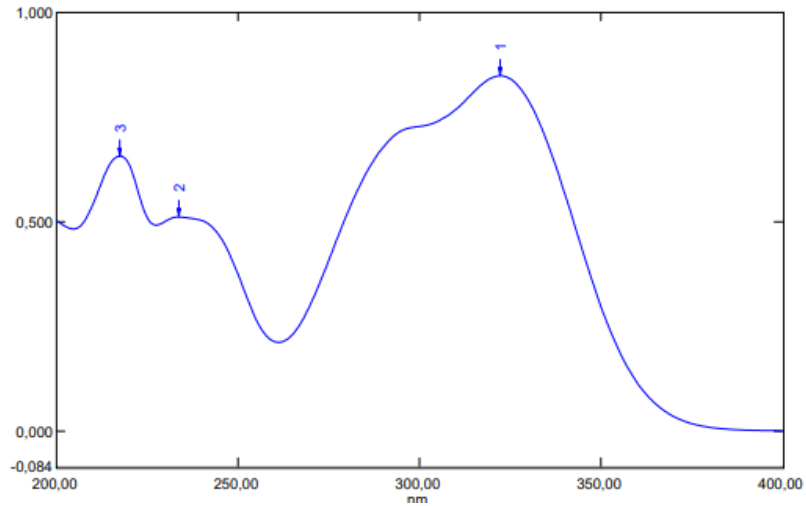
Tabel 8. Penetapan kadar asam kafeat dalam etanol

Sampel	Kadar rata-rata (mg)	Penetapan kadar rata-rata (%) \pm standar deviasi (SD)
Campuran Fisik	10,119	101,186 \pm 0,667
Multikomponen Kristal	9,931	99,307 \pm 0,538

Penetapan kadar rata-rata asam kafeat dalam campuran fisik dan multikomponen kristal didapat, yaitu 101,186 \pm 0,667 dan 99,307 \pm 0,538. Hasil yang diperoleh sesuai dengan rentang penetapan kadar yang diterima yaitu antara 98-102% (74).

4.5 Uji Disolusi

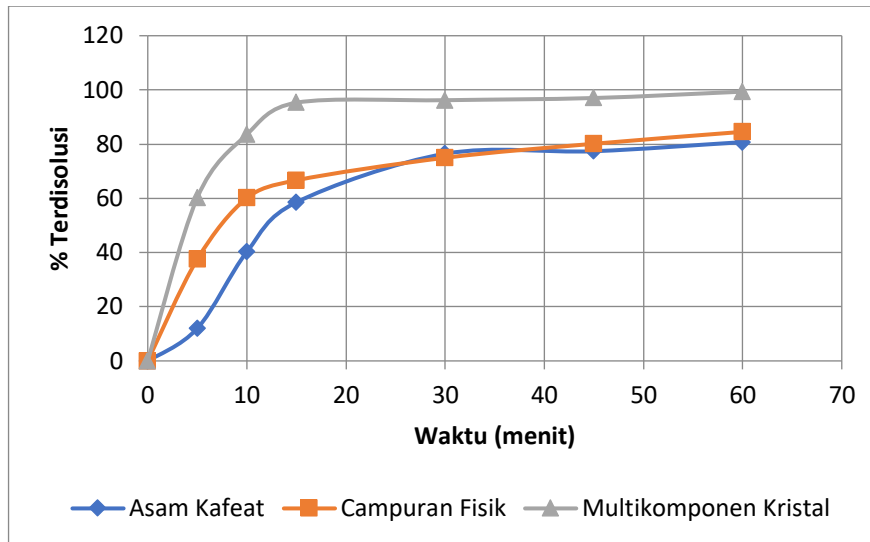
Uji disolusi dilakukan untuk membandingkan laju diolusi asam kafeat, campuran fisik, dan multikomponen kristal dalam medium HCl 0,1 N. Panjang gelombang asam kafeat dalam medium HCl 0,1 N adalah 322,20 nm, 234,20 nm, dan 216,80 nm dengan absorbansi 0,252; 0,160; dan 0,207. Panjang gelombang serapan maksimum asam kafeat yaitu 322,20 nm seperti yang terlihat pada Gambar 22 dan Tabel 9.



Gambar 20. Panjang gelombang serapan maksimum asam kafeat dalam HCl 0,1 N

Tabel 9. Hasil disolusi dalam medium HCl 0,1 N

Waktu (menit)	% Rata-rata terdisolusi \pm SD		
	Asam Kafeat	Campuran Fisik	Multikomponen Kristal
0	0	0	0
5	12,003 \pm 0,358	37,540 \pm 0,390	60,290 \pm 0,391
10	40,275 \pm 0,414	60,108 \pm 0,933	83,574 \pm 0,681
15	58,547 \pm 0,492	66,672 \pm 0,623	95,368 \pm 0,417
30	76,458 \pm 0,311	74,968 \pm 0,722	96,281 \pm 0,347
45	77,380 \pm 0,441	80,132 \pm 0,691	97,087 \pm 0,752
60	80,741 \pm 0,497	84,541 \pm 0,811	99,345 \pm 0,502



Gambar 21. Profil disolusi dalam medium HCl 0,1 N

Berdasarkan hasil uji disolusi yang dilakukan menggunakan medium HCl 0,1 N terlihat bahwa pembentukan multikomponen kristal asam kafeat-trometamin meningkatkan laju disolusi asam kafeat. Rata-rata persen terdisolusi pada menit 60 asam kafeat, campuran fisik, dan multikomponen kristal adalah 80,741%, 84,541, dan 99,362%. Peningkatan laju disolusi multikomponen kristal dibanding asam kafeat dan campuran fisik sebesar 1,23 kali dan 1,17 kali. Peningkatan kadar terdisolusi didukung oleh data-data seperti penurunan titik lebur dan penurunan intensitas puncak. Asam kafeat merupakan senyawa asam lemah yang disolusinya rendah didalam asam karena bersifat nonionik. Sedangkan multikomponen kristal yang dmerupakan campuran asam kafeat dengan trometamin yang sifatnya lebih basa mengakibatkan multikomponen kristal mudah terion di asam sehingga mengakibatkan disolusinya lebih tinggi.

4.6 Model Kinetika Pelepasan Obat

Penetapan model kinetika pelepasan obat dilakukan berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, dan Weibull dilihat dari nilai koefisien determinasi mendekati 1 dari disolusi asam kafeat, campuran fisik, dan multikomponen kristal.

Tabel 10. Model Kinetika Pelepasan Obat

Model kinetika	Asam Kafeat	Campuran Fisik	Multikomponen Kristal
Orde 0	0,7084	0,7579	0,5137
Orde 1	0,5357	0,6535	0,4755
Higuchi	0,7667	0,8805	0,7434
Korsmeyer-Peppas	0,8046	0,8805	0,7434
Weibull	0,8726	0,9427	0,8967

Nilai koefisien determinasi asam kafeat, campuran fisik, dan multikomponen kristal dalam tabel menunjukkan model kinetika pelepasan obat mengikuti model Weibull dengan nilai koefisien determinasi asam kafeat, campuran fisik, dan multikomponen kristal yaitu 0,8726; 0,9427; dan 0,8967.

4.7 Uji Antioksidan

Uji antioksidan dilakukan menggunakan metode penangkapan radikal DPPH karena terdapat elektron yang tidak berpasangan pada struktur DPPH sehingga dapat digunakan untuk pengujian aktivitas antioksidan suatu senyawa yang dapat mendonorkan elektronnya sehingga terjadi penurunan intensitas warna atau absorbansi larutan DPPH (75).

Aktivitas antioksidan dari senyawa uji dinyatakan dengan IC50. Nilai IC50 diperoleh dari persamaan regresi linier yang menyatakan hubungan antara konsentrasi senyawa uji dengan persen penangkapan radikal yang dimilikinya. Semakin kecil nilai IC50, maka semakin aktif suatu senyawa sebagai antioksidan. Penelitian ini menggunakan asam galat sebagai senyawa pembanding yang telah diketahui memiliki potensi penangkapan radikal yang poten (76). Tujuan dilakukan uji antioksidan ini untuk melihat apakah pembentukan multikomponen kristal asam kafeat-trometamin mempengaruhi aktivitas antioksidan asam kafeat yang dilihat dari nilai IC50. Hasil uji antioksidan dari asam kafeat, multikomponen kristal, dan asam galat dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Data hasil uji antioksidan dengan metode DPPH

Sampel	Konsentrasi (µg/mL)	Persentase inhibisi (%)	Persentase inhibisi (%) yang dipakai	Persamaan regresi	IC 50 (µg/mL)
Asam Kafeat	1	-0,321		$y = 1,53x - 0,6403$	$33,10 \pm 0,485$
	5	6,358			
	10	14,644	14,644		
	25	37,636	37,636		
	50	75,851	75,851		
	100	94,990			
MK AK-Tro	2	1,927		$y = 0,7307x - 1,7983$	$28,35 \pm 0,513$
	4	5,523			
	10	16,506	16,506		
	20	34,682	34,682		
	40	71,291	71,291		
	80	93,770			
Asam Galat	1	3,147		$y = 4,1297x + 3,2541$	$11,32 \pm 0,293$
	5	23,443	23,443		
	10	45,472	45,472		
	15	64,740	64,740		
	20	81,824			
	25	92,614			

Analisis regresi linier diperoleh nilai IC₅₀ rata-rata asam kafeat, multikomponen kristal dan asam galat sebesar 33,10 µg/mL, 28,35 µg/mL, dan 11,32 µg/mL. Hal ini berarti untuk menangkap radikal bebas sebesar 50% diperlukan konsentrasi tersebut. Berdasarkan nilai tersebut dapat diketahui bahwa terjadi peningkatan aktivitas antioksidan asam kafeat, dengan perbandingan 4:6 kekuatan antioksidan asam kafeat didalam multikomponen kristal adalah sebesar 28,15 µg/mL yang mana nilai IC₅₀ tersebut tidak berbeda signifikan dengan IC₅₀ asam kafeat murni sehingga dapat diartikan tidak terjadi penurunan aktivitas antioksidan asam kafeat setelah dibuat multikomponen kristal asam kafeat-trometamin.

4.8 Analisis Data

Hasil uji profil disolusi asam kafeat, campuran fisik, dan multikomponen kristal dalam medium HCl 0,1 N diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah menggunakan aplikasi SPSS 25. Berdasarkan hasil signifikansi dari ANOVA, persen terdisolusi dari ketiga

sampel memberikan perbedaan yang nyata dengan nilai Sig. 0,000 (Sig. <0,05) yang berarti H_0 ditolak sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan. Pada uji lanjut Duncan didapatkan bahwa persen terdisolusi ketiga sampel berada pada subset yang berbeda. Hal ini mengartikan bahwa terdapat perbedaan nyata antara ketiga sampel yang diuji.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan, didapat kesimpulan sebagai berikut:

1. Terbentuk multikomponen kristal asam kafeat-trometamin dengan perbandingan 4:6 tipe garam berdasarkan hasil karakterisasi menggunakan sinar-X, analisis termal, analisis FT-IR, mikroskopis.
2. Pembentukan multikomponen kristal asam kafeat-trometamin meningkatkan persen terdisolusi asam kafeat dalam medium HCl 0,1 N sebesar 1,23 kali.
3. Pembentukan multikomponen kristal asam kafeat-trometamin tidak mempengaruhi aktivitas antioksidan asam kafeat

5.2 Saran

Disarankan untuk lebih lanjut untuk melakukan uji stabilitas multikomponen kristal asam kafeat-trometamin.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbaqi, I. M., Darwis, Y., Khan, N. A. K., Assi, R. A., & Khan, A. A. (2016). Ethosomal nanocarriers: The impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials. *International Journal of Nanomedicine*, *11*, 2279–2304. <https://doi.org/10.2147/IJN.S105016>
- Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A. K., Biradha, K., Cheney, M. L., Choudhury, A. R., Desiraju, G. R., Dikundwar, A. G., Dubey, R., Duggirala, N., Ghogale, P. P., Ghosh, S., Goswami, P. K., Goud, N. R., Jetti, R. R. K. R., Karpinski, P., Kaushik, P., Kumar, D., Kumar, V., ... Zaworotko, M. J. (2012). Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? *Crystal Growth and Design*, *12*(5), 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>
- Almarsson, Ö., & Zaworotko, M. J. (2004). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? *Chemical Communications*, *17*, 1889–1896. <https://doi.org/10.1039/b402150a>
- Bagde, S. A., Upadhye, K. P., Dixit, G. R., & Bakhle, S. S. (2016). Formulation and Evaluation of Co-Crystals of Poorly Water Soluble Drug. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *7*(12), 4988. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(12\).4988-97](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(12).4988-97)
- Baltimore, M. (Ed.). (2007). *USP 30-NF 25*. USP Convention.
- Behera, S. (2012). UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, *03*(06). <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000151>
- Bolla, G., Sanphui, P., & Nangia, A. (2013). Solubility advantage of tenoxicam phenolic cocrystals compared to salts. *Crystal Growth and Design*, *13*(5), 1988–2003. <https://doi.org/10.1021/cg4000457>
- British Pharmacopoeia 2009*. (2008). The Stationery Office.
- Brittain, H. (1999). *Analytical Profiles of Drugs Substances and Excipients*.
- Bruni, G., Berbenni, V., Maggi, L., Mustarelli, P., Friuli, V., Ferrara, C., Pardi, F., Castagna, F., Milanese, C., Marini, A., Bruni, G., Berbenni, V., Maggi, L., Mustarelli, P., Friuli, V., Ferrara, C., Pardi, F., Castagna, F., & Girella, A. (2017). Multicomponent crystals of gliclazide and tromethamine : preparation , physico-chemical , and pharmaceutical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *44*(2), 243–250. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1386208>
- Budiman, A., Nurlatifah, E., & Amin, S. (2016). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Glibenclamide by Cocrystal Approach with Solvent Drop Grinding Method. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, *7*(5), 248–250.

- Cerreia Vioglio, P., Chierotti, M. R., & Gobetto, R. (2017). Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *117*, 86–110.
- Chocolate: Modern Science Investigates an Ancient Medicine. (2000). *Journal of Medicinal Food*, *3*(2), 121–125. <https://doi.org/10.1089/109662000416311>
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.
- Dawn, H., & Clarke, M. (2012). *Crystal Engineering of Multi-Component Crystal Forms : The Opportunities and Challenges in Design*. January.
- De Vita, D., Friggeri, L., D'Auria, F. D., Pandolfi, F., Piccoli, F., Panella, S., Palamara, A. T., Simonetti, G., Scipione, L., Di Santo, R., Costi, R., & Tortorella, S. (2014). Activity of caffeic acid derivatives against *Candida albicans* biofilm. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *24*(6), 1502–1505. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.02.005>
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Departemen Kesehatan RI.
- Dudek, M. K., Dudkowski, Ł., Bazyłko, A., Kaźmierski, S., & Kiss, A. K. (2016). Caffeic acid derivatives isolated from the aerial parts of *Galinsoga parviflora* and their effect on inhibiting oxidative burst in human neutrophils. *Phytochemistry Letters*, *16*, 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2016.05.007>
- Fathi, M., Mirlohi, M., Varshosaz, J., & Madani, G. (2013). Novel caffeic acid nanocarrier: Production, characterization, and release modeling. *Journal of Nanomaterials*, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/434632>
- Felton, L. A. (Ed.). (2012). *Remington Education: Physical Pharmacy*. Pharmaceutical Press.
- Friscic, T., Childs, S., Rizvic, & Jones, W. (2009). The Role of Solvent in Mechanochemical and Sonochemical Cocrystal Formation: A Solubility-Based Approach for Predicting Cocrystallisation Outcome. *Crystal Engineering Communicatiin*, *11*(3), 418–426.
- Frišič, T., & Jones, W. (2009). Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. *Crystal Growth and Design*, *9*(3), 1621–1637.
- Glomme, A., März, J., & Dressman, J. B. (2005). Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *94*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/jps.20212>
- Gryl, M., & Stadnicka, K. M. (2019). *A proposal for coherent nomenclature of multi-component crystals research papers*. 53–58. <https://doi.org/10.1107/S2052520618015858>
- Hoffman, M., & Lindeman, J. A. (2012). Co-crystals : Commercial Opportunities and

Patent Considerations w. *Pharmaceutical Salts and Co-Crystals*, 318–329.

- Ji, W., Meng, Q., Ding, L., Wang, F., Dong, J., Zhou, G., & Wang, B. (2016). Measurement and correlation of the solubility of caffeic acid in eight mono and water + ethanol mixed solvents at temperatures from (293.15 to 333.15) K. *Journal of Molecular Liquids*, 224, 1275–1281. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.10.110>
- Karagianni, A., & Malamataris, M. (2018). *Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs*. 1–30. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>
- Khankari, R. K., & Grant, D. J. W. (1995). Pharmaceutical hydrates. *Thermochimica Acta*, 248(C), 61–79. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(94\)01952-D](https://doi.org/10.1016/0040-6031(94)01952-D)
- Kokristal, P., & Kelarutan, T. (2020). *JSTFI Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia Vol. IX, No. 1, April 2020 ISSN: 2303-2138. IX(1)*.
- Kołodziejczyk-Czepas, J., Szejka, M., Pawlak, A., & Żbikowska, H. M. (2015). ANTIOXIDANT ACTIVITY OF CAFFEIC ACID AND ITS DERIVATIVES. *Zywnosc.Nauka.Technologia.Jakosc/Food.Science.Technology.Quality*, 21(3(100)). <https://doi.org/10.15193/zntj/2015/100/035>
- Lee, J., Kim, K. S., & Na, K. (2016). Caffeic acid-coated multifunctional magnetic nanoparticles for the treatment and bimodal imaging of tumours. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 160, 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.058>
- Lombard, J., Loots, L., Le Roex, T., & Haynes, D. A. (2018). Formation of multi-component crystals with a series of pyridinium-carboxyacrylate zwitterions. *CrystEngComm*, 20(1), 25–34. <https://doi.org/10.1039/c7ce01953j>
- Lu, J., & Rohani, S. (2009). Preparation and characterization of theophylline-nicotinamide cocrystal. *Organic Process Research and Development*, 13(6), 1269–1275. <https://doi.org/10.1021/op900047r>
- Magnani, C., Isaac, V. L. B., Correa, M. A., & Salgado, H. R. N. (2014). Caffeic acid: A review of its potential use in medications and cosmetics. *Analytical Methods*, 6(10), 3203–3210. <https://doi.org/10.1039/c3ay41807c>
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
- Mangrulkar, S., Shah, P., Navnager, S., Mazumdar, P., & Chaple, D. (2021). Phytospholipid Complex of Caffeic Acid: Development, In vitro Characterization, and In Vivo Investigation of Antihyperlipidemic and Hepatoprotective Action in Rats. *AAPS PharmSciTech*, 22(1), 28. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01887-7>
- Mcardle, F. A., & Meehan, C. J. (1998). Determination of tromethamine in an eye-care pharmaceutical by capillary electrophoresis. *The Analyst*, 123(August),

1757–1760.

- Monteiro Espíndola, K. M., Ferreira, R. G., Mosquera Narvaez, L. E., Rocha Silva Rosario, A. C., Machado Da Silva, A. H., Bispo Silva, A. G., Oliveira Vieira, A. P., & Chagas Monteiro, M. (2019). Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, *9*(JUN), 3–5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00541>
- Narasimham, L., & Barhate, V. D. (2011). Kinetic and intrinsic solubility determination of some b-blockers and antidiabetics by potentiometry. *Journal of Pharmacy Research*, *4*(2), 532–536.
- National Center for Biotechnology Information. *PubChem Database*. CID=6503, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Amino-2-hydroxymethyl-propane-1_3-diol (diakses pada tanggal 2 Januari 2020). (n.d.).
- National Center for Biotechnology Information. (2021). *PubChem Compound Summary for CID 689043, Caffeic acid*.
- Oliveira, D. M. de, & Bastos, D. H. M. (2011). Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. *Química Nova*, *34*(6), 1051–1056. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000600023>
- Pang, C., Zheng, Z., Shi, L., Sheng, Y., Wei, H., Wang, Z., & Ji, L. (2016). Caffeic acid prevents acetaminophen-induced liver injury by activating the Keap1-Nrf2 antioxidative defense system. *Free Radical Biology and Medicine*, *91*, 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.024>
- Pinho, E., Soares, G., & Henriques, M. (2015). Evaluation of antibacterial activity of caffeic acid encapsulated by β -cyclodextrins. *Journal of Microencapsulation*, *32*(8), 804–810. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1094531>
- Rodrigues, M., Lopes, J., & Sarraguca, M. (2018). Vibrational spectroscopy for cocrystals screening. A comparative study. *Molecules*, *23*(12), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules23123263>
- S. Pradhananga, C. Won-Sik Shim, E. (2015). No Title. *J. Pharmacol*, *763*, 312.
- Saal, C., & Becker, A. (2013). Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *49*(4), 614–623. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.05.026>
- Sari, Y. N., Zaini, E., & Ismed, F. (2019). *Peningkatan Laju Disolusi Piperin Dengan Pembentukan Multikomponen Kristal Menggunakan Asam Nikotinat*. 180–185.
- Setiabudi, A., Hardian, R., & Muzakir, A. (2012). Karakterisasi Material: Ptinsip dan Aplikasinya dalam Penelitian Kimia. In *UPI Press*. UPI Press.
- Setyawan, D., & Zaini, E. (2018). *Polimorf Bahan Aktif Farmasi*. Airlangga University Press.
- Sguizzato, M., Mariani, P., Ferrara, F., Drechsler, M., Hallan, S. S., Huang, N., Simelière, F., Khunti, N., Cortesi, R., Marchetti, N., Valacchi, G., & Esposito, E.

- (2020). Nanoparticulate gels for cutaneous administration of caffeic acid. *Nanomaterials*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nano10050961>
- Shargel, L. (2012). *Applied Biopharmaceutical and Pharmacokinetic* (Seventh Ed). Mc Graw Hill.
- Silva, M. de A. P., & Ferri, F. A. (2017). *Scanning electron microscopy*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0454-5_2
- Spagnol, C. M., Assis, R. P., Brunetti, I. L., Isaac, V. L. B., Salgado, H. R. N., & Corrêa, M. A. (2019). In vitro methods to determine the antioxidant activity of caffeic acid. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 219, 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.04.025>
- Sulistiyani, M. (2017). Optimasi Pengukuran Spektrum Vibrasi Sampel Protein Menggunakan Spektrofotometer Fourier Transform Infra Red (FTIR). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 6(2), 173–180.
- Tilborg, A., Norberg, B., & Wouters, J. (2014). Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: A brief structural overview of the state-of-art. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 411–426. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.045>
- Vimalson, C. (2016). Techniques to Enhance Solubility of Hydrophobic Drugs : An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2016(2), 1–5.
- Yadav, S., Gupta, P. C., Sharma, N., & Kuma, J. (2014). Cocrystals : An Emerging Approach to Modify Physicochemical Properties of Drugs. *American Journal of PharmTech Research*, 4(January).
- Yuliandra, Y., Izadihari, R., Rosaini, H., & Zaworotko, M. J. (2019). Multicomponent crystals of mefenamic acid – tromethamine with improved dissolution rate. *Journal of Research in Pharmacy*, 23(6), 988–996.
- Zaini, Erizal, Ausal Halim, Sundani N. Soewandhi, dan D. S. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim melalui Metode Kokristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5, 205–212.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., Halim, A., Uekusa, H., & Fujii, K. (2010). Cocrystalline phase transformation of binary mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole by slurry technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3(4), 26–29.
- Zalte, A. G., Darekar, A. B., & Gondkar, S. B. (2014). Cocrystals : An Emerging Approach to Modify Physicochemical Properties of Drugs. *American Journal of PharmTech Research*, 4(January).

