

**STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL OBAT DIURETIK
FUROSEMID DENGAN KOFORMER ASAM TARTRAT**

SKRIPSI



Diajukan oleh:

Anie Khaerina Sintara

1700023158

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

**STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL OBAT DIURETIK
FUROSEMID DENGAN KOFORMER ASAM TARTRAT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam

Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta



Oleh:

Anie Khaerina Sintara

1700023158

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL OBAT DIURETIK FUROSEMID DENGAN KOFORMER ASAM TARTRAT

Oleh:

Anie Khaerina Sintara

1700023158

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada tanggal :

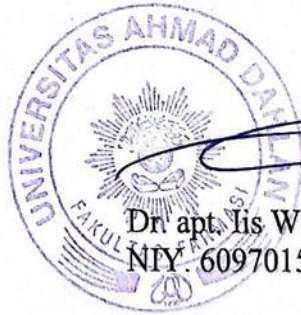
Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan



Pembimbing Utama

Dr. apt. Dwi Utami, M.Si.
NIY. 60010299

Dekan



Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si.
NIY. 60970157

Penguji :

1. Dr. apt. Dwi Utami, M.Si.
2. Prof. Dr. apt. Nurkhasanah, M.Si.
3. Dr. apt. Arif Budi Setianto, M.Si.

Three horizontal lines with handwritten signatures above them, corresponding to the examiners listed on the left.

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anie Khaerina Sintara
NIM : 1700023158
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Judul Penelitian : Studi Pembentukan Kokristal Obat Diuretik Furosemid dengan Koformer Asam Tartrat

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa studi ini adalah hasil karya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya tidak bersifat materi yang di publikasikan atau ditulis orang lain atau dipakai untuk menyelesaikan studi di perguruan tinggi lain kecuali pada bagian-bagian tertentu yang saya ambil sebagai acuan. Apabila terbukti pernyataan ini tidak benar, sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya.

Yogyakarta, 5 Mei 2024
Yang menyatakan,



Anie Khaerina Sintara

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anie Khaerina Sintara
NIM : 1700023158
Email : anie1700023158@webmail.uad.ac.id
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Judul Tugas Akhir : Studi Pembentukan Kokristal Obat Diuretik Furosemid dengan Koformer Asam Tartrat

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun Institusi pendidikan lain.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan di daftar pustaka.

Pertanyaan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa penyabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, 5 Mei 2024



Anie Khaerina Sintara

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anie Khaerina Sintara
NIM : 1700023158
Email : anie1700023158@webmail.uad.ac.id
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Judul Tugas Akhir : Studi Pembentukan Kokristal Obat Diuretik Furosemid dengan Koformer Asam Tartrat

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses, serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut (beri tanda pada kotak):

Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi *Repository* Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 5 Mei 2024



Anie Khaerina Sintara

Mengetahui,
Pembimbing



Dr. apt. Dwi Utami, M.Si.

PERSEMBAHAN

Bacalah dengan menyebut nama Tuhanmu. Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah, dan Tuhanmulah yang maha mulia. Yang mengajarkan manusia dengan pena, Dia mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya (QS: Al-Alaq 1-5). Sembah sujud serta syukur kepada Allah SWT atas taburan cinta, kasih, karunia, dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga karya sederhana ini dapat terselesaikan.

Karya sederhana ini kupersembahkan kepada:

Mama (Endang Esyati) dan Bapak (Atmaja)

Sebagai ungkapan rasa hormat, tanda bakti, tanggung jawab, cinta, dan rasa terima kasihku untuk Mama dan Bapak yang telah memberikan dukungan, cinta kasih, pengorbanan dan perjuangan untuk putrimu bisa menyelesaikan studi sarjana. Semoga Mama dan Bapak selalu diberi kesehatan, umur panjang, dan tetap dalam perlindungan Allah SWT.

Adikku (Meily Elfarianti)

Teristimewa untuk adikku, Meily yang selalu menyemangati dan mendukungku. Semoga kamu juga bisa menempuh pendidikan sarjana.

Dr. apt. Dwi Utami, M.Si.

Terima kasih atas kesediaan Bu Dwi untuk menjadi dosen pembimbing saya, dan dengan murah hati, sabar, meluangkan waktu yang berharga dalam memberikan bimbingan, saran, dan masukan untuk skripsi ini.

Diriku Sendiri

Perempuan kuat dan luar biasa, terima kasih ya, terima kasih karena tidak pernah berhenti berusaha. Terima kasih untuk tidak pernah menyerah dalam hidup ini. Saya tau ini tidak mudah untuk kamu, saya tau terkadang kamu kelelahan, terkadang kamu ingin menyerah, tapi terima kasih, kamu masih terus berjalan.

Teman Seperjuanganku

Tim Skripsi, Nada dan Salma, terima kasih atas pengertian dan kerjasamanya, terima kasih sudah mau direpotkan. Teman seperjuanganku sejak 2017 (Nur Fauziah) terima kasih karena selalu ada dan menemani dikala suka maupun duka.

Almamaterku

Universitas Ahmad Dahlan.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul “Studi Pembentukan Kokristal Obat Diuretik Furosemid dengan Koformer Asam Tartrat”. Skripsi ini disusun guna untuk melengkapi persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dukungan, dan do'a banyak pihak. Untuk itu, dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya, serta penghargaan yang tak terhingga kepada:

1. Dr. apt. Dwi Utami, M.Si., selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk selalu memberikan arahan, bimbingan, dukungan serta masukan yang sangat berharga bagi penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. apt. Nurkhasanah, M.Si., selaku dosen penguji I, yang telah memberikan kritik, masukan, dan saran demi menyempurnakan skripsi ini.
3. Dr. apt. Arif Budi Setianto, M.Si., selaku dosen penguji II, yang telah memberikan kritik, masukan, dan saran demi menyempurnakan skripsi ini.
4. apt. Muhammad Muhlis S.Si., Sp.FRS., selaku dosen wali yang selalu memberikan saran, motivasi, dan semangat selama masa perkuliahan.
5. Dr. Muchlas, M.T., selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
6. Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
7. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D., selaku Kepala Program Studi Universitas Ahmad Dahlan.
8. Seluruh Bapak/Ibu dosen Program Studi Farmasi atas ilmu pengetahuan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan S1.
9. Seluruh staff dan laboran Program Studi Farmasi yang telah membantu dan memberikan fasilitas kepada penulis selama penelitian hingga penyelesaian skripsi ini.
10. Orang tuaku tercinta, Endang Esyati dan Atmaja, serta keluarga besar penulis, terimakasih senantiasa selalu memberikan doa, dukungan, dan kasih sayang, serta ketulusannya dalam mendampingi penulis untuk meraih pendidikan hingga saat ini.
11. Tim skripsi, Nada Lentera Raista Gusma dan Salma Fawaati Sudarman terimakasih banyak atas kerjasamanya untuk saling membantu dan berjuang bersama hingga terselesaikannya skripsi ini.
12. Sahabatku, Nur Fuziah, terimakasih sudah setia kebersamaan dan membantu penulis dalam segala hal, baik nasehat, semangat, bantuan fisik, maupun pikiran, hingga selalu ada disaat penulis senang maupun susah.

13. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis cantumkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang terbaik, melimpahkan keberkahan dan rahmat-Nya, atas segala pengorbanan, bantuan, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, karena hal tersebut tidak terlepas dari kelemahan dan keterbatasan penulis. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya, dan ilmu farmasi pada khususnya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Yogyakarta, 5 Mei 2024



Anie Khaerina Sintara

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	v
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES	vi
PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kajian Teori	5
1. Kokristal	5
2. Furosemid	6
3. Asam Tartrat	8
4. Koformer	8
5. Metode Pembentukan Kokristal	10
6. Karakterisasi kokristal	12
B. Hasil Penelitian yang Relevan	13
C. Kerangka Berfikir	14
D. Hipotesis	16
BAB III METODE PENELITIAN	17
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	17
B. Sampel	17
C. Bahan dan Alat yang Digunakan	17
D. Variabel Penelitian	18
1. Klasifikasi Variabel	18
2. Definisi Operasional	18
E. Prosedur Penelitian	19
1. Karakterisasi Bahan Baku	19
2. Pembuatan Campuran Fisik Furosemid-Asam Tartrat	20
3. Pembentukan Kokristal Furosemid-Asam Tartrat	20
4. Karakterisasi Kokristal Furosemid-Asam Tartrat	20
5. Uji Kelarutan	21

F. Analisis Data	22
1. Diagram Fasa Campuran Fisik.....	22
2. <i>Powder X-ray Diffraction</i> (PXRD).....	22
3. <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	23
4. Uji kelarutan.....	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Karakterisasi Bahan Baku	24
1. Furosemid	24
2. Asam Tartrat	28
B. Diagram Fasa Furosemid-Asam Tartrat.....	30
C. Karakterisasi Kokristal.....	32
1. Uji Titik Lebur	33
2. <i>Powder X-Ray Diffraction</i> (PXRD).....	33
3. <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (FTIR)	35
D. Uji Kelarutan.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
A. Kesimpulan	42
B. Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

Tabel I. Hasil Analisis FTIR Furosemid	26
Tabel II. Hasil Analisis FTIR Asam Tartrat.....	29
Tabel III. Titik Lebur Campuran Fisik Furosemid-Asam Tartrat	31
Tabel IV. Prediksi Hasil Interaksi Ikatan Hidrogen Furosemid-Asam Tartrat	38
Tabel V. Hasil Uji Kelarutan Furosemid, Campuran Fisik, dan Hasil <i>Neat Grinding</i>	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Ikatan Hidrogen dalam Kokristalisasi.....	6
Gambar 2.	Struktur Kimia Furosemid.....	6
Gambar 3.	Struktur Kimia Asam Tartrat.....	8
Gambar 4.	Skema Kerangka Berfikir Penelitian.....	15
Gambar 5.	Spektra FTIR Furosemid (a) Literatur (Jassim, 2017) dan (b) Hasil Penelitian.....	25
Gambar 6.	Pola Difraktogram Furosemid (a) Data CSD kode FURSEM03 dan (b) Hasil Penelitian.....	27
Gambar 7.	Spektra FTIR Asam Tartrat (a) literatur (Aithal <i>et al.</i> , 2017) dan (b) Hasil Penelitian.....	28
Gambar 8.	Pola Difraktogram Asam Tartrat (CSD ZZZDUI02)	29
Gambar 9.	Diagram Fasa Campuran Fisik Furosemid – Asam Tartrat...	31
Gambar 10.	Overlay Spektra XRD (a) Furosemid (b) Asam Tartrat (c) Campuran Fisik dan (d) Hasil <i>Neat Grinding</i> Furosemid- Asam Tartrat.....	34
Gambar 11.	Overlay Spektra FTIR (a) Furosemid (b) Asam Tartrat (c) Campuran Fisik (5:) dan (d) Hasil <i>Neat Grinding</i> (5:5)	36
Gambar 12.	Profil Kelarutan Furosemid-Asam Tartrat.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penimbangan Bahan Baku Furosemid dan Asam Tartrat.....	47
Lampiran 2. Bahan Baku yang Digunakan	48
Lampiran 3. Alat yang Digunakan	48
Lampiran 4. Pengukuran Titik Lebur	49
Lampiran 5. Uji Kelarutan Furosemid-Asam Tartrat.....	50

INTISARI

Furosemid merupakan diuretik kuat yang termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV dengan kelarutan dan permeabilitas rendah. Obat dengan kelarutan rendah cenderung diserap lambat oleh saluran pencernaan, sehingga diperlukan modifikasi, seperti kokristalisasi antara bahan aktif dengan koformer. Berdasarkan analisis sinton, asam tartrat merupakan koformer yang potensial. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi terjadinya interaksi fisik yang bertendensi membentuk kokristal.

Penelitian diawali dengan pembuatan kokristal furosemid-asam tartrat (5:5) menggunakan metode *neat grinding*. Tahap selanjutnya adalah karakterisasi dengan analisis titik lebur, PXRD, dan FTIR. Tahap terakhir adalah uji kelarutan. Hasil analisis dibandingkan antara furosemid murni, campuran fisik, dan kandidat kokristalnya.

Karakterisasi PXRD menunjukkan puncak-puncak yang dihasilkan hampir sama dengan campuran fisik (CF). Analisis FTIR menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang pada gugus fungsi NH yaitu dari 3398 cm^{-1} ke 3396 cm^{-1} . Pergeseran bilangan gelombang relatif kecil. Analisis uji kelarutan didapatkan jumlah furosemid terlarut pada pengambilan sampel 24 jam sebesar $(7,73 \pm 0,138)$ mg/L, CF $(8,22 \pm 0,054)$ mg/L, hasil *neat grinding* $(10,3 \pm 0,118)$ mg/L. Pada waktu 48 jam, diperoleh kadar furosemid $(8,39 \pm 0,191)$ mg/L, CF $(8,76 \pm 0,087)$ mg/L, hasil *neat grinding* $(11,25 \pm 0,065)$ mg/L. Pada waktu 72 diperoleh kadar furosemid $(6,97 \pm 0,069)$ mg/L, CF $(8,10 \pm 0,176)$ mg/L, hasil *neat grinding* $(10,75 \pm 0,064)$ mg/L. Pada waktu 24, 48, 72 jam, hasil *neat grinding* furosemid meningkatkan kelarutan 1,06; 1,34 dan 1,54 kali lebih tinggi dibandingkan furosemid murni.

Hasil karakterisasi dan uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal furosemid-asam tartrat tidak terbentuk.

Kata Kunci: Kokristal, furosemid, asam tartrat, *neat grinding*, uji kelarutan

ABSTRACT

Furosemide is a potent diuretic classified as class IV in the Biopharmaceutical Classification System (BCS), characterized by low solubility and permeability. Drugs with low solubility tend to be absorbed slowly by the digestive system, thus requiring modifications such as co-crystallization with a co-former. Based on synthon analysis, tartaric acid is a potential co-former. The aim of this research is to identify the occurrence of physical interactions with a tendency to form a co-crystal.

The research began with the preparation of a furosemide-tartaric acid co-crystal (5:5) using the neat grinding method. The subsequent step involved characterization through melting point analysis, PXRD, and FTIR. The final stage comprised solubility testing. The analysis results were then compared among pure furosemide, physical mixtures, and the co-crystal candidates.

The PXRD characterization indicated peaks that were nearly identical to those generated by the physical mixture (CF). FTIR analysis revealed a slight shift in wavenumber for the NH functional group, from 3398 cm^{-1} to 3396 cm^{-1} , indicating a small shift. Solubility testing analysis showed the amount of dissolved furosemide in the 24-hour sample to be $(7.73 \pm 0.138)\text{ mg/L}$, CF $(8.22 \pm 0.054)\text{ mg/L}$, and neat grinding results $(10.3 \pm 0.118)\text{ mg/L}$. At 48 hours, furosemide content was $(8.39 \pm 0.191)\text{ mg/L}$, CF $(8.76 \pm 0.087)\text{ mg/L}$, and neat grinding results $(11.25 \pm 0.065)\text{ mg/L}$. At 72 hours, furosemide content was $(6.97 \pm 0.069)\text{ mg/L}$, CF $(8.10 \pm 0.176)\text{ mg/L}$, and neat grinding results $(10.75 \pm 0.064)\text{ mg/L}$. At 24, 48, and 72 hours, neat grinding of furosemide increased solubility by 1.06, 1.34, and 1.54 times higher compared to pure furosemide.

The characterization results and solubility testing indicate that the furosemide-tartaric acid co-crystal did not form.

Keywords: Co-crystal, furosemide, tartaric acid, neat grinding, solubility testing