

Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Peningkatan Laju Disolusi Piperin-Asam Sinamat dengan Teknik Penguapan Pelarut

Maria Dona Octavia*, Ella Santi, Sanezea Effendy, Yeni Novita Sari, Addina Zafrul

Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, 25147, Sumatera Barat, Indonesia

*E-mail: dhonaoctavia@gmail.com

Abstrak

Piperin merupakan senyawa golongan alkaloid yang terdapat pada buah dan akar dari tumbuhan lada hitam atau *Piper nigrum* L. Piperin diketahui memiliki khasiat sebagai antibakteri, antioksidan, antikanker dan antiinflamasi. Piperin tergolong ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Untuk meningkatkan kelarutan senyawa piperin dilakukan modifikasi sifat fisikokimia piperin dengan pembentukan multikomponen kristal piperin menggunakan koformer asam sinamat perbandingan 3:7 mol dengan metode penguapan pelarut. Karakterisasi sifat fisikokimis dilakukan dengan Spektrum FT-IR menunjukkan terjadi pergeseran yang tidak signifikan pada bilangan gelombang, Difraksi Sinar-X menunjukkan terjadi penurunan intensitas, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) menunjukkan terjadinya penurunan titik lebur dan nilai entalpi, *Scanning Electron Microscope* (SEM) menunjukkan morfologi bentuk kristal yang berbeda dengan piperin murni maupun asam sinamat. Laju disolusi piperin meningkat ditunjukkan oleh persentase terdisolusi pada menit ke-60 piperin 7,9487%, campuran fisik 16,5503%, dan multikomponen kristal 23,7222%. Dapat disimpulkan bahwa pembentukan multikomponen kristal piperin asam sinamat dapat memperbaiki sifat fisikokimia piperin dan meningkatkan laju disolusi piperin 2,98 kalinya.

Keyword: asam sinamat, piperin, multikomponen kristal, profil disolusi, teknik penguapan pelarut

Abstract

Piperine is an alkaloid compound found in the fruit and roots of the black pepper plant or *Piper nigrum* L. Piperine is known to have antibacterial, antioxidant, anticancer, and anti-inflammatory properties. Piperine is classified into the *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) class II with low solubility and high permeability. To increase the piperine compound's solubility, modification of piperine's physicochemical properties was carried out by forming multicomponent piperine crystals using a cinnamic acid coformer with a ratio of 3:7 mol with the solvent evaporation method. Characterization of physicochemical properties was carried out with the FT-IR spectrum showing an insignificant shift in wave numbers, X-ray diffraction showing a decrease in intensity, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) showing a reduction in melting point and enthalpy value, and *Scanning Electron Microscope* (SEM) showing a different crystal morphology with pure piperine and cinnamic acid. The dissolution rate of piperine increased as indicated by the percentage of dissolution at 60 minutes of piperine of 7.9487%, physical mixture of 16.5503%, and multicomponent crystals of 23.7222%. It can be concluded that the formation of multicomponent crystals of cinnamic acid piperine can improve piperine's physicochemical properties and increase piperine's dissolution rate 2.98 times.

Keywords: cinnamic acid, piperine, multicomponent crystals, dissolution profile, solvent evaporation technique

PENDAHULUAN

Salah satu sifat fisikokimia yang penting dari suatu zat obat adalah kelarutan, terutama kelarutan sistem dalam air. Obat harus mempunyai kelarutan yang baik agar efektif secara terapi. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut sering kali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna (Allen *et al.*, 2013). Suatu senyawa obat akan menghasilkan efek terapi optimal apabila senyawa obat tersebut memiliki kelarutan yang tinggi terhadap air, namun sejumlah besar senyawa obat memiliki kelarutan yang rendah atau praktis tidak larut air (Voigt, 1994). Kelarutan adalah salah satu sifat fisikokimia dari obat yang menjadi

parameter penting atas laju absorbsi bahan obat ke dalam sirkulasi sistemik untuk mendapatkan respon farmakologi (Martin *et al.*, 1990).

Piperin pertama kali diisolasi oleh Hans Christian Orsted pada 1819 merupakan suatu senyawa golongan alkaloid yang terdapat pada buah dan akar dari tumbuhan lada hitam atau *Piper nigrum* L. termasuk dalam keluarga *piperaceae* yang memberikan rasa pedas pada lada hitam (Vasavirama & Upender, 2014). Lada hitam merupakan tumbuhan asli India yang telah digunakan sebagai bumbu sejak zaman dahulu. Terdapat beberapa jenis alkaloid pada tumbuhan lada hitam, diantaranya piperin, piperidin, piperanin, dan

pipeperatin (Alodeani *et al.*, 2015). Piperin memiliki khasiat sebagai antibakteri, antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antidepresan, gastro-protektif dan dapat meningkatkan penyerapan nutrisi dalam tubuh (Butt *et al.*, 2013).

Piperin merupakan salah satu zat yang praktis tidak larut dalam air. Kelarutan piperin yang sangat rendah dalam air menyebabkan laju disolusi yang rendah merupakan faktor pembatas untuk laju penyerapan obat. Aktivitas farmakologi dari piperin terbatas karena kelarutan piperin yang rendah dalam air. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) piperin termasuk dalam obat kelas II, yaitu obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan permeabilitas yang tinggi (Butt *et al.*, 2013; Vasavirama & Upender, 2014).

Kelarutan obat dalam air dapat ditingkatkan salah satunya dengan pembentukan multikomponen kristal. Multikomponen kristal terdiri dari kokristal, garam, solvat dan hidrat. Multikomponen kristal merupakan rekayasa kristal dalam pembentukan fase baru dan mengubah sifat fisikokimia suatu obat, sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, stabilitas fisik dan kimia serta kompresibilitas (Ainurofiq *et al.*, 2018; Putra *et al.*, 2016).

Pembentukan multikomponen kristal piperin menggunakan asam sinamat sebagai koformer yang didasarkan pada selisih nilai pK_a basa dari piperin dan pK_a asam dari asam sinamat. Berdasarkan nilai dari ΔpK_a , antara piperin pK_a 12,22 dan asam sinamat 4,4 yaitu 7,82. Nilai ini memiliki $\Delta pK_a > 3$, maka berdasarkan dari nilai ΔpK_a 7,82 ini terjadi transfer proton sehingga menghasilkan multikomponen kristal (Berry & Steed, 2017; Sekhon, 2012).

Pada umumnya koformer merupakan senyawa asam organik, dan mampu berinteraksi dengan bahan aktif farmasi melalui ikatan hidrogen. Beberapa golongan koformer yang sering digunakan adalah golongan asam karboksilat, amida dan alkohol. Gugus fungsi tersebut lebih sering berinteraksi satu sama lain dalam sebuah sistem kokristal.

Koformer yang dipilih harus bersifat tidak toksik dan memenuhi syarat secara farmasetik (Bavishi & Borkhataria, 2016; Thakuria *et al.*, 2013).

Penelitian Sari *et al.*, 2019 menunjukkan bahwa multikomponen kristal piperin asam nikotinat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut terjadi peningkatan kelarutan 1,5 kali lipat dan profil disolusi 2,5 kali. (Sari *et al.*, 2019). Selanjutnya pembuatan multikomponen kristal piperin dengan koformer kuersetin yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan kelarutan piperin sebesar 1,4 kali lipat jika dibandingkan dengan piperin murni (Jessica *et al.*, 2021). Penelitian Octavia *et al.*, 2023, menunjukkan bahwa multikomponen kristal piperin asam nikotinat dengan metode *solvent drop grinding* dapat memperbaiki sifat fisikokimia, meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin secara signifikan (Octavia *et al.*, 2023). Octavia *et al.*, 2024 pembentukan multikomponen kristal piperin asam glutamate dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi piperin (Octavia *et al.*, 2024).

Penelitian sebelumnya penggunaan asam sinamat sebagai koformer menunjukkan laju disolusi kokristal carbamazepine dengan asam sinamat lebih tinggi dari carbamazepine murni (Shayanfar *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan Hiendrawan menunjukkan bahwa kokristal itraconazole dengan koformer asam sinamat dapat meningkatkan kelarutan itraconazole. Temuan ini menunjukkan bahwa pemilihan koformer asam sinamat dapat mempengaruhi sifat fisikokimia obat dan meningkatkan laju disolusi serta kelarutan carbamazepine dan itraconazole (Hiendrawan *et al.*, 2018).

Salah satu metode pembuatan multikomponen kristal adalah penguapan pelarut. Metode ini paling umum digunakan dan memiliki kelebihan yaitu sederhana, lebih ekonomis, ramah lingkungan, mudah dilakukan, dan efisien, dimana pada beberapa penelitian menunjukkan hasil peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal dengan koformer asam malonat untuk metode penguapan pelarut sebesar 4 kali lebih besar



dari zat murni pada ketoprofen dan 7 kali lebih besar dari zat murni pada glimepirid dibandingkan dengan metode penggilingan kering (Shafira & Destiani, 2018).

Berdasarkan hal di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan memformulasi piperin melalui multikomponen kristal dengan koformer asam sinamat dengan perbandingan 3:7 mol menggunakan teknik penguapan pelarut. Pembuatan multikomponen kristal piperin dengan asam sinamat diharapkan dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan kelarutan piperin dalam air.

METODE

Alat

Timbangan analitik digital, *Fourier transformation infrared spektrofotometer* (Perkin Elmer, Amerika), difraktometer sinar-X (Philips X'Pert Powder, Belanda), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Setaram DSC 131 Evo, Prancis), *Scanning Electron Microscopy* (Hitachi S-3400N, Jepang), Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV 1800, Japan), Alat disolusi (Copley Scientific NE4-COPD, Inggris), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Hitachi, Japan).

Bahan

Piperin (PT Bocsci, USA), Piperin (Sigma Aldrich), asam sinamat (TCI, Jepang), etanol (Merck), kalium dihydrogen pospat (Merck), natrium hidroksida (Merck), asetonitril KCKT *grade* (The Merck), metanol KCKT *grade* (Merck), *aquadest* (Pt. Novalindo).

Prosedur Kerja

Pembuatan Campuran Fisika Piperin – Asam Sinamat

Campuran fisika piperin–asam sinamat dibuat dengan perbandingan mol 3:7, lalu dicampurkan ke dalam lumpang dan diaduk selama 30 menit menggunakan sudip tanpa adanya tekanan. Kemudian pindahkan ke atas perkamen besar dan ratakan campuran

tersebut. Campuran tersebut dibagi menjadi 5 bagian, masing-masing bagiannya diambil dan diaduk di dalam lumpang hingga homogen dan diratakan kembali perlakuan tersebut sebanyak 3 kali pengulangan, setelah proses pencampuran selesai, simpan campuran fisik ke dalam desikator dan dilakukan uji karakterisasi.

Pembuatan Multikomponen Kristal Piperin - Asam sinamat

Multikomponen kristal piperin-asam sinamat dibuat dengan perbandingan mol 3:7. Piperin yang dan asam sinamat dilarutkan dengan etanol $pa \pm 200$ mL sampai terbentuk larutan yang jernih. Larutan tersebut disimpan pada suhu ruang selama 10 hari sampai terbentuk massa yang kering, dan setelah kering masa disimpan dalam desikator dan dilakukan uji karakterisasi (Sari *et al.*, 2019).

Karakteristik Multikomponen Kristal Piperin - Asam Sinamat

Analisa FT-IR

Analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer FT-IR (Perkin Elmer, USA). Uji dilakukan terhadap sampel yang telah disiapkan pada tempat sampel yang sudah bersih dan kering kemudian lakukan analisis sampel pada bilangan gelombang antara 400-4000 cm^{-1} dengan spektrofotometer FT-IR. Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan ke cetakan die dan sampel tersebut kemudian dikempa kedalam suatu cakram pada kondisi hampa udara (Sari *et al.*, 2019; Octavia *et al.*, 2023).

Difraksi Sinar-X

Analisis difraksi sinar-X menggunakan difraktometer sinar-X (PAN Alytical X'Pert PRO, Belanda) dimana pola-pola XRD serbuk ditelusuri menggunakan difraksi sinar-X pada sampel, dengan menggunakan logam target Cu, $K\alpha$ filter, voltase 40 Kv, arus 30 mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan 0,04°C dengan resolusi detektor pada 2α (sudut difraksi) antara 10°C dan 80°C pada

temperatur ruangan (Sari *et al.*, 2019; Octavia *et al.*, 2024).

Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) analisis ini menggunakan DSC (SETARAM 131 Evo, France). Sampel ditimbang 5 mg dan dipanaskan pada panci alumunium pada temperatur 30 - 300 °C dengan kecepatan pemanasan sekitar 20 °C/menit (Sari *et al.*, 2019; Octavia *et al.*, 2023).

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) menggunakan SEM Hitachi S-3400N, Jepang. Serbuk diletakkan pada tempat sampel yang terbuat dari aluminium dan dilapisi dengan emas ketebalan 10 nm. Voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA. Sampel kemudian diamati pada pembesaran 500x (Sari *et al.*, 2019).

Penentuan profil disolusi

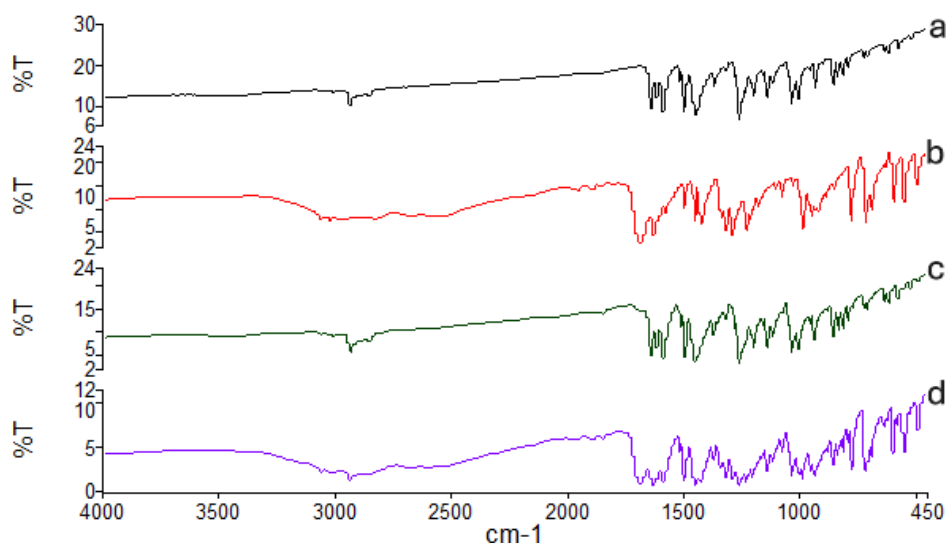
Penetapan disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (Copley Scientific NE4-COPD, inggris), dengan medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml, dengan kecepatan putaran 100 rpm pada suhu 37 °C ± 0,5 °C. Setara 50 mg sampel dimasukkan ke dalam wadah disolusi. Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit. Pada setiap pemipetan, medium disolusi diganti dan diambil pada suhu yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Masing-masing larutan

disaring dengan penyaring membran menggunakan kertas saring *Whatmann* ukuran pori 0,45 µm. Kemudian dianalisa dengan menggunakan KCKT (Hitachi, Japan) dengan fase gerak asetonitril:air (90 : 10), fase diam kolom Phenomenek/ODS C18 4,6 x 150 mm, laju alir 1,5 mL/menit, volume penyuntikan 20 µL, sehingga diperoleh luas area dan dihitung jumlah piperin yang terlarut persatuan waktu (Octavia *et al.*, 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis spektroskopi FT-IR (*fourier transformation infrared*) dilakukan untuk melihat interaksi kimia melalui perubahan gugus fungsi yang ada pada multikomponen kristal piperin-asam sinamat. Setiap ikatan dalam suatu senyawa menyerap sinar inframerah. Ikatan tersebut dapat mengalami *stretching* (peregangan) ataupun *bending* (pengerutan) dari ikatan kovalen dalam suatu molekul dan biasanya ikatan yang mempunyai momen dipol yang dapat menyerap radiasi inframerah. (Wouters & Quere, 2012).

Hasil karakterisasi pada spektrum FT-IR serbuk piperin murni pada Gambar 1 Tabel I. Spektrum FT IR piperin menunjukkan gugus fungsi yang khas pada bilangan gelombang 2941 cm⁻¹ C-H aromatik, C-H alifatik 2861 cm⁻¹, 1634 cm⁻¹ regangan aromatik C=O, 1256 cm⁻¹ regangan C-O, 1449 cm⁻¹ regangan C=C cm⁻¹ (Octavia *et al.*, 2023; Octavia *et al.*, 2024).

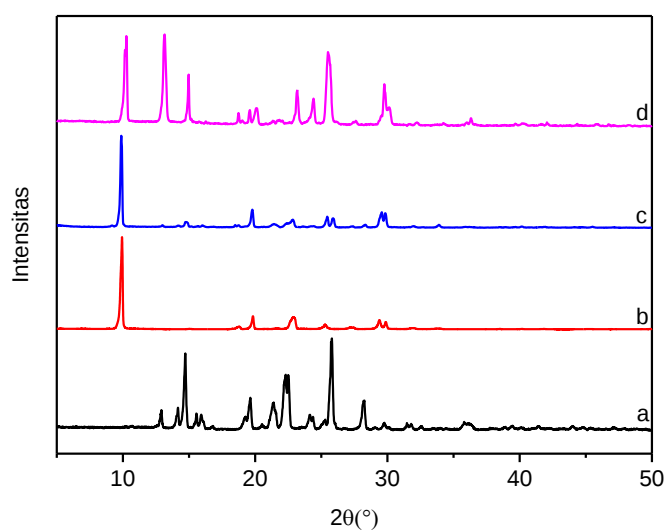


Gambar 1. Spektrum FT-IR Piperin (a), asam sinamat (b), multikomponen kristal piperin-asam sinamat (c) dan campuran fisika piperin asam sinamat (d).

Spektrum FT-IR asam sinamat menunjukkan puncak yang khas pada bilangan gelombang dengan gugus fungsi O-H karboksilat 3067 cm^{-1} ; C-H aromatik 3027 cm^{-1} ; C-H alifatik 2983 cm^{-1} ; C=O 1686 cm^{-1} ; C=C aromatik 1449 cm^{-1} ; C-O 1285 cm^{-1} (Stuart, 2004; Mutahir *et al.*, 2023). Multikomponen kristal piperin asam sinamat terdapat puncak spektrum yang menunjukkan pergeseran bilangan gelombang, namun masih berada dalam rentang bilangan gelombang masing-masing gugus fungsi. Perubahan posisi dan intensitas dari vibrasi mengkonfirmasi

terbentuknya ikatan hidrogen baru, terutama pada gugus fungsi O-H, C=O, dan C-O (Stuart, 2004).

Difraksi sinar-X serbuk merupakan salah metode yang penting dalam melakukan karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*) untuk mengetahui apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen (Zaini *et al.*, 2011).

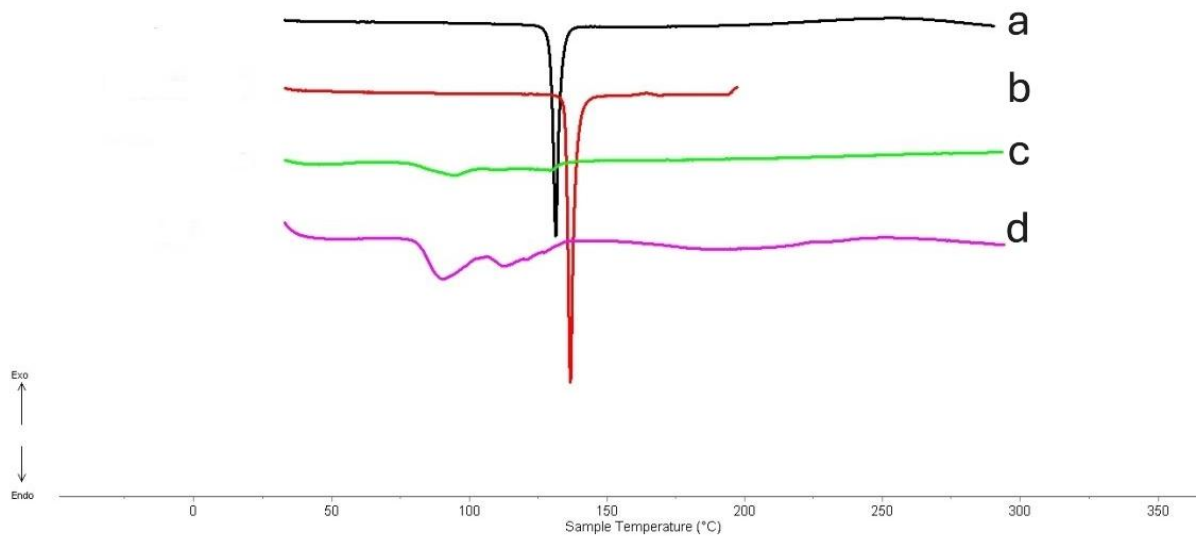


Gambar 2. Difraktogram Piperin (a), asam sinamat (b), multikomponen kristal piperin-asam sinamat (c) dan campuran fisika piperin asam sinamat (d).

Hasil analisa difraksi sinar-X dapat dilihat pada Gambar 2. Difraktogram piperin menunjukkan puncak intensitas yang spesifik pada sudut difraksi 2 θ : 14,6916; 19,6836; 22,2706; 25,7806; dan 28,1856 dengan intensitas 3823,44; 1679,65; 2417,59; 4945,548; dan 1559,34. difraktogram asam sinamat murni menunjukkan puncak karakteristik yang spesifik pada sudut difraksi 2 θ : 9,8751; 14,6916; 19,6836; 22,2706; 25,7806; dan 28,1856 dengan intensitas 1428,157; 5451,077; 2512,588; 5151,595; 6736,174; 2485,315. Difraktogram sinar-X campuran fisika dan multikomponen kristal menunjukkan pola difraksi yang sama dengan komponen campuran pembentuknya. Dari hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa difraktogram piperin, campuran fisika dan multikomponen kristal menunjukkan

perbedaan signifikan pada penurunan intensitas pada sudut 2 θ . Terjadinya penurunan intensitas dari multikomponen kristal dibandingkan dengan piperin menyebabkan energi yang dibutuhkan untuk lepas lebih kecil dibandingkan bentuk kristalnya (Ansel, 2008).

Analisa DSC merupakan instrumen analitik yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi dalam keadaan padat (*solid state interaction*) antara dua atau lebih material obat. Analisa DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat materi diberikan energi panas berupa peristiwa peleburan, rekristalisasi, desolvasi dan transformasi fase padat yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram analisa (Zaini *et al.*, 2011).



Gambar 3. Termogram Piperin, asam sinamat, multikomponen kristal piperin-asam sinamat dan campuran fisika piperin asam sinamat.

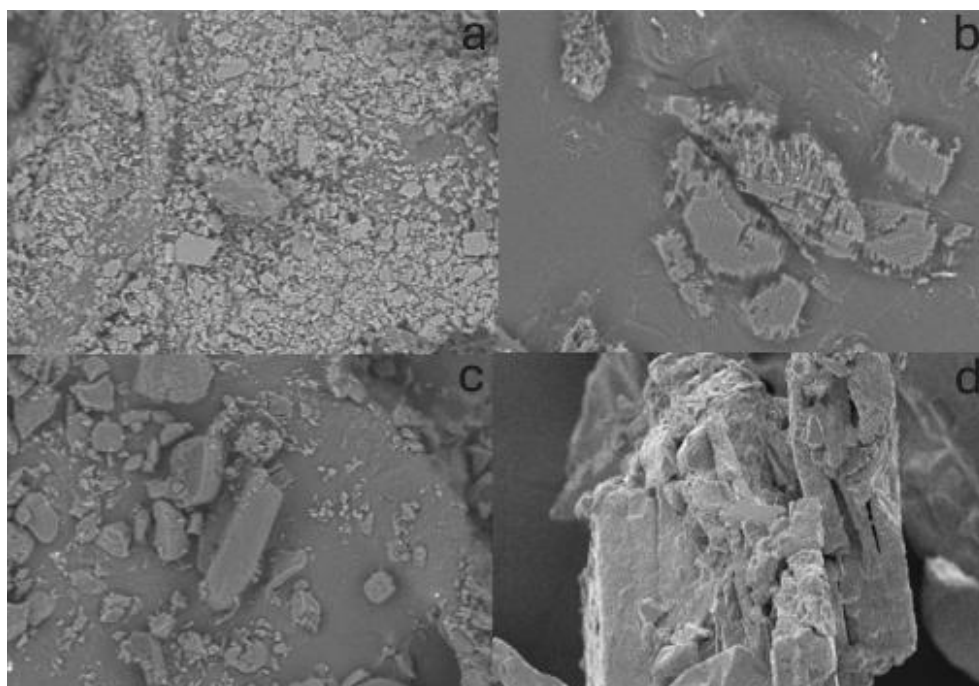
Tabel I. Data *differential scanning calorimeter* (DSC) piperin, asam sinamat, campuran fisik, multikomponen piperin-asam sinamat.

Sampel	Entalpi (j/g)	Puncak maksimum (°C/s)
Piperin	130,649	132,622
Asam sinamat	86,095	136,451
Multikomponen kristal	17,066	94,25
Campuran fisika	27,431	113,455

Hasil analisa DSC dapat dilihat pada Gambar 3 Tabel I. Termogram piperin menunjukkan puncak endotermik yang tajam dan jhas pada 132,622°C dengan nilai entalpi 130,649 J/g. Termogram asam sinamat menunjukkan puncak endotermik yang tajam dengan titik lebur 136,451°C dan nilai entalpi 86,095 J/g. Termogram campuran fisika dan multikomponen kristal menunjukkan puncak endotermik dengan jarak lebur yang lebar dengan nilai entalpi yang lebih rendah dibandingkan dengan piperin dan asam sinamat. Penurunan titik leleh dan nilai entalpi multikomponen kristal piperin-asam sinamat mengindikasikan terjadinya penurunan energi yang dibutuhkan oleh kisi-kisi kristal piperin-asam sinamat untuk berikatan sehingga meningkatkan kelarutan piperin (Wouters & Quere, 2012).

Pemeriksaan morfologi atau habit kristal piperin dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dengan perbesaran 500x. Hasil SEM piperin, asam

sinamat, campuran fisika dan multikomponen kristal dapat dilihat pada Gambar 4. Hasil yang diperoleh menunjukkan bentuk habit morfologi kristal piperin berbentuk bongkahan persegi panjang yang kecil-kecil. Morfologi asam sinamat menunjukkan habit kristal berbentuk bongkahan besar yang tidak beraturan, hal ini sangat berbeda dengan morfologi yang ditunjukkan multikomponen kristal dan campuran fisika. Mikograf multikomponen kristal piperin-asam sinamat dan campuran fisika pada perbesaran 500x menunjukkan bahwa piperin dan asam sinamat tidak terlihat jelas pada masing-masing mikograf. Hal ini menunjukkan bahwa multikomponen kristal yang dibuat dengan penguapan pelarut telah terbentuk karena tidak dapat dibedakan lagi morfologi masing-masing penyusunnya dimana piperin sudah terdispersi ke dalam asam sinamat.



Gambar 4. Mikograf Piperin (a), asam sinamat (b), multikomponen kristal piperin-asam sinamat (c) dan campuran fisika piperin asam sinamat (d) pada perbesaran 500x.

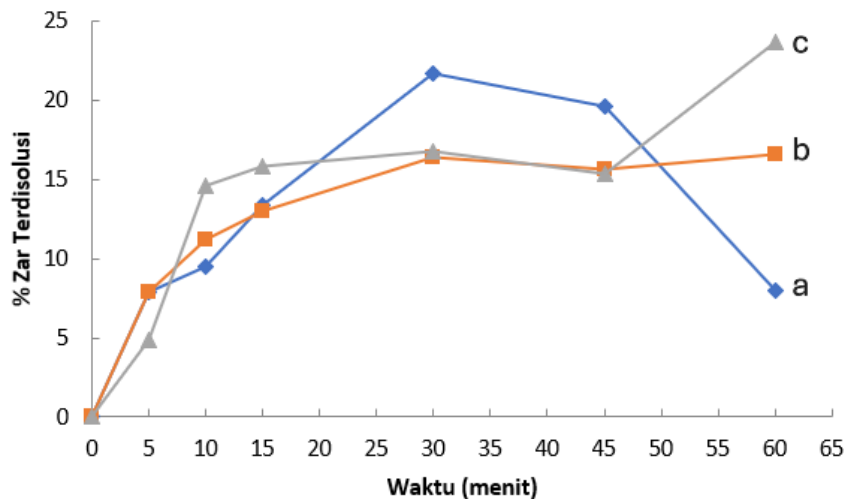
Penentuan laju disolusi suatu obat merupakan parameter yang penting dalam

memformulasikan suatu sediaan obat. Laju disolusi secara signifikan dipengaruhi oleh

sifat fisikokimia dan formulasi obat. Pembentukan multikomponen kristal tipe garam dari zat aktif telah terbukti dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan kompretilibitas (Grothe *et al.*, 2016).

Kurva pesen zat terdisolusi piperin, multikomponen kristal dan campuran fisika dapat dilihat pada Gambar 5. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan % zat terdisolusi multikomponen kristal piperin-asam sinamat dengan perbandingan 3:7 mol yang dibuat dengan metode penguapan pelarut pada menit ke 60 menunjukan peningkatan persen

terdisolusi dibandingkan dari dari piperin dan campuran fisika dengan nilai berturut-turut: 23,7222% 7,9487%, dan 16,5503%. Hal tersebut menunjukkan peningkatan laju disolusi multikomponen piperin-asam sinamat 2,98 kali dibandingkan piperin. Peningkatan laju disolusi piperin disebabkan oleh efek pengurangan ukuran partikel, terkonfirmasi juga dari data analisa termal, dimana padatan yang memiliki titik lebur lebih rendah akan memiliki energi kisi yang lemah sehingga akan mengakibatkan kelarutan dan laju disolusi suatu zat meningkat (Zaini *et al.*, 2014).



Gambar 5. Kurva % Zat Terdisolusi piperin (a), multikomponen kristal piperin-asam sinamat (b) dan campuran fisika piperin asam sinamat (c) dalam dapar phospat 7,4 pada Panjang Gelombang 341,80 nm

KESIMPULAN

Pembentukan multikomponen kristal piperin-asam sinamat dengan perbandingan 3:7 yang dibuat dengan teknik penguapan pelarut dapat memperbaiki sifat fisikokimia piperin meliputi pada pengujian analisis *Fourier transform infrared* (FT-IR), Difraksi Sinar-X (XRD), *differential scanning calorimetry* (DSC), *Scanning electron microscope* (SEM). Pembentukan multikomponen kristal piperin-asam sinamat dengan metode penguapan pelarut juga meningkatkan laju disolusi dari piperin yang ditunjukkan oleh persen terdisolusi pada menit ke-60 piperin 7,9487%, campuran fisika 16,5503% dan multikomponen kristal 23,7222%, hal ini menunjukkan peningkatan

jumlah zat terdisolusi multikomponen kristal 2,98 kali dibandingkan dengan piperin dan campuran fisika.

DAFTAR RUJUKAN

- Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakir, D., Umeda, D., Soewandhi, S. N., Putra, O. D., & Yonemochi, E. (2018). Improving mechanical properties of desloratadine via multicomponent crystal formation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 65–72.
- Allen, L. V, Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2013). *Ansel bentuk sediaan farmasetis dan sistem penghantaran obat* (Edisi 9). Penerjemah: L. Hendriati & K. Foe. Jakarta: EGC.

- Alodeani, E.,A., Arshad, M., Izhari, M.,A. (2015). Drug Likeness and Physicochemical Properties Evaluation of The Alkaloids Found in Black Pepper : Piperine, Piperidine, Piperettine, and Piperanine. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2(6), 296-301
- Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi IV). Penerjemah: Faridah Ibrahi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Bavishi, D. D., & Borkhataria, C. H. (2016). Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62(3), 1–8.
- Berry, D. J., & Steed, J. W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 3–24.
- Butt, M. S., Pasha, I., Sultan, M. T., Randhawa, M. A., Saeed, F., & Ahmed, W. (2013). Black pepper and health claims: a comprehensive treatise. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(9), 875–886.
- Grothe, E., Meekes, H., Vlieg, E., Ter Horst, J.H., De Gelder. R. (2016). Solvates, salts, and cocrystals: a proposal for a feasible classification system. *Cryst Growth Des*. 16(6), 3237-43.
- Hiendrawan, S., Veriansyah, B., & Tjandrawinata, R. R. (2018). Solid-state properties and solubility studies of novel pharmaceutical cocrystal of itraconazole. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(5), 97–104.
- Jessica, A., Naura, R., Hasanah, U., Zaini, E., & Fitriani, L. (2021). Pembentukan Multikomponen Kristal Piperin dan Kuersetin. *Jurnal of Pharmacy and Sience*, 4(2), 1-11
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammaratta, A. (1990). *Farmasi Fisik* (Edisi III). Penerjemah: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Mutahir S, Khan MA, Ishfaq H, Ahmed SB, Abouzieed AS, Huwaimel B, Deng H, Synthesis of mulberry wood waste biochar through acid modification for removal of dyes: experimental and DFT-based analysis. *Biomass Conv Bioref.*, (2023).
- Octavia, M, D., Hasmiwati, H., Revilla, G., Zaini., E. (2023). Multicomponent Crystals of Piperin-Nicotinic Acid: The Physicochemical and Dissolution Rate Properties. *Trop J Nat Prod Res*, 7(8), 3701-3705.
- Octavia MD, Munandar A, Sari YN, Yudha RP, Wahdini D, Wahyuni R, Makmur I, Azizah Z, Zafrul A. Characterization of Physicochemical Properties and Dissolution Studies of Multicomponent Crystals of Piperine and Glutamic Acid. *Trop J Nat Prod Res*. 2024; 8(12): 9643 – 9647.
- Putra, O. D., Furuishi, T., Yonemochi, E., Terada, K., & Uekusa, H. (2016). Drug-drug multicomponent crystals as an effective technique to overcome weaknesses in parent drugs. *Crystal Growth and Design*, 16(7), 3577–3581.
- Sari, Y. N., Zaini, E., & Ismed, F. (2019). Peningkatan laju disolusi piperin dengan pembentukan multikomponen kristal menggunakan asam nikotinat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2), 180–185.
- Sekhon, B. S. (2012). Pharmaceutical Co-Crystals - an Update. *International Bulletin of Drug Research*, 1(2), 24–39.
- Shafira, & Destiani, D. P. (2018). Review Artikel : Kokristalisasi Metode Solvent Evaporation dan Drygrinding. *Farmaka*, 16(3), 262–27
- Shayanfar, A., Asadpour-Zeynali, K., & Jouyban, A. (2013). Solubility and dissolution rate of a carbamazepine-cinnamic acid cocrystal. *Journal of Molecular Liquids*, 187, 171–176.
- Stuart, B. (2004). *Infrared Spectroscopy: Fundamental and Application*. New York: Jhon Wiley & Sons, Ltd.
- Thakuria, R., Delori, A., Jones, W., Lipert, M. P., Roy, L., & Rodríguez-Hornedo, N. (2013). Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 101–125.
- Vasavirama, K., & Upender, M. (2014). Piperine: A valuable alkaloid from piper species. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 34–38.
- Voigt, R. (1994). *Buku pelajaran teknologi farmasi*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.
- Wouters, J, A. Tilborg, & L. Quere. (2012). *Pharmaceutical Salts and Cocrystals*. UK: Royal Society of Chemistry.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Kokristalisasi Dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5, 205–212.