



**LAPORAN AKHIR PELAKSANAAN PENELITIAN RISET DASAR
PENGEMBANGAN DOSEN**

SKIM PENELITIAN RISET DOSEN PEMULA

2022

SUB TEMA PENELITIAN: 1.2 Obat
SUBTOPIK PENELITIAN: 1.2.2 Teknologi

JUDUL PENELITIAN

Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak-Asam Suksinat

TIM PENGUSUL

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

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

PEMBIMBING:

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

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2022

HALAMAN PENGESAHAN
PROPOSAL PENELITIAN DIPA FAKULTAS FARMASI

Judul Penelitian : Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak-Asam Suksinat
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 : d83JxFEAAAJ
e. Jabatan Fungsional : Asisten Ahli
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 : Annisa Agustina dan Sirly Wahyuni N.Yasa
b. No. BP : 1811011010 dan 1811011008
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

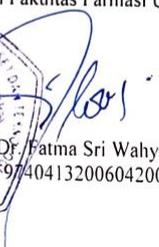
Menyetujui,
Pembimbing


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

Padang, 18 April 2022
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 Aseklufenak-Asam Suksinat
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
3	Annisa Agustina	-	Anggota	Universitas Andalas	10
4	Sirly Wahyuni N.Yasa	-	Anggota	Universitas Andalas	10

3. Objek Penelitian : Preparasi multikomponen kristal aseklufenak-asam suksinat, karakterisasi sifat fisikokimia, uji kelarutan dan uji disolusinya.
4. Masa Pelaksanaan :
Mulai : Mei 2022
Berakhir : April 2023
5. Usulan Biaya ke FAKultas Farmasi Universitas Andalas : Rp 15.000.000,00
6. Lokasi Penelitian : Fakultas Farmasi Universitas Andalas
7. Instansi lain yang terlibat : -
8. Temuan yang ditargetkan:
Peningkatan kelarutan dan disolusi multikomponen kristal aseklufenak dan asam suksinat yang terbentuk.
9. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu:
Zak aktif farmasi atau zat berkhasiat farmasi merupakan komponen terpenting yang menyusun sediaan obat karena zat tersebut sangat menentukan tingkat efektivitas, keamanan dan mutu sediaan obat. Berbagai penelitian telah banyak dilakukan untuk memodifikasi sifat dasar dari zat aktif agar mudah diformulasikan tapi tetap memberikan efek farmakologi yang optimal dan efek samping seminimal mungkin. Kelrutan senyawa berkhasiat merupakan Permasalahan formulasi yang umum ditemui para formulator. Sebagian besar zat aktif memiliki kelarutan yang rendah

di dalam air sedangkan untuk dapat diabsorpsi ke dalam sistem peredaran darah, zat aktif harus terlarut terlebih dahulu di dalam cairan saluran cerna. Permasalahan ini selanjutnya juga akan mempengaruhi aktivitas farmakologi zat aktif tersebut. Berbagai teknik peningkatan kelarutan zat aktif juga sudah banyak dipublikasikan. Pada penelitian ini rekayasa dilakukan pada struktur kristal sehingga menghasilkan multikomponen kristal dari zat aktif yang akan diteliti.

Aseklufenak merupakan turunan asam fenil asetat yang termasuk dalam golongan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) dengan nilai kelarutan rendah di dalam air. Kelarutan aseklufenak di dalam air akan ditingkatkan dengan cara merekayasa kristal aseklufenak menjadi multikomponen kristal dengan asam suksinat. Kelarutan dan disolusi aseklufenak yang meningkat ini diharapkan dapat berkontribusi pada kemajuan teknologi formulasi sehingga dapat menjadi solusi pengembangan berbagai bentuk sediaan obat aseklufenak.

10. Target publikasi:

Target luaran penelitian adalah jurnal nasional terakreditasi minimal shinta 4 sesuai dengan persyaratan skem Riset Dosen Pemula DIPA Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

DAFTAR ISI

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM.....	
DAFTAR ISI.....	ii
RINGKASAN.....	iii
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 Aseklufenak	5
3.2 Asam Suksinat	6
3.3 Multikomponen kristal.....	7
3.4 Metode Pembuatan Multikomponen Kristal.....	8
3.5 Karakterisasi Multikomponen Kristal.....	10
3.6 Kelarutan.....	12
3.7 Disolusi	12
BAB 4. METODE PENELITIAN	14
4.1 Tahapan Penelitian.....	14
4.2 Lokasi Penelitian.....	16
BAB 5. BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN	17
5.1 Jadwal Penelitian	20
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN.....	27
Lampiran 1. Anggaran Penelitian	27
Lampiran 2. Sarana Prasarana Penunjang Penelitian.....	29
Lampiran 3. Susunan Organisasi Tim Peneliti dan Tim Pendukung	30

RINGKASAN

Teknik peningkatan bioavailabilitas dan kelarutan obat yang akan dilakukan pada penelitian ini adalah teknik rekayasa kristal menjadi multikomponen kristal. (Bolla et al., 2013). Dua atau lebih molekul yang dikombinasikan menjadi satu fase kristal membentuk sistem multikomponen kristal dari (Lombard et al., 2018). Multikomponen kristal apat dikategorikan menjadi beberapa jenis, antara lain: kokristal, garam, ataupun solvat (Almarsson & Zaworotko, 2004; Gryl & Stadnicka, 2019; Lombard et al., 2018).

Pada penelitian ini, dilakukan pembentukan multikomponen kristal aseklofenak dengan asam suksinat. Asam suksinat adalah asam dikarboksilat dengan dua ikatan hidrogen (COOH) (Zaini et al., 2020). Asam suksinat merupakan senyawa inert, yang mudah larut dalam air dan tidak toksik (Setyawan et al., 2019). Asam suksinat telah digunakan dalam beberapa metode untuk meningkatkan kelarutan, diantaranya ketokonazol-asam suksinat (1:1) dengan metode penguapan pelarut (Najih et al., 2018), kokristal loratadin-asam suksinat (2:1) dengan metode *neat grinding* (Setyawan et al., 2019). Pembentukan multikomponen kristal aseklofenak dengan asam suksinat bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam kafeat sehingga lebih cepat diabsorpsi dan mencapai efek terapeutik.

Metode yang akan digunakan untuk membuat multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat adalah metode *solvent drop grinding*. Multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan metode difraktometri sinar-X, *differential scanning calorimetry (DSC)*, spektroskopi FT-IR, dan *scanning electron microscopy (SEM)*. Kelarutan dan disolusi multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat yang telah dikarakterisasi selanjutnya dibandingkan dengan kelarutan dan disolusi aseklofenak murni.

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aseklofenak, 2-[2,6-dichlorophenyl] amino] phenyl acetoxyacetic acid (Sharma et al., 2017). Merupakan turunan asam fenilasetat, yang termasuk ke dalam *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID). Aseklofenak digunakan untuk mengobati penyakit osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosis spondylitis dan mempunyai beberapa efek farmakologi diantaranya sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik (Kumar et al., 2020; J. Patel et al., 2011). Aseklofenak terbukti memiliki manfaat seperti NSAID lainnya dengan efek samping gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan dengan diklofenak sehingga menghasilkan kepatuhan dalam pengobatan (Brogden & Wiseman, 1996; Kumar et al., 2020).

Aseklofenak memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton, larut dalam etanol 96% (O'Malley, 1971). Aseklofenak termasuk ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II dengan nilai pKa 4,7 dan memiliki nilai titik lebur 149–153 °C (*National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 71771, Aceclofenac. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aceclofenac>. Accessed Feb. 8, 2022.*, 2022; Sevukarajan et al., 2011). Rendahnya kelarutan suatu obat dalam air merupakan faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Hal ini dikarenakan kelarutan obat merupakan faktor penentu laju absorpsi obat (Varshosaz et al., 2008).

Beberapa penelitian yang dilaporkan untuk mengatasi permasalahan kelarutan aseklofenak adalah dengan pembentukan kokristal aseklofenak-asam salisilat dengan peningkatan 7 kali (Pekamwar & Kulkarni, 2021). Peningkatan laju disolusi dengan dispersi padat aseklofenak/avicel 200 (1:5) lebih tinggi dibandingkan dengan aseklofenak murni (Maulvi et al., 2011). Nanokomposit aseklofenak-soluplus meningkatkan kelarutan dan disolusi aseklofenak (Patnaik et al., 2015). Aseklofenak-nanokristal meningkatkan kelarutan saturasi 4,5 kali lipat dibandingkan dengan aseklofenak murni, peningkatan 2,6 kali lipat dalam larutan stabilizer (Rahim et al., 2017). Pembentukan kokristal aseklofenak-urea dengan metode *solvent drop grinding* (Kumar et al., 2020). Dalam upaya meningkatkan

kelarutan, salah satu metode yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi adalah dengan pembentukan multikomponen kristal.

Multikomponen kristal adalah dua atau lebih komponen kristal yang berinteraksi antara setiap senyawa yang memiliki ikatan molekuler berupa atom, ion, atau molekul yang dapat berupa garam, kokristal, solvat, dan hidrat di mana teknik ini dapat mengubah sifat fisikokimia dari bahan obat (Putra et al., 2016; Setyawan, Dwi dan Putri, 2019). Salah satu upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan efek farmakologi yakni dengan memodifikasi bentuk melalui pembentukan kristal multikomponen seperti garam dan kokristal (Alatas et al., 2020). Dalam penelitian, kokristalisasi dapat mengatasi masalah kelarutan dan disolusi dari aseklofenak. Pengetahuan tentang ΔpK_a dan pembentukan panas telah terbukti dapat membentuk kokristal baru (Kumar et al., 2020).

Penelitian ini, dilakukan untuk pembentukan multikomponen kristal aseklofenak dengan asam suksinat. Asam suksinat merupakan senyawa inert, yang mudah larut dalam air dan tidak toksik (Setyawan et al., 2019). Asam suksinat mempunyai rumus molekul $C_4H_6O_4$ dengan bobot molekul (BM) 118,1 g/mol dan berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih yang larut dalam air dan etanol 96% dan memiliki titik lebur $184^\circ C-187^\circ C$ (O'Malley, 1971). Asam suksinat telah dilaporkan berhasil meningkatkan laju disolusi ketokonazol-asam suksinat (1:1) dengan metode penguapan pelarut (Najih et al., 2018). Kokristal loratadin-asam suksinat (2:1) dengan *nead grinding* (Setyawan et al., 2019).

Pembentukan multikomponen kristal aseklofenak dan asam suksinat berpotensi untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi aseklofenak sehingga lebih cepat diabsorpsi dan mencapai efek terapeutik. Metode yang digunakan adalah metode *solvent drop grinding* dilakukan dengan menambahkan secara bersamaan bahan *active pharmaceutical ingredient* (API) dan koformernya yang ekuivalen serta dengan sedikit pelarut sebagai katalisator (Weyna et al., 2009).

Karakterisasi multikomponen kristal menggunakan metode difraktometri sinar-X, *differential scanning calorimetry* (DSC), spektroskopi FT-IR, dan *canning*

electron microscopy. Selanjutnya multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat akan dibandingkan dengan aseklofenak murni melalui uji kelarutan dan uji disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Khusus

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

1.4 Urgensi Penelitian

Beberapa efek farmakologi yang dimiliki oleh aseklofenak adalah antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit osteoarthritis, rheumatoid arthritis dan ankylosis spondylitis. Saat ini sediaan aseklofenak masih sangat terbatas di pasaran walaupun memiliki efek samping yang lebih rendah dari senyawa segolongannya, yaitu diklofenak. Hal ini salah satunya disebabkan oleh kelarutan aseklofenak cukup rendah di dalam air.

Perubahan struktur kristal aseklofenak dengan membentuk multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat merupakan salah satu upaya untuk mengatasi tantangan tersebut. Asam suksinat, yang sangat larut dalam air, bertindak sebagai koformer dalam pembentukan kristal multikomponen aseklofenak, dan diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi aseklofenak.

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

Ketahanan pangan, obat-obatan dan kesehatan menjadi salah satu tema dari Masterplan Riset (RIP) UNAND 2017-2020. Penelitian ini mengusung subtema obat dengan subtema teknologi. Pembentukan dan karakterisasi multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat, serta teknik untuk menguji kelarutan dan kelarutan, telah berkontribusi pada pengembangan teknologi modifikasi kristal itu

sendiri karena menambah inventarisasi koformer dan metode pembuatan multikomponen kristal. Dari segi pengobatan, peningkatan kelarutan dan disolusi senyawa aseklofenak dapat meningkatkan penggunaan aseklofenak dalam pengobatan karena memberikan kemudahan formulasi dan produksi aseklofenak menjadi berbagai bentuk sediaan sehingga meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien saat menggunakan obat tersebut.

1.6 Target Luaran

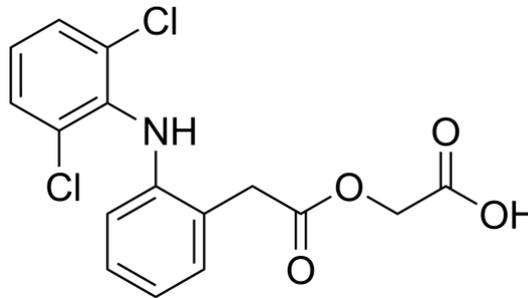
Tabel 1. Target luaran penelitian

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	-	-	-
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 Higea.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aseklofenak



Gambar 1. Struktur aseklufenak (Monteiro Espíndola et al., 2019)

Aseklufenak, 2-[2,6-dichlorophenyl] amino] phenyl acetoxyacetic acid Merupakan turunan asam fenil asetat, yang termasuk ke dalam *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) (J. Patel et al., 2011; Sharma et al., 2017). Aseklufenak merupakan senyawa kimia dengan rumus molekul $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$ yang berbentuk bubuk kristal putih atau hampir putih, memiliki berat molekul 354,2 g/mol dengan nilai pKa 4,7 (Rs, 2018; Sevukarajan et al., 2011). Aseklufenak memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton, larut dalam etanol 96% (O'Malley, 1971).

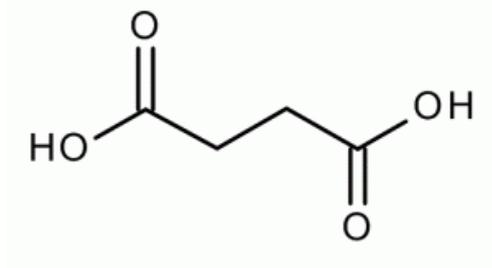
Aseklufenak mempunyai beberapa efek farmakologi diantaranya sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit osteoarthritis, rheumatoid arthritis dan ankylosis spondylitis (Kumar et al., 2020; J. Patel et al., 2011). Aseklufenak terbukti memiliki manfaat seperti NSAID lainnya dengan efek samping gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan dengan diklofenak sehingga menghasilkan kepatuhan dalam pengobatan (Brogden & Wiseman, 1996; Kumar et al., 2020).

Beberapa penelitian yang dilaporkan untuk mengatasi permasalahan kelarutan aseklufenak adalah dengan pembentuk kokristal aseklufenak-asam salisilat dengan peningkatan 7 kali (Pekamwar & Kulkarni, 2021). Peningkatan laju disolusi dengan dispersi padat aseklufenak/avicel 200 (1:5) lebih tinggi dibandingkan dengan aseklufenak murni (Maulvi et al., 2011). Nanokomposit aseklufenak-soluplus

meningkatkan kelarutan dan disolusi (Patnaik et al., 2015). Aseklofenak-nanokristal meningkatkan kelarutan saturasi 4,5 kali lipat dibandingkan dengan aseklofenak murni, peningkatan 2,6 kali lipat dalam larutan stabilizer (Rahim et al., 2017). Pembentukan kokristal aseklofenak-urea dengan metode *solvent drop grinding* (Kumar et al., 2020).

Farmakokinetik aseklofenak yakni konsentrasi puncak maksimum dari aseklofenak dicapai 1,25-3 jam setelah aseklofenak dikonsumsi. Aseklofenak dimetabolisme menjadi metabolit besar yakni 4-hidroksi aseklofenak, 5-hidroksi aseklofenak, diklofenak, 4-hidroksi diklofenak, 5-hidroksi diklofenak dan aseklofenak dieliminasi melalui ginjal (Dooley et al., 2001)

2.2 Asam Suksinat



Gambar 2. Struktur Asam suksinat

Asam suksinat atau nama IUPAC *butanedioic acid* mempunyai rumus molekul $C_4H_6O_4$ dengan bobot molekul (BM) 118,1 g/mol dan berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih yang larut dalam air dan etanol 96% dan memiliki titik lebur $184^{\circ}C$ - $187^{\circ}C$ (O'Malley, 1971). Asam suksinat merupakan senyawa inert, yang mudah larut dalam air dan tidak toksik (Setyawan et al., 2019).

Asam suksinat adalah zat tambahan yang aman dan dapat digunakan untuk memodifikasi sifat fisikokimia obat-obatan (Wicaksono et al., 2018). Asam suksinat biasanya digunakan dalam industri makanan, obat-obatan dan kosmetik, serta berperan penting secara *in vivo* dalam siklus krebs (Fuliaş et al., 2015). Suksinat adalah asam dikarboksilat dengan dua ikatan hidrogen (COOH) (Zaini et al., 2020).

2.3 Multikomponen kristal

Multikomponen kristal adalah dua atau lebih komponen kristal yang berinteraksi antara setiap senyawa yang memiliki ikatan molekuler berupa atom, ion, atau molekul yang dapat berupa garam, kokristal, solvat, dan hidrat di mana teknik ini dapat mengubah sifat fisikokimia dari bahan obat (Putra et al., 2016; Setyawan, Dwi dan Putri, 2019).

Salah satu upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan efek farmakologi yakni dengan memodifikasi bentuk melalui pembentukan kristal multikomponen seperti garam dan kokristal (Alatas et al., 2020). Menurut klasifikasinya, kristal *solvent* mengandung molekul padat dan molekul cair, sedangkan garam terbentuk dari dua molekul bermuatan dan kokristal terbentuk dari dua molekul padat (Grothe et al., 2016).

a. Solvat/Hidrat

Solvat adalah kompleks molekul yang terdiri dari satu atau lebih molekul pelarut tergabung dalam satu kisi kristal. Hidrat adalah padatan yang mengandung molekul air (Clarke, 2012). Molekul pelarut dapat mengkoordinasikan ikatan kovalen dan membentuk ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformer dalam kisi kristal. Molekul air mempunyai atom donor dan akseptor ikatan hidrogen antar molekul, dengan adanya molekul air dapat mempengaruhi tingkat ketidakteraturan dan interaksi intermolekul (entalpi) dalam kristal sehingga dapat menyebabkan perubahan aktivitas termodinamika, laju disolusi, kelarutan dan bioavailabilitas dari zat aktif farmasi (AALTONEN et al., 2009; Khankari & Grant, 1995).

b. Garam

Garam adalah dua atau lebih molekul yang tergabung dan membentuk menjadi kristal. Kristal yang terbentuk terjadi ketika senyawa yang terionisasi dalam larutan dan membentuk interaksi antara ionik yang kuat dengan muatan yang berlawanan (Clarke, 2012). suatu komponen dikatakan garam jika nilai ΔpK_a antara pK_a basa dan pK_a asam lebih besar dari 3 (Bhogala et al., 2005). Pembentukan garam dapat

meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas dari zat aktif farmasi tanpa mempengaruhi efek farmakologi dari bahan aktif farmasi (Karagianni et al., 2018).

c. Kokristal

Kokristal adalah bentuk padatan yang mengandung dua atau lebih molekul yang berbeda dalam kisi kristal yang sama dan terbentuk dari interaksi non-kovalen terutama ikatan hidrogen yang terdiri dari zat aktif farmasi (API) dengan koformer (Cherukuvada et al., 2016; Tilborg et al., 2014). Koformer merupakan zat eksipien atau molekul obat dengan berat molekul yang rendah. Koformer dapat membantu peningkatan kelarutan dari zat aktif farmasi sehingga bioavailabilitas pun meningkat (Ferdiansyah et al., 2021). Dalam pembentukan kokristal, ada beberapa langkah-langkah yang terlibat dalam pembentukan kokristal seperti memilih molekul target (zat aktif), menemukan gugus fungsi yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif (pemilihan koformer) dan metode persiapan (Permatasari et al., 2016).

Beberapa metode yang dapat digunakan dalam skrining kokristal dan pemilihan kokristal yakni pembentukan ikatan hidrogen, model basis ΔpK_a , dan interferensi *synthon* (Kumar et al., 2020). Kokristal dapat diprediksi berdasarkan nilai pK_a (Tilborg et al., 2014). Prediksi berdasarkan nilai pK_a dapat menggambarkan bentuk garam jika nilai ΔpK_a antara pK_a basa dan pK_a asam lebih besar dari 3, dan ΔpK_a kecil dari 3 akan terbentuk kokristal (Bhogala et al., 2005). Kokristal merupakan pengembangan bentuk padat farmasi yang efektif untuk mengubah dari sifat fisikokimia yakni kelarutan, bioavailabilitas dan kestabilan dari zat aktif farmasi (Clarke, 2012). Dan memiliki keuntungan yakni kelarutan dan stabilitas yang lebih tinggi daripada obat murni (Cherukuvada et al., 2016).

2.4 Metode Pembuatan Multikomponen Kristal

a. *Grinding*

Grinding adalah metode kristalisasi dengan penggilingan tanpa menggunakan pelarut (*dry grinding*) (Najih et al., 2018). *Grinding* atau *neat grinding* adalah metode penggilingan zat aktif farmasi dan koformer yang dibuat dengan perbandingan tertentu yang digerus menggunakan mortir dan alu. Dengan durasi penggilingan berkisar 30

sampai 60 menit sehingga terbentuk serbuk yang dapat dipisahkan (Karagianni et al., 2018).

b. *Solvent Drop Grinding*

Solvent drop grinding adalah metode kristalisasi yang mencampurkan zat aktif farmasi dengan koformer yang ekuivalen dengan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan. Pelarut digunakan sebagai katalisator yang dapat mempercepat laju kristalisasi dan mempercepat waktu pembentukan kristal (Karagianni et al., 2018).

Penggilingan tersebut berfungsi untuk memperkecil ukuran partikel. Penggilingan zat aktif farmasi dengan koformer menyebabkan modifikasi sifat padatan zat aktif sehingga meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif. Metode ini hanya memerlukan beberapa tetes pelarut dan keuntungan metode ini sederhana dan hemat biaya (Ferdiansyah et al., 2021).

c. *Sonikasi*

Sonikasi adalah metode yang menggunakan zat aktif farmasi dan koformer yang ditambahkan dalam suatu pelarut dengan perbandingan stoikiometri tertentu yang membentuk larutan dan kemudian disonikasi dengan gelombang ultrasonik. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa parameter seperti waktu, pelarut dan tingkat kejenuhan zat aktif dan koformer (Karagianni et al., 2018).

d. *Slurry*

Slurry adalah metode kristalisasi di mana mencampurkan zat aktif dan koformer kemudian ditambahkan pelarut sehingga membentuk campuran seperti suspensi. Suspensi tersebut diaduk dan diuapkan selama 48 jam untuk membentuk kokristal (Karagianni et al., 2018).

e. *Solvent Evaporation*

Solvent evaporation adalah metode kristalisasi yang mencampurkan zat aktif farmasi dengan koformer yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan diuapkan hingga lewat jenuh sehingga menghasilkan kokristal. Residu hasil penguapan disebut kokristal (Ferdiansyah et al., 2021).

f. *Antisolvent Addition*

Antisolvent addition adalah metode yang akan membentuk endapan yang disebabkan oleh pelarut yang kurang melarutkan zat aktif yang sehingga terbentuknya endapan. Endapan tersebut disaring dan dianalisis (Karagianni et al., 2018).

2.5 Karakterisasi Multikomponen Kristal

a. Analisis Pola Difraksi Sinar X

Difraksi sinar-X atau *X-ray Diffraction* (XRD) adalah analisis yang digunakan untuk mengkarakterisasi suatu keberadaan senyawa dengan mengamati pola pembiasan cahaya suatu material yang tersusun dari atom pada kisi kristal (setiabudi et al., 2012). *Single X-ray diffraction* (SXR) adalah metode yang digunakan untuk penentuan struktur padatan pada tingkat atom (D. J. Patel & Puranik, 2020). Analisis pola difraksi sinar-X yakni, sampel diletakkan pada sampel holder secara merata pada permukaan bidang dan sampel siap dianalisis (setiabudi et al., 2012).

Prinsip kerja difraksi sinar-X, senyawa yang tersusun dari atom yang membentuk suatu bidang. Kemudian seberkas cahaya sinar-X (foton) datang mengenai permukaan bidang pada sudut tertentu dan menghasilkan pembiasan yang khas. Dan kekhasan pola difraksi ini yang digunakan untuk membedakan senyawa murni atau multikomponen. Hasil dari pola difraksi sinar-X dinyatakan dengan besar sudut. di mana sudut cahaya yang datang disebut θ dan sudut cahaya yang datang dengan sudut difraksi yang dideteksi oleh detektor disebut 2θ (setiabudi et al., 2012).

Analisis difraksi sinar-X serbuk adalah analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi interaksi antara dua komponen padat. Sehingga untuk memastikan pembentukan fase kristal baru, dapat ditampilkan pada difraktogram sinar-X, dan difraktogram fase kristal baru berbeda dari bentuk zat murninya (Sari et al., 2019).

b. Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) adalah metode analisis yang digunakan untuk menentukan sifat kristal dan untuk mengevaluasi perubahan dari sifat termodinamika yang terjadi saat kristal diberi panas. Termogram DSC menunjukkan adanya puncak endotermik atau eksotermik. Pada termogram, akan terbentuk puncak-

puncak baru yang ditandai dengan adanya penurunan titik lebur dan entalpi (Sari et al., 2019) .

Dalam Farmakope Indonesia Edisi VI disebutkan bahwa analisis termal adalah pengukuran sifat kimia-fisika bahan sebagai fungsi suhu. Dan pengukuran yang sering digunakan dalam analisis termal yaitu: suhu transisi dan suhu lebur menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC), analisis termogravimetri, *hot-stage microscopy* dan *eutectic impurity analysis* (KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA, 2020)

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

Spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) adalah metode pengukuran yang digunakan untuk mendeteksi struktur molekul senyawa dengan mengidentifikasi gugus fungsi penyusun senyawa (Sulistiyani & Huda, 2017). Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) adalah metode analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi interaksi antara dua komponen padat. Pada FTIR, akan terjadi pergeseran pita transmisi dalam spektrum yang digunakan untuk menjelaskan pembentukan interaksi antara dua komponen. (Sari et al., 2019).

Pengukuran spektrum inframerah pada daerah cahaya inframerah dekat yaitu dengan panjang gelombang 780-2500 μm atau bilangan gelombang 12.800-4.000 cm^{-1} . daerah cahaya inframerah jauh yaitu dengan panjang gelombang 25-1000 μm atau bilangan gelombang 400-10 cm^{-1} (Setianingsih & prananto, 2020). daerah cahaya inframerah tengah (*mid-infrared*) yaitu dengan panjang gelombang 2,5-50 μm atau bilangan gelombang 4000-200 cm^{-1} . Energi yang dihasilkan oleh radiasi, di mana radiasi tersebut menyebabkan vibrasi atau getaran pada molekul. Pita absorpsi inframerah sangat spesifik untuk setiap ikatan kimia atau gugus fungsi (Dachriyanus, 2004).

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) adalah metode analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi dan mengamati berdasarkan morfologi permukaan sampel. Hasil dari SEM menunjukkan terjadi interaksi antara zat aktif dan koformer yang mempengaruhi morfologi kristal(Sari et al., 2019). SEM adalah jenis mikroskop

elektron yang menggunakan berkas elektron yang digunakan untuk menggambarkan profil permukaan benda (Abdullah & Khairurrijal, 2009).

Prinsip kerja SEM dengan menembakkan permukaan bahan obat dengan berkas elektron berkekuatan energi tinggi sehingga berkas akan memantulkan kembali berkas tersebut dan menghasilkan elektron sekunder ke segala arah. Detektor akan mendeteksi elektron yang dipantulkan dan arah tersebut sehingga memberikan informasi profil permukaan bahan obat (Abdullah & Khairurrijal, 2009).

2.6 Kelarutan

Kelarutan merupakan suatu parameter yang berpengaruh terhadap bioavailabilitas dari suatu zat yang juga akan mempengaruhi efek farmakologinya. Obat yang memiliki kelarutan yang buruk dalam tubuh dapat menurunkan efikasi obat tersebut (Hairunnisa et al., 2019) Kelarutan berperan dalam menentukan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang memiliki kelarutan kecil dalam air menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah dan kecepatan disolusi menjadi penentu (*rate limiting step*) dalam absorpsi obat (Zaini et al., 2011).

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020, istilah kelarutan adalah jumlah bagian pelarut yang digunakan untuk melarutkan 1 bagian zat (KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA, 2020).

BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) adalah sistem klasifikasi biofarmasetika obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitas. Dalam farmasi, obat dapat diklasifikasi kedalam empat kategori BCS sebagai berikut : (Papich & Martinez, 2015)

Kelarutan yang rendah dan disolusi yang buruk dapat mempengaruhi efek farmakologi terapi obat. Rendahnya kelarutan dan disolusi dari obat tersebut berpengaruh kepada industri farmasi terhadap penurunan nilai pasar obat (Bolla et al., 2013).

2.7 Disolusi

Disolusi adalah sebuah proses terdispersi zat terlarut dengan molekul pelarut pada waktu tertentu. Disolusi dapat diartikan juga sebagai proses di mana zat padat masuk ke dalam pelarut dan menghasilkan larutan homogen (Felton, 2012). Prinsip

disolusi yakni dengan menentukan jumlah obat yang terlarut dalam waktu tertentu. Disolusi merupakan parameter yang penting dalam mendesain obat dan dapat memprediksi absorpsi senyawa obat telah mencapai sistem sirkulasi (Shargel et al., 2012).

Beberapa studi yang disampaikan Noyes dan Whitney mengenai kecepatan disolusi suatu obat (Shargel et al., 2012). Mengukur jumlah zat aktif farmasi yang terlarut dalam medium sebagai fungsi waktu. Kecepatan disolusi ditentukan oleh kecepatan difusi zat yang dapat melewati lapisan ke dalam medium yang digunakan (Fudholi, 2013). Berdasarkan studi tersebut, tahapan disolusi dimulai dari terdisolusi obat dan membentuk suatu larutan jenuh yang mengelilingi partikel obat yang disebut dengan *stagnant layer*. Kemudian diikuti dengan proses difusi zat terlarut dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah (Shargel et al., 2012)

Uji disolusi adalah uji secara *in vitro* yang dapat menilai kecepatan disolusi senyawa obat dalam suatu medium dengan kondisi tertentu. Uji disolusi adalah metode yang digunakan dalam pengembangan formulasi obat, (Susanti, 2019). Tujuan dari uji disolusi yakni untuk memprediksi hubungan bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat serta juga penting untuk pengembangan formulasi dan produk obat, mengontrol kualitas selama proses produksi dan memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar batch dan regulasi pemasaran produk obat (Permata et al., 2013).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Tahapan Penelitian

Penelitian dibagi menjadi beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Preparasi multikomponen kristal aseklofenak dan asam suksinat

Multikomponen kristal dibuat dengan cara menimbang aseklofenak dan asam suksinat dengan perbandingan 1:1 mol (354 mg/118 mg), 1:2 mol (354 mg/236 mg), dan 2:1 mol (708 mg/118 mg) dan kemudian digerus secara konstan 10 menit serta ditambahkan etanol dengan sebanyak 118 μL ; 147,5 μL ; dan 206,5 μL . Multikomponen kristal yang terbentuk disimpan dalam desikator.

Perhitungan jumlah pelarut yang digunakan, yaitu:

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

Keterangan:

n = efisiensi *Solvent Drop Grinding* ($\mu\text{L}/\text{mg}$), $n = 0,25 \mu\text{L}/\text{mg}$

v = volume pelarut (μL)

m = berat campuran kokristal (mg)

Jumlah volume etanol yang akan digunakan dalam pembuatan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat adalah:

1. $V = \eta \times m$

$$V = 0,25 \mu\text{L}/\text{mg} \times 472 \text{ mg}$$

$$V = 118 \mu\text{L} \text{ untuk (1:1)}$$

2. $V = \eta \times m$

$$V = 0,25 \mu\text{L}/\text{mg} \times 590 \text{ mg}$$

$$V = 147,5 \mu\text{L} \text{ untuk (1:2)}$$

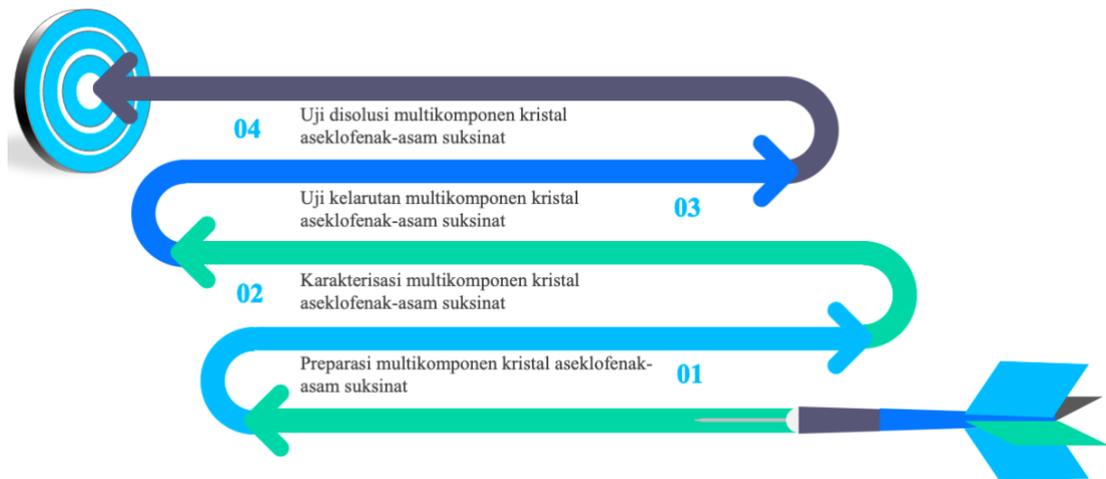
3. $V = \eta \times m$

$$V = 0,25 \mu\text{L}/\text{mg} \times 826 \text{ mg}$$

$$V = 206,5 \mu\text{L} \text{ untuk (2:1)}$$

2. Karakterisasi multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat
 - a. Analisis difraksi sinar-X menggunakan alat difraktometer rigaku tipe RINT-2500. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter $K\alpha$, voltase 40 kV, arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta 50 – 500. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis dilakukan pada sampel aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat.
 - b. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dilakukan menggunakan alat DSC (Shimadzu). Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat DSC yang telah dikalibrasi suhunya. Sampel sejumlah 3-5 mg diletakkan pada plat aluminium yang tertutup. Alat DSC diprogram pada rentang suhu 25 – 270°C. Analisis dilakukan pada sampel aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat.
 - c. Analisis spektrofotometri IR pada bilangan gelombang 4000 –400 cm^{-1} . Analisis spektrofotometer IR dilakukan dengan sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Sampel ditutup dengan memberikan sedikit tekanan dan pengambilan spektrum serapan IR dilakukan terhadap sampel. Analisis dilakukan pada sampel aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat.
 - d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) pada voltase 20 kV dan arus 12 mA. Sampel serbuk diletakkan pada sample holder aluminium dan dilapisi paladium dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati dengan berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA.
3. Aseklofenak murni, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat yang telah terbentuk dilarutkan hingga jenuh. Multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat ditimbang dalam jumlah berlebih kemudian dilarutkan 10 mL air. Larutan kemudian diaduk menggunakan orbital shaker selama 24 jam. Senyawa terkait yang terlarut ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Visible*. Penentuan dilakukan secara triplo.

4. Profil disolusi aseklofenak murni, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat ditetapkan dengan menggunakan alat disolusi tipe dayung dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Media disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8 900 mL dengan suhu 37 ± 0.5 °C. Kemudian pipet larutan sebanyak 5ml yang berada didalam labu pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Pada setiap pemipetan larutan disolusi diganti dengan medium disolusi volume yang sama dan dilakukan pada suhu yang sama saat penelitian. Analisis dilakukan tiga kali Jumlah aseklofenak terdisolusi ditentukan dengan metode spektrofotometri *UV-Visible*.



Gambar 3. Diagram alir penelitian

3.2 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan akan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida 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 yang dilakukan meliputi pemeriksaan secara organoleptis dan analisis termal. Hasil pemeriksaan bahan baku aseklufenak dan asam suksinat dengan membandingkan dengan literatur dapat dilihat pada tabel 4.1 dan tabel 4.2.

Tabel 4. 1 Hasil pemeriksaan bahan baku aseklufenak

No	Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
1.	Organoleptis		
	a. Bentuk	Bubuk kristal (76)	Bubuk kristal
	b. warna	Putih atau hampir putih (76)	putih
2.	Titik lebur	149-153 °C (76)	154,77 °C
3.	Identifikasi λ_{max} dalam etanol	275 nm (76)	275,7 nm

Pemeriksaan bahan baku aseklufenak yang telah dibandingkan dengan data yang terdapat di literatur yaitu *European pharmacopeia* (76). Hasil pemeriksaan organoleptis menunjukkan aseklufenak memiliki bentuk bubuk kristal, berwarna putih. Penentuan titik lebur dapat dilihat dengan menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC) yang memperoleh titik lebur 154,77 °C, sehingga secara umum aseklufenak yang telah digunakan untuk penelitian ini memenuhi persyaratan yang terdapat pada tabel 4.1. Dapat dilihat bahwa bahan baku aseklufenak yang digunakan pada penelitian sesuai dengan persyaratan literatur.

Tabel 4. 2 Hasil pemeriksaan bahan baku asam suksinat

No	Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
1.	Organoleptis		
	a. bentuk	Serbuk kristal (22)	Serbuk kristal
	b. warna	Putih atau hampir putih (22)	putih
2.	Titik lebur	188 °C(22)	189,74 °C

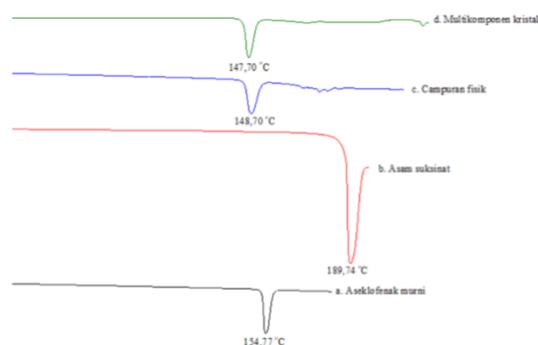
Pemeriksaan bahan baku asam suksinat yang telah dibandingkan dengan data yang terdapat di literatur yaitu *national center for biotechnology information (PubChem)* (22). Hasil pemeriksaan organoleptis menunjukkan asam suksinat memiliki bentuk serbuk kristal, berwarna putih. Penentuan titik lebur dapat dilihat dengan menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC) yang memperoleh titik lebur 189,74 °C, sehingga secara umum asam suksinat yang telah digunakan untuk penelitian ini memenuhi persyaratan yang terdapat pada tabel 4.2. Dapat dilihat bahwa bahan baku asam suksinat yang digunakan pada penelitian sesuai dengan persyaratan literatur.

4.2 Karakterisasi Multikomponen Kristal

4.2.1 Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis termal *differential scanning calorimetry* (DSC) berfungsi untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika saat diberi energi panas. Adanya interaksi antara sampel ditunjukkan dengan adanya penurunan atau perubahan titik leleh yang digunakan untuk mengevaluasi adanya interaksi antara zat aktif dengan koformer. Hasil evaluasi tersebut ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram DSC.

Berdasarkan pengamatan, analisis termal ini terjadi penurunan titik lebur pada multikomponen kristal (147,70 °C) dan campuran fisik (148,70 °C) dari aseklofenak (154,77 °C), asam suksinat (189,74 °C). Penurunan titik lebur terjadi karena adanya interaksi fisika antara aseklofenak dengan asam suksinat. Titik lebur yang lebih rendah merupakan salah satu tanda bahwa energi kisi menjadi lemah, Semakin rendah titik lebur maka semakin rendah energi yang dibutuhkan untuk merusak interaksi bentuk kristal yang menandakan lemahnya energi kisi kristal sehingga dapat meningkatkan profil disolusi dari suatu senyawa (49).



Gambar 4. 1 Overlay termogram a. aseklofenak murni, b. asam suksinat, c.campuran fisik, dan d. multikomponen kristal

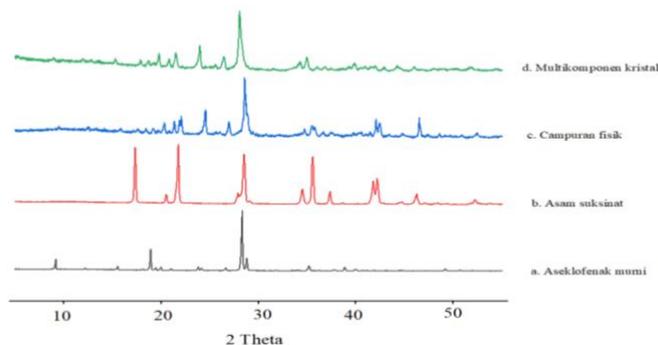
Tabel 4. 3 Data termogram aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik , dan multikomponen kristal

Sampel	Titik lebur (°C)	ΔH Fusi (J/g)
Aseklofenak	154,77	76,07
Asam suksinat	189,74	243,73
Campuran fisik	148,70	91,63
Multikomponen kristal	147,70	89,15

Pada tabel 4.3 selain penurunan titik lebur, multikomponen kristal aseklofenak– asam suksinat mengalami peningkatan nilai entalpi fusi. Nilai entalpi peleburan menunjukkan bahwa jumlah energi yang dibutuhkan untuk terjadinya peleburan pada suatu zat. Nilai entalpi peleburan aseklofenak dan asam suksinat adalah 76,07 J/g dan 243,73 J/g sedangkan entalpi peleburan multikomponen kristal adalah 89,15 J/g dan campuran fisik (91,63 J/g). Peningkatan nilai entalpi menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan multikomponen kristal dan campuran fisik lebih membutuhkan energi yang lebih besar dibandingkan energi yang dibutuhkan untuk meleburkan aseklofenak murni.

4.2.2 Analisis Difraksi sinar-X (XRD)

Analisis difraksi sinar-X adalah metode yang digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat untuk mengetahui perubahan derajat kristalin. Hasil analisis puncak difraksi sinar-X aseklofenak menunjukkan bahwa aseklofenak dan asam suksinat berbentuk kristal, yang ditandai dengan puncak-puncak yang tajam dan khas seperti pada Gambar 4.2. Hasil ini juga didukung dengan hasil pada pemeriksaan awal aseklofenak dan asam suksinat berbentuk kristal.



Gambar 4. 2 Overlay difraktogram a. Aseklofenak murni, b. Asam suksinat, c. Campuran fisik, dan d. Multikomponen kristal

Tabel 4. 4 Intensitas puncak spesifik Aseklofenak, b. Asam suksinat, c. Campuran fisik, d. Multikomponen kristal.

Posisi 2θ (°)	Intensitas puncak			
	Aseklofenak	Asam Suksinat	Campuran Fisik	Multikomponen Kristal
16,10	425,68	15049,46	367,84	257,00
17,53	5303,74	1025,12	337,78	264,56
20,07	318,49	15433,68	372,50	253,50
22,10	483,51	855,13	329,96	718,13
22,60	256,17	814,34	1050,21	244,2
25,75	1130,63	2690,28	385,94	1738,15
26,01	10700,37	5618,95	628,82	745,62
26,19	641,48	12245,37	2033,41	396,94
26,22	668,77	11323,63	2019,67	384,80
26,40	3152,96	1494,38	885,21	237,98

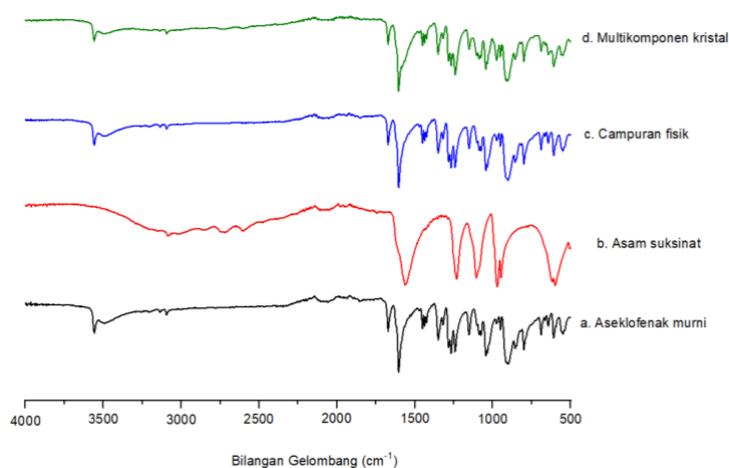
Intensitas puncak spesifik terdapat pada tabel 4.4. Puncak karakterisasi aseklofenak yang spesifik pada $2\theta = 26,01$; $17,53$; dan $26,40$ dengan intensitas masing-masing $10700,37$; $5303,74$; dan $3152,96$. Puncak karakterisasi asam suksinat yang spesifik pada $2\theta = 20,07$; $16,10$; dan $26,19$ dengan intensitas masing-masing $15433,68$; $15049,46$; dan $12245,37$. Puncak karakterisasi campuran fisik yang spesifik pada $2\theta = 26,19$; $26,22$; dan $22,60$ dengan intensitas masing-masing $2033,41$; $2019,67$; dan $1050,21$. Puncak karakterisasi multikomponen kristal yang spesifik pada $2\theta = 25,75$; $26,01$; dan $22,10$ dengan intensitas masing-masing $1738,15$; $745,62$; dan $718,13$. Dengan membandingkan hasil difraktogram, multikomponen kristal aseklofenak - asam suksinat dibandingkan dengan zat murni tidak menunjukkan adanya puncak difraksi baru tetapi hanya mengalami penggabungan antara kedua fase kristalin masing-masing zat penyusun dalam bentuk padatan yang disebut dengan campuran eutektik (65).

Pada multikomponen kristal tidak terbentuknya fase kristal baru, melainkan multikomponen kristal tersebut mengalami penurunan intensitas puncak padatan kristalin dari

aseklofenak dan asam suksinat. Penurunan intensitas puncak interferensi diduga akibat adanya perubahan habit kristal yang berkaitan dengan perubahan ukuran dari kristal (65).

4.2.3 Analisis Spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Analisis spektroskopi (FT-IR) berfungsi untuk menganalisis adanya interaksi kimia antar molekul padat. Analisis ini dilakukan dengan mengamati pergeseran pita transmisi dalam spektrum FTIR. Data bilangan gelombang dari multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat dibandingkan dengan aseklofenak dan asam suksinat seperti yang dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4. 3 Overlay perbandingan bilangan gelombang a. Aseklofenak murni, b. Asam suksinat, c. Campuran fisik dan d. Multikomponen kristal

Tabel 4. 5 Perbandingan bilangan gelombang aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik, dan multikomponen kristal

Gugus Fungsi	Rentang Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)			
		Aseklofenak	Asam Suksinat	Campuran Fisik	Multikomponen Kristal
N-H	3750-3000	3317,56	-	3317,56	3317,56
O-H (As.Karboksilat)	3300-2500	3263,56	2929,87	-	3030,17
C-H	3000-2700	2937,59	2735,06	2937,59	2937,59

C=O	1900-1650	1714,72	1681,93	1714,72	1714,72
C=C Aromatik	1675-1500	1589,34	-	1589,34	1589,34
C-N Aromatik	1350-1000	1280,73	-	1280,73	1290,38
C-H Aromatik	900-690	748,39	-	748,38	748,39

Hasil analisis pada spektrum IR pada tabel 4.5 menunjukkan bahwa beberapa bilangan gelombang pada multikomponen kristal terhadap aseklofenak dan asam suksinat mengalami beberapa pergeseran namun masih dalam rentang bilangan gelombang untuk suatu gugus fungsi. Pada regangan ikatan O-H dengan rentang bilangan gelombang 3300-2500 cm^{-1} , untuk aseklofenak 3263,56 cm^{-1} dan untuk asam suksinat 2929,87 cm^{-1} sedangkan pada multikomponen kristal 3030,17 cm^{-1} . Pada regangan ikatan C-N aromatik dengan rentang bilangan gelombang 1350-1000 cm^{-1} menandakan adanya regangan ikatan C-N Aromatik pada aseklofenak 1280,73 cm^{-1} sama dengan campuran fisik dan pada multikomponen kristal mengalami pergeseran menjadi 1290,38 cm^{-1} . Hal ini mengkonfirmasi kemungkinan terjadi ikatan antar molekul berupa homosinton asam karboksilat antar aseklofenak dan asam suksinat.

Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa pergeseran sedikit bilangan gelombang menandakan adanya ikatan hidrogen yang lemah. Berdasarkan hasil analisis FTIR tersebut terdapat beberapa ikatan mengalami pergeseran bilangan gelombang tetapi masih berada dalam rentang suatu gugus fungsi. Hal ini dapat menjelaskan bahwa tidak terjadinya interaksi kimia antara aseklofenak dan asam suksinat .

4.2.4 Analisis Ukuran Partikel

Analisis ukuran partikel bertujuan untuk menentukan ukuran dan distribusi suatu sediaan. Analisis ini menggunakan *Particle Size Analysis* (PSA), dimana serbuk didispersikan ke dalam suatu media agar terdeteksi ukuran dari partikel tunggal (77). Pada tabel 4.6 menunjukkan ukuran partikel dari sampel aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal.

Tabel 4. 6 Hasil pemeriksaan ukuran partikel dari aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal

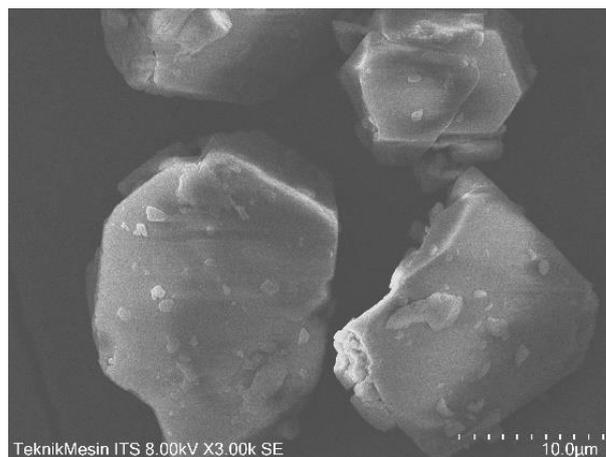
Sampel	Pengukuran ukuran partikel (μm)	SD
Aseklofenak	54,365	$\pm 0,266$

Asam suksinat	8,312	± 0,480
Campuran fisik	48,333	± 0,289
Multikomponen kristal	12,272	± 0,459

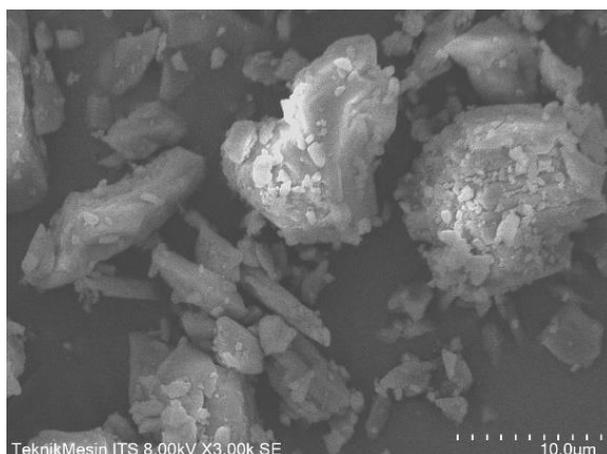
Berdasarkan hasil analisis ukuran partikel pada tabel 4.6 sampel aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal dengan ukuran partikel 54,365 μm , 8,312 μm , 48,333 μm dan 12,272 μm . Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa multikomponen kristal dengan metode *solvent drop grinding* menghasilkan ukuran partikel dalam ukuran mikrometer dalam rentang ukuran 1-1000 μm (78).

4.2.5 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis SEM dilakukan untuk mengamati morfologi permukaan suatu sampel secara mikroskopis dan dapat memberikan informasi tentang bentuk permukaan sampel. Hasil sampel yang dianalisis yakni aseklofenak murni dan multikomponen kristal dengan mikroskop elektron yang dapat dilihat pada gambar 4.5 dan gambar 4.6.



Gambar 4. 4 Aseklofenak Murni

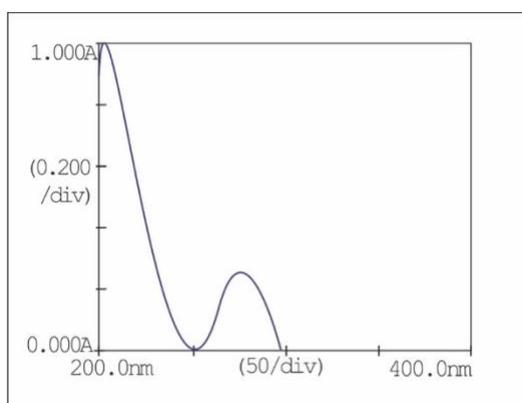


Gambar 4. 5 Multikomponen kristal

Berdasarkan pengamatan morfologi menggunakan SEM aceclofenac murni dan multikomponen kristal yang dapat dilihat pada gambar 4.5 dan gambar 4.6. Pada gambar 4.5 kristal aceclofenac murni dengan perbesaran 3.000 kali berupa kristal kubus tidak beraturan dengan permukaan yang halus, sedangkan pada gambar 4.6 Menunjukkan multikomponen kristal dengan perbesaran 3.000 kali berupa bentuk kristal yang tidak beraturan dengan permukaan yang tidak halus.

4.3 Validasi Metoda Analisis

Validasi metoda analisis dilakukan dengan penentuan panjang gelombang serapan maksimum aceclofenac dalam etanol *pro analysis*. Pada percobaan yang telah dilakukan dengan penentuan panjang gelombang serapan maksimum aceclofenac dalam etanol *pro analysis* adalah 275,7 nm seperti yang dapat dilihat pada gambar 4.7.



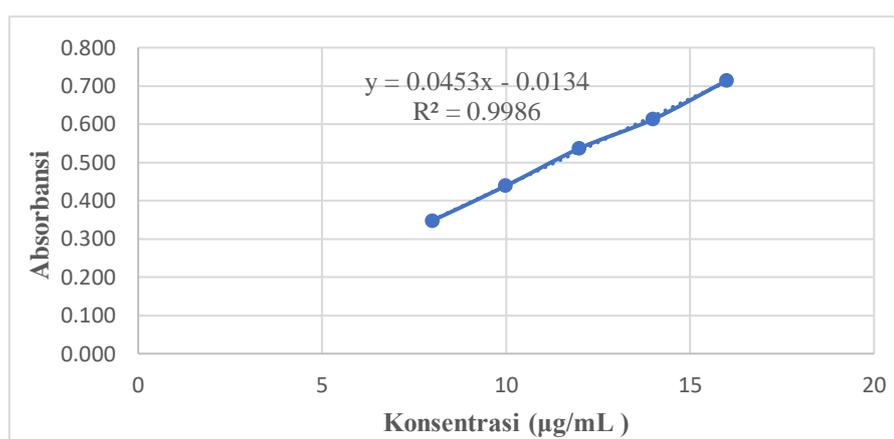
Gambar 4. 6 Spektrum UV-Vis aceclofenac dalam etanol *pro analysis*

4.3.1 Uji linieritas

Uji linieritas dilakukan untuk memastikan hasil pengujian yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Linearitas adalah tolak ukur seberapa baik kurva kalibrasi mengkorelasikan respon (y) dengan konsentrasi (x). Linearitas dievaluasi dengan mengamati secara visual grafik yang menunjukkan hubungan antara fungsi konsentrasi analit dan sinyal yang diukur. Dalam uji linieritas, setidaknya 5 konsentrasi yang berbeda yang digunakan dalam pengujian (73).

Tabel 4. 7 Data absorbansi seri larutan aseklofenak

Konsentrasi (µg/mL)	Absorbansi	Absorbansi rata-rata	± SD	RSD
8	0,348	0,348	± 0,00057735	0,165746489
	0,348			
	0,349			
10	0,439	0,439	± 0,00057735	0,131415084
	0,439			
	0,440			
12	0,538	0,537	± 0,0011547	0,214894641
	0,536			
	0,538			
14	0,614	0,613	± 0,001	0,163132137
	0,613			
	0,612			
16	0,715	0,714	± 0,00057735	0,080823649
	0,714			
	0,714			



Gambar 4. 7 Kurva kalibrasi aseklofenak

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan pada uji linieritas aseklofenak dalam etanol *pro analysis* dengan konsentrasi larutan seri masing-masing 8 ; 10 ; 12 ; 14 ; 16 µg/mL. Sehingga didapatkan persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi $y = 0,0435x - 0,0134$ dengan nilai $r = 0,9972$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasi mendekati 1 sehingga kurva kalibrasi aseklofenak memberikan nilai linier yang baik.

4.3.2 Uji akurasi

Uji akurasi dilakukan untuk menentukan kedekatan antara kadar terukur dengan kadar yang sebenarnya dengan dilakukan dengan 3 kali replikasi pada 3 konsentrasi yang berbeda-beda sehingga didapatkan 9 perhitungan yang sesuai dengan dokumentasi ICH (*International Conference on Harmonization*) (73)

Tabel 4. 8 Hasil penetapan recovery aseklofenak

Konsentrasi (µg/mL)	Absorbansi	Konsentrasi (µg/mL)	% recovery	± SD	RSD
8	0,348	7,98	99,7	± 0,0005773 5	0,16574648 9
	0,348	7,98	99,7		
	0,349	8,00	100,0		
12	0,538	12,17	101,4	± 0,0011547	0,21489464 1
	0,536	12,13	101,1		
	0,538	12,17	101,4		
16	0,715	16,08	100,5	± 0,0005773 5	0,08082364 9
	0,714	16,06	100,4		
	0,714	16,06	100,4		

Berdasarkan pada penetapan persentase *recovery* pada aseklofenak, pada larutan seri dengan konsentrasi 8; 12; dan 16 µg/mL. Didapatkan nilai % *recovery* konsentrasi 8 µg/mL adalah 99,7 -100 %; nilai % *recovery* konsentrasi 12 µg/mL adalah 101,1-101,4 %; nilai % *recovery* konsentrasi 16 µg/mL adalah 100,4-100,5 %. Persentase *recovery* yang didapat pada tiga konsentrasi berada dalam rentang konsentrasi yang diharapkan dimana rentang persen *recovery* yang dapat diterima ± 98-102 % (73).

4.3.3 Uji presisi

Uji presisi adalah pengukuran berulang yang dinyatakan sebagai koefisien variasi (KV) atau simpangan baku relatif (RSD). Nilai persentase RSD merupakan gambaran presisi yang diperbolehkan sebagai fungsi dari level analit pada sampel yang dianalisis. Uji presisi dapat dinyatakan memenuhi syarat apabila nilai KV <2% (73)

Tabel 4. 9 Data perhitungan keterulangan

Pengulangan	Absorbansi
1	0,538
2	0,536
3	0,538
4	0,538
5	0,539
6	0,540
Rata-rata	0,538
SD	0,001329
KV (%)	0,25

Data hasil pengujian presisi dapat dilihat pada tabel 4.8. Berdasarkan uji presisi yang telah dilakukan pada konsentrasi 12 µg/mL dengan 6 kali pengulangan, didapatkan nilai KV sebesar 0,25 %. Dimana hasil yang diperoleh dari pengujian tersebut sudah memenuhi persyaratan uji presisi yaitu nilai KV <2%. Selanjutnya pengujian dilakukan pada 3 konsentrasi yang berbeda-beda dengan tiga kali pengulangan pada konsentrasi 8 µg/mL; 12 µg/mL; 16 µg/mL didapat nilai KV sebesar 0,16 %; 0,25 %; 0,08 %.

4.3.4 Batas deteksi (LoD) dan batas kuantifikasi (LoQ)

Batas deteksi merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi dan masih memberikan respon yang signifikan jika dibandingkan dengan blanko, sedangkan batas kuantitas merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang diterima pada keadaan operasional pada metode yang digunakan (73)

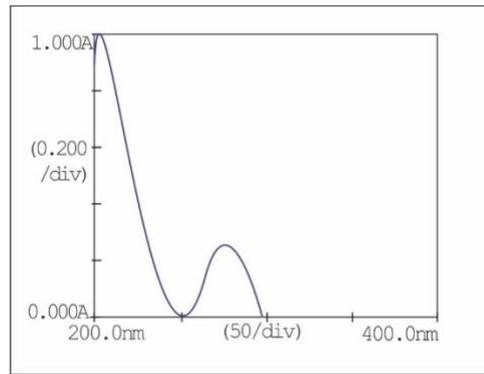
Untuk mendapatkan nilai LoD dan LoQ dapat melalui garis regresi linier kurva absorban y yang berhubungan linier dengan konsentrasi sampel x. Dengan dinyatakan dalam persamaan $y = bx+a$ (79) Dalam penelitian ini didapat kurva linearitas dengan persamaan $Y = 0,0453x - 0,0134$. Dari persamaan tersebut dapat dicari nilai LoD dan LoQ. Dari pengukuran hasil sampel yang diperiksa menghasilkan nilai absorbansi. Kadar aseklofenak terukur dihitung dengan membandingkan absorban sampel dan absorban standar yang dikali dengan kadar aseklofenak standar. Data hasil tersebut didapatkan nilai LoD 0,410 $\mu\text{g/mL}$ dan nilai LoQ 1,368 $\mu\text{g/mL}$.

Tabel 4. 10 Data hasil perhitungan LoD dan LoQ

Konsentrasi (X)	Absorbansi (Y)	Yi	Y-Yi	(Y-Yi) ²	
8	0,348	0,349	-0,0010	0,0000010	
10	0,439	0,440	-0,0006	0,0000004	
12	0,537	0,530	0,0068	0,0000462	
14	0,613	0,621	-0,0078	0,0000608	
16	0,714	0,711	0,0026	0,0000068	
				$\sum (Y - Y_i)^2$	0,0001152
				$(s_{y/x})^2$	0,0000384
				$s_{y/x}$	0,006196773
				LoD ($\mu\text{g/mL}$)	0,410
				LoQ ($\mu\text{g/mL}$)	1,368

4.3.5 Penetapan kadar aseklofenak

Penetapan kadar aseklofenak dilakukan dengan penentuan panjang gelombang serapan maksimum aseklofenak dalam etanol *pro analysis*. Pada percobaan yang telah dilakukan dengan penentuan panjang gelombang serapan maksimum aseklofenak dalam etanol *pro analysis* adalah 275,7 nm seperti yang dapat dilihat pada gambar 4.9.



Gambar 4. 8 Spektrum UV-Vis aseklufenak dalam *etanol pro analysis*

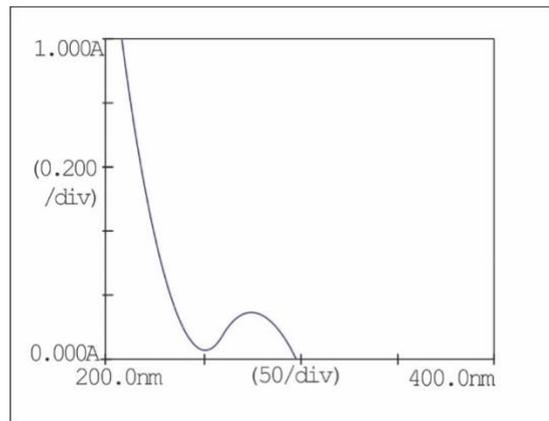
Tabel 4. 11 Data hasil penetapan kadar aseklufenak

Sampel	Kadar (mg)	Penetapan kadar (%)	Rata-rata penetapan kadar (%) \pm SD
Campuran fisik	10,03	100,3	100,23 \pm 0,127
	10,03	100,3	
	10,01	100,1	
Multikomponen kristal	10,10	101,0	101,33 \pm 0,337
	10,14	101,4	
	10,16	101,6	

Hasil pada penetapan kadar aseklufenak dalam campuran fisik dan multikomponen kristal dapat dilihat pada tabel 4.11. Berdasarkan pada percobaan yang telah dilakukan, kadar yang diperoleh pada campuran fisik yaitu $100,23 \pm 0,127$ dan kadar yang diperoleh pada multikomponen kristal yaitu $101,33 \pm 0,337$. Pada hasil penetapan kadar aseklufenak dalam campuran fisik dan multikomponen kristal yang telah didapatkan sesuai dengan kriteria keberterimaan kadar suatu zat aktif yaitu 98-102 %

4.3.6 Uji Kelarutan

Berdasarkan penentuan panjang gelombang serapan maksimum aseklufenak dalam air suling bebas CO₂ yang telah dilakukan, didapatkan panjang gelombang serapan maksimum aseklufenak dalam air suling bebas CO₂ adalah 274,8 nm seperti yang dapat dilihat pada gambar 4.10.



Gambar 4. 9 Spektrum UV-Vis aseklofenak dalam air suling bebas CO₂

Pengujian kelarutan aseklofenak, campuran fisik dan multikomponen kristal menggunakan orbital shaker selama 48 jam dan hasil uji kelarutan aseklofenak, campuran fisik dan multikomponen kristal dapat dilihat pada tabel 4.12.

Tabel 4. 12 Uji kelarutan aseklofenak, campuran fisik dan multikomponen kristal

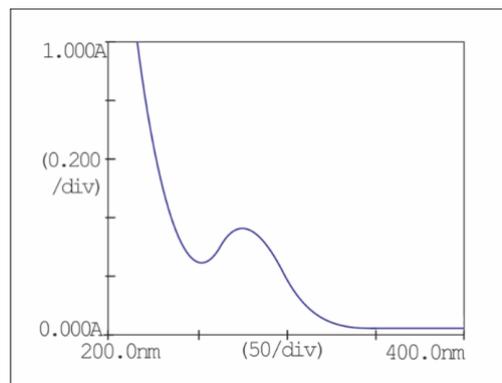
Sampel	Kadar terlarut (mg/100 mL)	Rata-rata kadar	Penurunan kelarutan	± SD
Aseklofenak	3,98	3,980	-	0,0041
	3,98			
	3,98			
Campuran Fisik	2,29	2,294	0,576	0,0081
	2,29			
	2,30			
Multikomponen Kristal	2,33	2,328	0,585	0,0062
	2,32			
	2,33			

Pada tabel 4.12 uji kelarutan yang telah dilakukan kadar aseklofenak adalah 3,980 mg, campuran fisik adalah 2,294 mg dan multikomponen kristal adalah 2,328 mg dalam 100 ml. Pada tabel 4.12, dapat dilihat bahwa terjadi penurunan kelarutan pada campuran fisik sebanyak 0,576 kali dan terjadi penurunan kelarutan pada multikomponen kristal sebanyak 0,585 kali. Penurunan kelarutan tersebut diduga terbentuk kompleks yang agak sukar larut antara aseklofenak dan asam suksinat. Penurunan kelarutan itu juga terjadi pada kokristal

nikotinamid dengan etil paraben dianggap berasal dari pembentukan kompleks yang tidak larut (80)

4.3.7 Uji Disolusi

Berdasarkan penentuan panjang gelombang serapan maksimum aseklofenak dalam dapar fosfat pH 6,8 yang telah dilakukan, didapatkan panjang gelombang serapan maksimum aseklofenak dalam dapar fosfat pH 6,8 adalah 272,8 nm seperti yang dapat dilihat pada gambar 4.10.

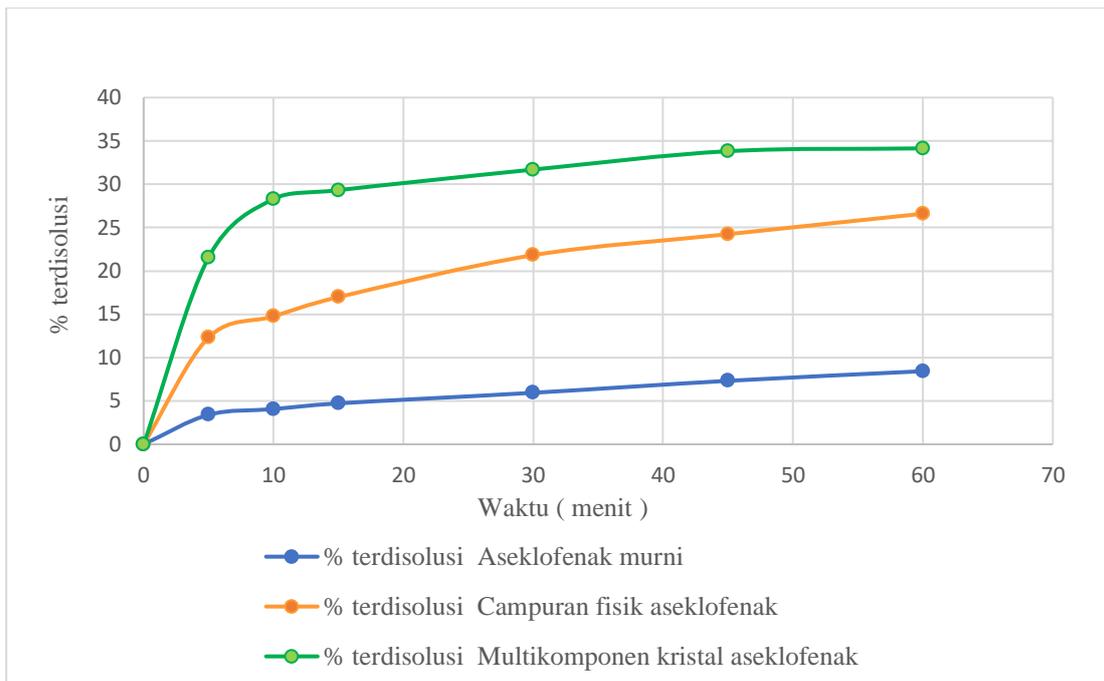


Gambar 4. 10 Spektrum UV-Vis aseklofenak dalam dapar fosfat pH 6,8 dan sodium lauryl sulfat

Uji profil disolusi dilakukan dengan metode dayung dimana serbuk dimasukkan ke dalam medium. Medium yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8 dan sodium lauryl sulfat 0,9 % sebanyak 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Pengujian dilakukan dengan mengambil cuplikan pada menit ke- 5 ; 10 ; 15 ; 30 ; 45 ; dan 60.

Tabel 4. 13 Hasil disolusi aseklofenak pada masing-masing sampel dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Waktu (Menit)	% Rata-rata terdisolusi \pm SD		
	Aseklofenak murni	CF Aseklofenak	MK Aseklofenak
5	3,40 \pm 0,4592	12,31 \pm 1,0501	21,55 \pm 1,6691
10	4,06 \pm 0,2624	14,75 \pm 1,6063	28,29 \pm 0,5063
15	4,72 \pm 0,2650	16,98 \pm 0,7683	29,32 \pm 0,5833
30	5,94 \pm 0,2876	21,82 \pm 1,2702	31,69 \pm 0,8173
45	7,32 \pm 0,3907	24,24 \pm 1,7467	33,81 \pm 2,8703
60	8,43 \pm 0,5099	26,60 \pm 0,9805	34,14 \pm 0,5700



Gambar 4. 11 Profil disolusi aseklufenak dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dan sodium lauryl sulfat.

Data profil disolusi terdapat pada tabel 4.13. Hasil disolusi aseklufenak, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklufenak dan asam suksinat dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dan sodium lauryl sulfat 0,9 %. Rata-rata persentase aseklufenak yang terlarut pada menit ke-60 dalam aseklufenak murni, campuran fisik dan multikomponen kristal berturut-turut adalah $8,43 \% \pm 0,5099$; $26,60 \% \pm 0,9805$; dan $34,14 \% \pm 0,5700$. Dimana multikomponen aseklufenak-asam suksinat memiliki persentase rata-rata zat terdissolusi tertinggi.

Berdasarkan persamaan noyes dan whitney, kecepatan disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan zat. Apabila ukuran partikel diperkecil, maka semakin luas permukaan zat yang berkontak dengan cairan gastrointestinal sehingga kecepatan disolusi meningkat dan absorpsi juga meningkat.

4.4 Analisis Data

Hasil uji kelarutan aseklofenak, campuran fisik aseklofenak-asam suksinat dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dengan SPSS versi 26. Berdasarkan hasil signifikansi dari ANOVA satu arah menunjukkan bahwa variasi sampel memiliki pengaruh yang nyata terhadap kadar terlarut yang dibuktikan dengan nilai sig 0,000 (sig <0,05).

Hasil uji disolusi aseklofenak, campuran fisik aseklofenak-asam suksinat dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dengan SPSS versi 26. Berdasarkan hasil signifikansi dari ANOVA satu arah menunjukkan bahwa variasi sampel memiliki pengaruh yang nyata terhadap persen terdisolusi yang dibuktikan dengan nilai sig 0,000 (sig <0,05).

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Berdasarkan hasil karakterisasi menggunakan *differential scanning calorimeter* (DSC), Difraksi sinar-X, spektrofotometer *fourier transformasi-infra red* (FT-IR), *particle size analyzer* (PSA), dan *scanning electron microscopy* (SEM) menunjukkan bahwa telah terbentuk multikomponen kristal aseklofenak dan asam suksinat dengan perbandingan 1:1 tipe eutektik.
2. Pembentukan multikomponen kristal aseklofenak dan asam suksinat meningkatkan kadar terdisolusi aseklofenak pada menit ke-60 yaitu dari 8,34 % menjadi 34,14 % dan penurunan laju kelarutan aseklofenak sebesar 0.585 kali.

5.2 Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut sistem multikomponen kristal aseklofenak dan asam suksinat pada uji farmakologi.

DAFTAR PUSTAKA

- AALTONEN, J., ALLESO, M., MIRZA, S., KORADIA, V., GORDON, K., & RANTANEN, J. (2009). Solid form screening – A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(1), 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.014>
- Abdullah, M., & Khairurrijal. (2009). Karakterisasi Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*, 2(1), 1–10.
- Alatas, F., Abdul Azizsidq, F., Hart yana Sutarna, T., Ratih, H., & Nuro no Soewandhi, S. (2020). Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 114–123. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14998>
- Baltimore, M. (Ed.). (2007). *USP 30-NF 25*. USP Convention.
- Bhogala, B. R., Basavoju, S., & Nangia, A. (2005). Tape and layer structures in cocrystals of some di- and tricarboxylic acids with 4,4'-bipyridines and isonicotinamide. From binary to ternary cocrystals. *CrystEngComm*, 7(90), 551. <https://doi.org/10.1039/b509162d>
- 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*.
- Brogden, R. N., & Wiseman, L. R. (1996). Aceclofenac. *Drugs*, 52(1), 113–124. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652010-00008>
- Cherukuvada, S., Kaur, R., & Guru Row, T. N. (2016). Co-crystallization and small molecule crystal form diversity: From pharmaceutical to materials applications. *CrystEngComm*, 18(44), 8528–8555. <https://doi.org/10.1039/c6ce01835a>
- Chocolate: Modern Science Investigates an Ancient Medicine. (2000). *Journal of Medicinal Food*, 3(2), 121–125. <https://doi.org/10.1089/109662000416311>
- Clarke, H. D. (2012). Crystal Engineering of Multi-Component Crystal Forms: The Opportunities and Challenges in Design. *ProQuest Dissertations and Theses, January*, 153.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Departemen Kesehatan RI.
- Dooley, M., Spencer, C. M., & Dunn, C. J. (2001). Aceclofenac: A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, *61*(9), 1351–1378. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161090-00012>
- Felton, L. A. (Ed.). (2012). *Remington Education: Physical Pharmacy*. Pharmaceutical Press.
- Ferdiansyah, R., Ardiansyah, A. S., Rachmaniar, R., & Yuniar, I. (2021). REVIEW: THE EFFECT OF COCRYSTAL FORMATION USING CARBOXYLIC ACID COFORMER WITH SOLVENT EVAPORATION AND SOLVENT DROP GRINDING METHODS ON BIOAVAILABILITY OF ACTIVE SUBSTANCES. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, *12*(1), 28–38.
- Fudholi, A. (2013). *Disolusi dan pelepasan obat in vitro* (A. Fudholi, Ed.; 1st ed.). Pustaka Pelajar.
- Fuliaş, A., Vlase, G., Vlase, T., Şuta, L.-M., Şoica, C., & Ledetşi, I. (2015). Screening and characterization of cocrystal formation between carbamazepine and succinic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, *121*(3), 1081–1086. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4473-8>
- 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. *Crystal Growth and Design*, *16*(6), 3237–3243. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00200>
- Hairunnisa, Sopyan, I., & Gozali, D. (2019). COCRYSTAL: NICOTINAMIDE AS THE COFORMER. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, *10*(2), 1–10.
- Karagianni, A., Malamatari, M., & Kachrimanis, K. (2018). Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*, *10*(1), 1–30. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>
- KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA. (2020). *FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI 2020: Vol. 615.1* (VI). Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal f Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- 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)
- Kokkristal, 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>

- Kumar, S., Gupta, A., Mishra, C., & Singh, S. (2020). Synthesis, characterization and performance evaluation of aceclofenac-urea cocrystals. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(5), 881–890. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.717>
- 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>
- 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>
- Maulvi, F. A., Dalwadi, S. J., Thakkar, V. T., Soni, T. G., Gohel, M. C., & Gandhi, T. R. (2011). Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. *Powder Technology*, 207(1–3), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.10.009>
- 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>
- Najih, Y. A., Setyawan, D., & Radjaram, A. (2018). Pembentukan Kokristal Ketokonazol-Asam Suksinat Yang Dibuat Dengan Metode Penggilingan (Grinding). *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.30649/pst.v1i1.30>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 71771, Aceclofenac. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aceclofenac>. Accessed Feb. 8, 2022. (2022).
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. CID=6503, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Amino-2-hydroxymethylpropane-1_3-diol (diakses pada tanggal 2 Januari 2020). (n.d.).
- 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>
- O'Malley, B. (1971). European Pharmacopoeia. In *British Medical Journal* (Vol. 4, Issue 5790). <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5790.815-b>
- Papich, M. G., & Martinez, M. N. (2015). Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs:

- Challenges and Pitfalls. *The AAPS Journal*, 17(4), 948–964. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9743-7>
- Patel, D. J., & Puranik, P. K. (2020). Pharmaceutical Co-crystal: An Emerging Technique to enhance Physicochemical properties of drugs. *International Journal of ChemTech Research*, 13(3), 283–290. <https://doi.org/10.20902/IJCTR.2019.130326>
- Patnaik, S., Aditha, S. K., Rattan, T., & Kamisetti, V. (2015). Aceclofenac-Soluplus® Nanocomposites for Increased Bioavailability. *Soft Nanoscience Letters*, 05(02), 13–20. <https://doi.org/10.4236/snsl.2015.52003>
- Pekamwar, S. S., & Kulkarni, D. A. (2021). Development and evaluation of bicomponent cocrystals of aceclofenac for efficient drug delivery with enhanced solubility and improved dissolution. *Indian Drugs*, 58(8), 54–60. <https://doi.org/10.53879/id.58.08.12691>
- Permatasari, D., Ramadhani, S., & Sopyan, I. (2016). Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal. *Farmaka*, 14(4), 98–115. <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/10461/5073>
- 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. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00639>
- Rahim, H., Sadiq, A., Khan, S., Khan, M. A., Shah, S. M. H., Hussain, Z., Ullah, R., Shahat, A. A., & Ibrahim, K. (2017). Aceclofenac nanocrystals with enhanced in vitro, in vivo performance: Formulation optimization, characterization, analgesic and acute toxicity studies. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 2443–2452. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S140626>
- 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>
- 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.
- Setianingsih, tutik, & prananto, ponco, yuniar. (2020). *SPEKTROSKOPI INFRAMERAH*. UB Press.

- Setyawan, D., Pravianti, E. R. D., Pratiwi, K. D., Isadiartuti, D., & Paramita, D. P. (2019). Cocrystallization of Loratadine With Succinic Acid Using Neat Grinding Method. *SSRN Electronic Journal*, 74–79. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3461442>
- Setyawan, Dwi dan Putri, D. (2019). *Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi*. September, 80, 126–131
- Setyawan, D., & Zaini, E. (2018). *Polimorf Bahan Aktif Farmasi*. Airlangga University Press.
- Sevukarajan, M., Thanuja, B., Sodanapalli, R., & Nair, R. (2011). Synthesis and characterization of a pharmaceutical co-crystal:(Aceclofenac:Nicotinamide). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(6), 1288–1293.
- Sharma, G., Saini, M. K., Thakur, K., Kapil, N., Garg, N. K., Raza, K., Goni, V. G., Pareek, A., & Katare, O. P. (2017). Aceclofenac cocrystal nanoliposomes for rheumatoid arthritis with better dermatokinetic attributes: A preclinical study. *Nanomedicine*, 12(6), 615–638. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0405>
- Shargel, L. (2012). *Applied Biopharmaceutical and Pharmacokinetic* (Seventh Ed). Mc Graw Hill.
- 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.
- Susanti, I. (2019). *PENGARUH MEDIUM DISOLUSI DAN UPAYA PENINGKATAN PERMEABILITAS METFORMIN*. 1–10.
- 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>
- Varshosaz, J., Talari, R., Mostafavi, S. A., & Nokhodchi, A. (2008). Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method. *Powder Technology*, 187(3), 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2008.02.018>
- Weyna, D. R., Shattock, T., Vishweshwar, P., & Zaworotko, M. J. (2009). Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: Mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Crystal Growth and Design*, 9(2), 1106–1123. <https://doi.org/10.1021/cg800936d>
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswandono. (2018). *Phase Diagram and Thermodynamic Properties of Ketoprofen-Succinic Acid Binary Mixtures*. 19(2), 99–104.

- Zaini, E., Afriyani, Fitriani, L., Ismed, F., Horikawa, A., & Uekusa, H. (2020). Improved Solubility and Dissolution Rates in Novel Multicomponent Crystals of Piperine with Succinic Acid. *Scientia Pharmaceutica*, 88(2), 21. <https://doi.org/10.3390/scipharm88020021>
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Dwi Setyawan. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(July), 206–212.