

**PEMBENTUKAN KO-KRISTAL UNTUK MENINGKATKAN
KELARUTAN ASAM ASETILSALISILAT MENGGUNAKAN
KOFORMER ASAM SUKSINAT DENGAN METODE *SOLVENT
EVAPORATION***

**Oleh
Yeriko Putra Gading Setiawan
211148201154**

SKRIPSI

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi**



**PROGRAM STUDI S-1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA
2025**

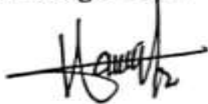
LEMBAR PENGESAHAN

PEMBENTUKAN KO-KRISTAL UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN ASAM ASETILSALISILAT MENGGUNAKAN KOFORMER ASAM SUKSINAT DENGAN METODE *SOLVENT* *EVAPORATION*

Dipersiapkan dan disusun oleh:
Yeriko Putra Gading Setiawan
211148201154

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 16 Mei 2025

Pembimbing Utama



Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm.
NIDN : 1117049501

Mengetahui,
Ketua Program Studi S-1 Farmasi



apt. Raymon Simanullang, M.Pharm.
NIR M 0924.A4.18

Pembimbing Pendamping



apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm.
NIDN : 0322089301

Tim Penguji:

Ketua: apt. Liniati Geografi, M.Sc.



Anggota:

1. Risny Oklyan, M.Farm.
2. Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm.



PEDOMAN PENGGUNAAN DAN PERBANYAKAN SKRIPSI

Skripsi sarjana yang terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, dan terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada pengarang dengan mengikuti aturan HaKI yang berlaku di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda. Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh isi skripsi haruslah seizin Ketua Prodi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar sarjana, baik di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda maupun perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan dari pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing dan masukan Tim Pencelaah/Tim Penguji.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidak benaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Samarinda, Mei 2025
Yang membuat pernyataan,

(Yeriko Putra Gading S.)

KUTIPAN

Hanya karena kamu gagal sekali. Tidak berarti kamu akan gagal seterusnya. Mengetahui saja tidak cukup, kita harus mengaplikasikannya.

- Yeriko

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yeriko Putra Gading Setiawan

Nim 211148201154

Program Studi : S-1 Farmasi

Dengan pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui memberikan kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas skripsi saya yang berjudul atas skripsi saya yang berjudul: “Pembentukan ko-kristal untuk meningkatkan kelarutan asam asetilsalisilat menggunakan koformer asam suksinat dengan metode *solvent evaporation*”. Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda berhak menyimpan mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dengan pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di:

Samarinda Pada tanggal: 16 Mei 2025

Yang menyatakan

(Yeriko Putra Gading Setiawan)

ABSTRAK

Asam asetilsalisilat (AAS) termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah karena kelarutannya dalam air hanya sebesar 3 mg/ml. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi AAS. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi adalah ko-kristal menggunakan Asam suksinat (AS) sebagai koformer dengan teknik *Solvent Evaporation*. Perbandingan AAS : AS yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1:1, 1:2, 1:3. Hasil ko-kristalisasi dikarakterisasi menggunakan XRD, DSC, FTIR, serta dievaluasi kelarutan dan laju disolusi. Diperoleh difraktogram masing-masing sampel secara berturut-turut mengalami kenaikan dengan penambahan AS terlihat pada sudut 2θ , F1 1688°, F2 1682°, dan F3 1693°, dengan intensitas F1 7560,762, F2 6044,11, dan F3 536,17. Pada termogram F1 suhu 152 °C, 183 °C, F2 150 °C, menunjukkan adanya titik kristalinitas (T_c). Pada spektrum menunjukkan adanya pembentukan gugus O-H (3600-3200) dan pergeseran gugus C-H (2850-3000). Evaluasi ko-kristal diperoleh peningkatan persentase dari AAS murni sebesar F1 12,78% (4x lebih tinggi), F2 16,53% (5x lebih tinggi), F3 19,21% (7x lebih tinggi). Pada uji disolusi medium dapar fosfat didapatkan hasil F1 9,58% (3x lebih tinggi), F2 9,67% (3x lebih tinggi), F3 9,80% (4x lebih tinggi). Sedangkan hasil uji disolusi medium HCl yaitu F1 9,45% (1x lebih tinggi), F2 9,48% (1x lebih tinggi), F3 9,55% (2x lebih tinggi). Metode mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi AAS sebesar 7x untuk kelarutan dan 4x untuk laju disolusi.

Kata kunci: Asam asetilsalisilat, asam suksinat, ko-kristal, *solvent evaporation*.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA) is classified as a Class II drug in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) due to its low solubility, with a water solubility of only 3 mg/ml. Therefore, this study was conducted to improve the solubility and dissolution rate of ASA. One method that can be used to enhance solubility and dissolution rate is co-crystallization using succinic acid (SA) as a co-former with the solvent evaporation technique. The AAS:AS ratios used in this study were 1:1, 1:2, and 1:3. The co-crystallization results were characterized using XRD, DSC, FTIR, and evaluated for solubility and dissolution rate. The diffraction patterns of each sample showed an increase with the addition of AS, as seen at the 2θ angles: F1 1688°, F2 1682°, and F3 1693°, with intensities of F1 7560.762, F2 6044.11, and F3 536.17. In the thermogram, F1 at 152°C, 183°C, and F2 at 150°C indicate the presence of crystallinity points (T_c). The spectrum shows the formation of O-H groups (3600–3200) and the shifting of C-H groups (2850–3000). The evaluation of the co-crystals showed an increase in the percentage of pure AAS, with F1 at 12.78% (4x folds), F2 at 16.53% (5x folds), and F3 at 19.21% (7x folds). In the phosphate buffer medium dissolution test, the results were F1 9.58% (3x folds), F2 9.67% (3x folds), and F3 9.80% (4x folds). Meanwhile, the dissolution test results in HCl medium were F1 9.45% (1x folds), F2 9.48% (1x folds), and F3 9.55% (2x folds). The method was able to increase the solubility and dissolution rate of AAS by 7x for solubility and 4x for dissolution rate.

Keywords: *Acetylsalicylic acid, succinic acid, co-crystal, solvent evaporation.*

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat, kasih dan pimpinan-Nya kepada peneliti, karena atas izin Nyalah peneliti dapat menyusun proposal ini yang berjudul **“PEMBENTUKAN KO-KRISTAL UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN ASAM ASETILSALISILAT MENGGUNAKAN KOFORMER ASAM SUKSINAT DENGAN METODR SOLVENT EVAPORATION”**

Penelitian dan penulisan proposal ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.

Penulis, mengucapkan terima kasih kepada Dosen Pembimbing Ibu Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm. dan Bapak apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Ns. Andrea Bone, S.Kep., MAN selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samrinda,
2. Bapak apt. Raymon Simanullang, M.Pharm selaku Ketua Program Studi S-1 Farmasi,
3. Ibu Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm dan bapak apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm. selaku Dosen Pemimbing, yang telah memberikan sumber masukan, ide, saran, kritik, dan motivasi,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda,
5. Kedua orang tua beserta keluarga yang telah memberikan dorongan semangat lewat doa, dana dan motivasi yang begitu besar sampai penyusunan proposal tugas akhir ini selesai,
6. Anesa tersayang, pemicu semangat, ide dan inspirasi sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini hingga selesai,

7. Sahabat-sahabat angkatan 2021, yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.
8. Semua pihak yang tidak mampu penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan hingga terwujudnya skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikain di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga skripsi ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Samarinda, Mei 2025

Yeriko Putra Gading S.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PEDOMAN PENGGUNAAN DAN PERBANYAKAN SKRIPSI	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
KUTIPAN	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.5 Hipotesis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Asam asetil salisilat.....	5
2.2 Kandungan Kimia.....	5
2.3 Kelarutan & Disolusi.....	6
2.4 Ko-kristal.....	7
2.5 Koformer.....	10
2.6 Asam suksinat.....	10
2.7 Teknik Pembuatan Ko-kristal.....	11
2.8 Karakterisasi Ko-kristal.....	13
2.9 Pengolahan Data.....	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
3.2 Alat dan Bahan.....	15
3.3 Metode penelitian.....	16

3.4 Pembuatan Ko-kristal (AS-AAS)	17
3.5 Karakterisasi Fisikokimia (AS-AAS)	18
3.7 Uji Kelarutan	18
3.8 Uji Disolusi.....	19
3.9 Analisis Data SPSS.....	20
4.10 Alur Penelitian.....	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	22
4.1 Ko-kristal AAS : AS.....	22
4.4.1. Formulasi Ko-kristal AAS:AS.....	22
4.2 Karakterisasi Fisikokimia AAS:AS.....	23
4.2.1 XRD.....	23
4.2.3 DSC.....	25
4.2.4 FTIR.....	27
4.3 Uji Kelarutan.	30
4.4 Uji Disolusi.....	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.	37
5.1 Kesimpulan.	37
5.2 Saran.	37
DAFTAR PUSTAKA	38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1.1 AAS Pembentukan Ko-kristal dengan koformer & metode berbeda.....	5
1.2 Hasil Evaluasi Ko-kristal Metode Solvent Evaporation.....	9
1.3 Karakteristik Asam suksinat.....	11
3.1 Definisi operasional.....	17
3.2 Karakterisasi dan Evaluasi Sampel.....	17
3.3 Rumus Perhitungan uji ANOVA.....	20
4.1 Formulasi ko-kristal pada AAS : AS.....	22
4.2 Organoleptik ko-kristal pada AAS : AS.....	23

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Asam asetilsalisilat.	5
2.2 Ikatan hidrogen dalam ko-kristal.....	8
2.3 Struktur kimia asam suksinat.....	11
4.1 Difraktogram XRD.....	24
4.2 Termogram DSC	26
4.3 Spektrum FTIR.....	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Perizinan Penelitian.....	43
2. Surat Perizinan Penelitian di laboratorium STIKDS.....	44
3. Surat Pengantar instrument XRD.....	45
4. Surat Pengantar instrument FTIR.....	46
5. Surat Pengantar instrument DSC.....	47
6. <i>Certificate of analysis etanol PA 96%</i>	48
7. <i>Certificate of analysis suksinat acid</i>	49

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi merupakan masalah utama dalam pengembangan Bahan Aktif Farmasi (BAF). Permasalahan terjadi pada BAF 60% - 70% BAF memiliki kelarutan dan laju disolusi yang rendah dalam air (Thipparaboina *et al.*, 2016). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa BAF, kelarutan yang rendah dan laju disolusi yang rendah dari BAF yang sukar larut dalam air dalam cairan gastrointestinal sering menyebabkan bioavailabilitas yang tidak mencukupi (Zhang *et al.*, 2015). Sebesar 70% kelarutan BAF yang rendah berdampak pada penurunan laju disolusi dalam BAF yang baru ditemukan ini termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) II dan IV (Jagadeesh *et al.*, 2011; Jiang dkk., 2016). Kelarutan BAF yang rendah dalam air, yang mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas BAF, telah mencegah pengembangan beberapa BAF dalam formulasi (Yuvaraja *et al.*, 2014; Narmada, 2023). Ini menyebabkan bioavailabilitas yang rendah, efek terapeutik yang kurang, dan dosis yang lebih tinggi (Kumari *et al.*, 2023; Thipparaboina *et al.*, 2016).

Salah satu obat yang memiliki kelarutan yang rendah adalah AAS merupakan golongan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Berdasarkan BCS AAS merupakan kelas II dengan kelarutan rendah, kelarutan AAS dalam air 3 mg/ml pada pH 7 (Al-sabea *et al.*, 2010; Pubchem, 2025). Fisikokimia dari AAS, yaitu memiliki sifat fisik seperti padatan kristal berwarna putih, tidak berbau (berbau lemah), dan titik leleh 139°C. Secara kimiawi, AAS adalah asam lemah, memiliki konstanta disosiasi asam (pKa) 3,5 pada suhu 25°C, dengan masa AAS adalah 180,15 g/mol, massa jenis AAS adalah 1,35 g/ml, sukar larut dalam air, larut dalam etanol dan larut dalam eter, merupakan senyawa polar (Bharate, 2012).

Salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi BAF adalah metode ko-kristal (Zhang *et al.*, 2017). Ko-kristal merupakan material padat terbentuk dari dua atau lebih komponen berbeda dengan rasio stoikiometri pada suhu kamar (25°C) yang terikat melalui ikatan non kovalen, biasanya ikatan hidrogen (Alatas *et al.*, 2014). Kelebihan metode kelarutan diantaranya

meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, stabilitas fisik, meningkatkan sifat alir bahan aktif, kompresibilitas, dan higroskopisitas. (Douroumis *et al.*, 2017). Ko-kristal dapat meningkatkan kelarutan dengan menurunkan energi kisi dan meningkatkan afinitas pelarut (Thakuria *et al.*, 2013). Bentuk ko-kristal memiliki beberapa keuntungan lain seperti tidak memutuskan ikatan kovalen, membentuk kristal yang stabil dan memperbaiki sifat fisikokimia (Bavishi and Borkhataria, 2016). Manfaat utama dari pembuatan ko-kristal mempertahankan sifat fisikokimia BAF akan ditingkatkan karena penyertaan koformer, komponen yang memodifikasi sifat, dalam struktur kristal. Efek pada kualitas fisikokimia BAF bergantung pada koformer yang dapat diakses (Ross *et al.*, 2016; Bolla *et al.*, 2016). Ko-kristal farmasi yang dibentuk dengan koformer sensitif mungkin tidak stabil dalam kondisi yang keras (asam atau basa kuat) (Qiao *et al.*, 2011; Madusanka *et al.*, 2014).

Koformer yang digunakan pada penelitian ini adalah asam suksinat (AS). AS yang merupakan golongan asam karboksilat, karena adanya gugus karboksilat pada strukturnya sehingga dapat membentuk ikatan intermolekuler (seperti ikatan hidrogen) dengan BAF dalam membentuk ko-kristal (Winantari *et al.*, 2017). Berdasarkan pembuktian penelitian Gaikwad *et al.*, (2017) Peningkatan laju disolusi sebesar 44,56 % dan semua koformer berpengaruh terhadap peningkatan kelarutan dan disolusi fenofibrate dengan perbandingan 1:1 (Gaikwad *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Mukhlis (2014) aspirin:asam suksinat, diperoleh hasil kelarutan 1:2 69,20% meningkat (3x lebih tinggi) dibandingkan aspirin murni (Mukhlis, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Yola (2017) Ibuprofen:PVA, diperoleh hasil peningkatan kelarutan pada perbandingan 1:3 44% meningkat (4x lebih tinggi) dalam media dapar HCl 0,1 (Yola, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Savjani & Pathak (2016) peningkatan laju disolusi acyclovirasam tartrat sebesar 12 % bila dibandingkan zat aktif murni dengan perbandingan 1:1 (Savjani & Pathak, 2016).

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini akan melakukan pembentukan ko-kristal AAS dengan AS sebagai koformer menggunakan metode *solvent evaporation* dengan perbandingan 1:1, 1:2, 1:3. AAS dan AS memiliki gugus karboksilat sehingga berpotensi terjadi interaksi non kovalen antara gugus

donor dan gugus akseptor ikatan hidrogen yang berasal dari asam karboksilat (O-H) (Sarcevic *et al.*, 2013). Padatan hasil ko-kristalisasi dilakukan karakterisasi dengan menggunakan *X-Ray Diffraction* (XRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), serta dilakukan evaluasi kelarutan dan laju disolusi.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka identifikasi masalah dari penelitian ini yaitu sebagai berikut :

1. Apakah metode ko-kristal mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi Asam asetilsalisilat?
2. Berapa perbandingan Asam asetilsalisilat : Asam suksinat yang menghasilkan kelarutan dan laju disolusi yang tinggi?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini dibedakan menjadi, tujuan umum dan tujuan khusus:

1. Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pembentukan ko-kristal Asam asetilsalisilat : Asam suksinat menggunakan metode *solvent evaporation* terhadap kelarutan dan laju disolusi.

2. Tujuan khusus

1. Menganalisa terbentuknya ko-kristal Asam asetilsalisilat : Asam suksinat yang dibuat dengan teknik *solvent evaporation*
2. Menganalisa karakterisasi fisikokimia ko-kristal Asam asetilsalisilat : Asam suksinat yang dibuat dengan teknik *solvent evaporation* terhadap kelarutan.

1.4 Manfaat penelitian

1. Bagi penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk menambah wawasan dan pengetahuan peneliti dalam penggunaan asam asetilsalisilat sebagai zat aktif pada peningkatan kelarutan melalui pembentukan ko-kristal. Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan acuan sebagai bentuk informasi penggunaan Asam asetilsalisilat.

2. Bagi institusi

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi dan menambah referensi bagi institusi mengenai peningkatan kelarutan Asam asetilsalisilat melalui pembentukan ko-kristal.

3. Bagi industri

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan dijadikan pertimbangan untuk mempengaruhi kelarutan mengenai pengaruh pembentukan ko-kristal Asam asetilsalisilat : Asam suksinat terhadap kelarutan.

1.5 Hipotesis

H₀: Metode ko-kristal (Asam asetilsalisilat : Asam suksinat) menggunakan koformer asam suksinat tidak mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi AAS.

H₁: Metode ko-kristal (Asam asetilsalisilat : Asam suksinat) menggunakan koformer asam suksinat mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi AAS.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam Asetil Salisilat (AAS)

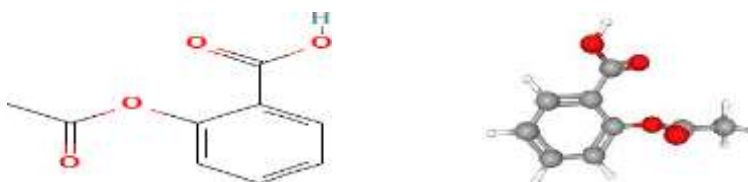
Penggunaan AAS cukup populer di masyarakat baik dalam bentuk tunggal maupun dikombinasikan dengan bahan-bahan atau obat - obatan lain. AAS merupakan obat pilihan pertama digunakan sebagai analgesik antiinflamasi. Khasiat AAS lainnya antipiretik, antifibrinolisis, dan penghambat biosintesis prostaglandin, gangguan kardiovaskuler. AAS dapat digunakan sebagai anti platelet dengan mekanisme penghambatan terhadap agregrasi platelet (Rautiainen *et al.*, 2016).

Kelarutan suatu zat padat dan zat cair pada suatu pelarut akan meningkat seiring dengan kenaikan suhu bila proses pelarutannya adalah endoterm, sedangkan untuk proses pelarutan yang bersifat eksoterm pemanasan justru menurunkan harga kelarutan zat. Fenomena yang kedua ini jarang dijumpai di alam yang umum adalah proses pelarutan yang bersifat endoterm yaitu memerlukan kalor (Setiawan, 2015).

Tabel 2.1 Pembentukan Ko-kristal dengan koformer dan metode berbeda

No	Metode Pembuatan Ko-kristal	Koformer	Perbandingan Molar	Referensi
1.	<i>Solvent Evaporation</i>	<i>Acryleze</i>	1:2	(Rahmat <i>et al.</i> , 2019)
2.	<i>Grinding</i>	Asam sitrat	1:1	(Setyawan <i>et al.</i> , 2015)

2.2 Kandungan Kimia



Gambar 2.1 Struktur kimia AAS (Sumber : Pubcem. 2025)

AAS merupakan jenis obat turunan salisilat. Nama sistematis IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) AAS adalah asam 2-asetilbenzoat asam asetat. Struktur kimia senyawa AAS ditunjukkan pada Gambar 2.3. AAS memiliki rumus molekul C₉H₈O₄ dengan berat molekul 180,16 g/mol,

kelarutan dalam air 3 mg/mL (20°C) titik leleh 135°C merupakan kristal dengan pemerian serbuk berwarna putih, tidak memiliki bau yang kuat (Kiptiyah *et al.*, 2021).

2.3 Kelarutan & Disolusi

Obat dengan kelarutan yang baik akan menunjukkan profil absorpsi yang baik sehingga ketersediaan hayati obat akan menjadi baik, namun sebaliknya untuk obat-obat yang memiliki kelarutan rendah, obat dengan kelarutan yang rendah akan menunjukkan profil absorpsi yang buruk dan ketersediaan hayati menjadi buruk pula. Bagi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah namun dapat memberikan daya serap membran yang cepat dalam hal ini obat yang termasuk kedalam *Biopharmaceutical drug Classification System* (BCS) Kelas II perlu suatu teknik untuk memperbaiki kelarutannya (Haeria *et al.*, 2018).

Kelarutan obat dapat dipengaruhi antara faktor internal dan faktor eksternal. Pada faktor internal yaitu, sifat kimia untuk molekul obat, contohnya seperti ukuran molekul, gugus fungsional, serta polaritas. Jika molekul polar maka akan semakin mudah untuk larut dalam pelarut polar, contohnya air. Sedangkan faktor eksternal meliputi kondisi yakni pH, jenis pelarut, suhu, dan zat yang di tambahkan. Suhu mengalami kenaikan dalam meningkatkan kelarutan, sangat penting juga dalam memilih pelarut dikarenakan mempunyai prinsip “*like dissolves like*” akan berlaku. Berarti, suatu zat yang nonpolar akan mudah larut pada pelarut nonpolar. Maka, suatu zat tambahan yang digunakan contohnya seperti surfaktan atau kosolven akan meningkatkan kelarutan senyawa obat yang sulit larut, obat pasti mempunyai struktur kimia yang unik, maka dari itu untuk kelarutannya akan berbeda-beda. Perbedaan ini disebabkan oleh sifat kimia molekul obat yang berinteraksi berbeda dengan pelarut dan pada kondisi lingkungan (Erlianti *et al.*, 2015).

Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan secara sederhana. Disolusi merupakan proses dimana zat padat melarut secara prinsip dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses integrasi dan degradasi. Sediaan merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi

karakteristik disolusi obat dari sediaan. Setelah pemberian secara insitu dapat timbul endapan zat aktif yang biasanya berbentuk amorf sebagai akibat perubahan pH dan endapan tersebut selanjutnya akan melarut lagi (Ariasti & Muhsin, 2024).

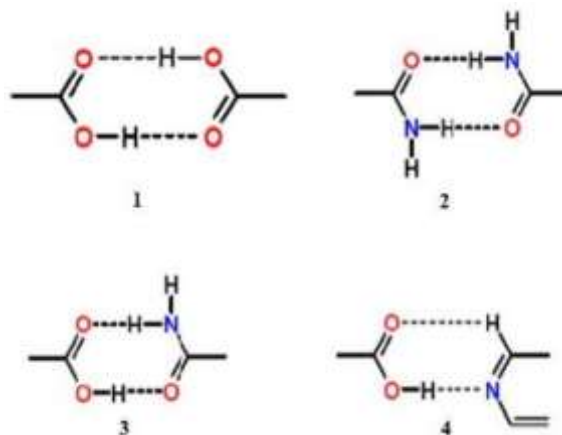
2.4 Ko-kristal

Ko-kristal ini merupakan suatu teknik yang dilakukan dengan cara memodifikasi bentuk berdasarkan molekul dimana semua komponen berada pada rasio stokiometri, ko-kristal biasanya terbentuk lebih dari dua molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang biasanya dihubungkan dengan ikatan nonkovalen seperti gaya *Van der Waals* dan ikatan hidrogen. Ko-kristal menjadi perhatian di industri farmasi karena berpotensi untuk menyesuaikan sifat fisiokimia dan biologis bahan aktif farmasi, seperti titik leleh, kelarutan, bioavailabilitas dan stabilitas kimia. Interaksi antar molekul pada sintesis ko-kristal didesain melalui penggunaan sintesis supermolekul, seperti pada pasangan asam karboksilat / asam karboksilat, asam karboksilat / nitrogen aromatik, asam karboksilat / amida dan amida / nitrogen aromatic (Sopyan & Gozali, 2019).

Teknik ko-kristal ini merupakan teknik sederhana yang dilakukan dengan cara penggabungan antara dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Contoh teknik ko-kristal yang sudah dilakukan yaitu artesunat dengan nikotinamid yang memiliki kelarutan dan laju disolusi 10% lebih tinggi dari artesunat murninya, kemudian antara simvastatin dan nikotinamid yang kelarutan dan disolusinya meningkat signifikan dari simvastatin murninya (Sopyan, 2017).

Desain dari ko-kristal ini terbentuk antara Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan pembentuk ko-kristal atau disebut dengan koformer yang dihubungkan dengan ikatan antar molekul untuk membentuk suatu formasi supramolekular sinthon, sinthon ko-kristal ini biasanya terjadi pada gugus fungsi asam karboksilat dengan asam karboksilat, asam karboksilat dengan amida, amida dengan nitrogen aromatik, asam karboksilat dengan nitrogen aromatik dan lainnya sehingga sinthon tersebut diklasifikasikan kedalam dua kategori yaitu homosinthon dan heterosinthon dengan arti homosinthon adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang sama dan heterosinthon adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda (Chaudhari *et*

al., 2018). Berikut ini contoh interaksi yang terjadi pada BAF dan koformer yang membentuk ko-kristal.



Gambar 2.2 Ikatan hidrogen dalam ko-kristal (Sumber : (Triyana *et al.*, 2021).

Pada Gambar 2.2. Nomor 1 ikatan hidrogen terbentuk akibat interaksi nonkovalen dimana donor dan akseptor proton membentuk formasi homosinton dari asam karboksilat, homosintonpun terlihat lagi dan terbentuk dari gugus amida di nomor 2. Nomor 3 memperlihatkan formasi heterosinton dari asam karboksilat dengan amida, Nomor 4 memperlihatkan formasi heterosinton yang terbentuk dari asam karboksilat dan piridin (Kuminek *et al.*, 2016).

Tabel 2.2 Hasil Evaluasi Ko-kristal Metode *Solvent Evaporation*

No	Refrensi	API	Koformer	Hasil
1.	(Setyawan <i>et al.</i> , 2013)	Artesunate	Nikotinamid	Ko-kristal artesunate-nikotinamid dengan perbandingan 1:1 memiliki kelarutan dan laju disolusi 2x lebih tinggi dibandingkan dengan artesunate murni atau peningkatan sebesar 10%.
2.	(Sopyan <i>et al.</i> , 2017)	Simvastatin	Sakarin	Kelarutan dan laju disolusi simvastatin meningkat secara signifikan (2x lebih tinggi) bila dibandingkan dengan simvastatin murni.
3.	(Mounika <i>et al.</i> , 2015)	fexofenadine	Asam tartrat	Kelarutan fexofenadine.as.tartrat meningkat 2x lebih tinggi dari zat aktif murni dan laju disolusinya meningkat sebanyak 13 %.
4.	(Bakhtiar <i>et al.</i> , 2015)	Katekin	Nikotinamid	Terjadi kenaikan kelarutan zat aktif dengan koformer namun tidak signifikan dari kelarutan sebelumnya. Peningkatannya sebesar 10 %.
5.	(Wicaksono <i>et al.</i> , 2017)	Ketoprofen	Asam malonat	Kelarutan dan laju disolusi ketoprofen.as. malonat meningkat 4x lebih tinggi dibandingkan dengan ketoprofen murni dengan perbandingan terbaik zat aktif:koformer adalah 2:1
6.	(Agustiani <i>et al.</i> , 2015)	Glimepirid	Asam Malonat	Kelarutan glimepid-as. malonat meningkat 7x dari 0,0050 mg/ml menjadi 0,0366 mg/ml dengan perbandingan 4:6
7.	(Gaikwad <i>et al.</i> , 2017)	Fenofibrate	Sukrosa, sakarin, asam suksinat	Penigkatan laju disolusi sebesar 44,56 % dan semua koformer berpengaruh terhadap peningkatan kelarutan dan disolusi fenofibrate dengan perbandingan zat aktif: koformer = 1:1
8.	(Savjani & Pathak, 2016)	Acyclovir	Asam tartrat	Peningkatan laju disolusi acyclovirasam tartrat sebesar 12 % bila dibandingkan zat aktif murni dengan perbandingan 1:1.
9.	(Gozali <i>et al.</i> , 2012)	Kalsium atorvastatin	isonikotinamid	Kelarutan kalsium atorvastatin isonikotinamid meningkat sebesar 85,53 % bila dibandingkan dengan zat murni.
10.	(Gopi <i>et al.</i> , 2016)	Hidroklotiazid	Piperazine, pikolinamid, tetrametilpirazine, dan isonikotinamid	Peningkatan hidroklotiazid yang tinggi pada koformer piperazine dan pikolinamid.

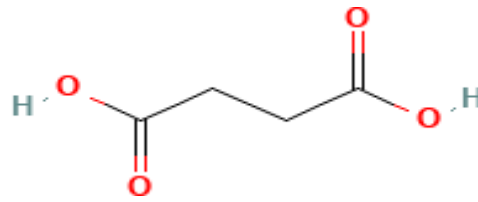
(Shafira & Destiani, 2018)

2.5 Koformer

Koformer merupakan agen dalam pembentukan ko-kristal yang dilaksanakan dengan cara BAF dicampurkan bersama koformer melalui berbagai metode. Koformer yang digunakan dalam pembentukan ko-kristal memiliki syarat yaitu tidak boleh beracun, tidak boleh memiliki reaksi yang merugikan, harus bisa diterima secara farmasi, dapat mudah larut dalam air dan hadir di dalam *United State Food and Drug Administration (USFDA), Everything Added to Food in the United State (EAFUS)* serta dalam daftar *Generally Recognized As Safe (GRAS)*. Pemilihan koformer dalam pembentukan ko-kristal ini dilakukan melalui pendekatan *sinthon*, istilah *sinthon* itu sendiri memiliki arti sebuah unit struktural dalam *supramolecular* yang dibentuk dan dirakit oleh operasi sintetik yang mungkin diketahui yang menyertakan interaksi *intermolecular*. (Kumar, 2017).

2.6 Asam suksinat

Asam suksinat dinyatakan sebagai bahan tambahan aman, termasuk dalam daftar *Generally Recognize as Safe (GRAS)* oleh *Food and Drug Administration (FDA)* dan diprediksi dapat membentuk ko-kristal dengan *aseklofenak* berdasarkan nilai ΔpK_a (Zaini dkk., 2020). Apabila selisih pK_a antara bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer ≥ 3 maka akan cenderung terbentuk garam, sedangkan apabila nilai selisih $pK_a < 3$ maka akan berpotensi terbentuk ko-kristal. *Aseklofenak* ($pK_a = 4,70$) dan asam suksinat ($pK_{a1}=4,18$ dan $pK_{a2}=5,23$) memiliki nilai ΔpK_a 0,52 dan 0,53 (Jelsch dkk., 2020). Terbentuknya ko-kristal juga dapat diprediksi dengan rekayasa *sinthon*, asam suksinat merupakan *dicarboxylic acid* dengan 2 gugus donor ikatan hidrogen (-COOH), sedangkan *aseklofenak* mempunyai gugus hidroksil yang berperan sebagai reseptor untuk membentuk ikatan hidrogen (Setyawan *et al.*, 2018). Selain itu, asam suksinat sebagai koformer telah terbukti mampu membentuk ko-kristal dengan beberapa BAF lainnya (Najih *et al.*, 2018). Asam suksinat telah dilaporkan dapat membentuk ko-kristal *ketokonazol-asam suksinat* (1:1) dengan metode penggilingan (*Grinding*). Multikomponen kristal *aseklofenak-asam suksinat* dibuat dengan metode *solvent drop grinding (SDG)*. Sedikit pelarut ditambahkan sebagai katalisator dalam difusi *molecular*.



Gambar 2.3 Struktur kimia asam suksinat (Sumber : Pubchem. 2025)

Tabel 2.3 Karakteristik Asam suksinat

Karakteristik	Keterangan
Rumus molekul	C ₄ H ₆ O ₄
Berat Molekul/Massa Molar	118.09 g/mol
Kepadatan	1,56 g/cm
Titik lebur	184°C

(Pubchem. 2025).

2.7 Teknik Pembuatan Ko-kristal

Teknik yang biasa digunakan dalam pembuatan ko-kristal adalah teknik *Solvent Evaporation* (Penguapan Pelarut)

2.7.1 *Solvent Evaporation* (Penguapan Pelarut)

Teknik ini pada prinsipnya adalah mencampurkan antara BAF dan koformer kemudian diuapkan dengan pelarut. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang dapat melarutkan antara BAF dengan koformer secara bersama jika pelarut yang dipilih tidak sesuai dengan BAF atau koformer maka zat yang mempunyai kelarutan lebih rendah akan mengendap. Contoh dalam metode ini yaitu ketoprofen dengan asam malonat menggunakan pelarut isopropil alkohol, pelarut dapat melarutkan ketoprofen dan asam malonat sehingga pembentukan ko-kristal dapat terbentuk, penambahan pelarut berfungsi sebagai katalis, hal yang diharapkan dalam proses penguapan adalah terjadinya pembentukan berbagai ikatan hidrogen (Wicaksono, 2017). Metode *solvent evaporation* secara luas digunakan dalam pembuatan ko-kristal di bidang farmasi (Sopyan, 2017), *solvent evaporation* merupakan metode yang paling konvensional dalam pembuatan ko-kristal.

Teknik pembuatan ko-kristal dengan metode *solvent evaporation* memiliki keunggulan signifikan, yaitu mampu menghasilkan ko-kristal

dengan kemurnian tinggi dan struktur kristal yang seragam, yang sangat penting untuk memastikan konsistensi bioavailabilitas dan kestabilan fisikokimia obat. Proses *solvent evaporation* yang berlangsung perlahan terbentuknya interaksi molekular yang optimal antara bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa yang sukar larut. Selain itu, metode ini mudah diterapkan di laboratorium, dan fleksibel untuk berbagai kombinasi BAF dan koformer yang larut dalam pelarut organik, menjadikannya metode yang efisien untuk pengembangan awal formulasi obat baru (Ross *et al.*, 2016).

Dalam pengembangan ko-kristal, metode *solvent evaporation* memiliki keunggulan dibandingkan metode lain seperti *grinding*, *slurry*, maupun *hot melt extrusion*, karena mampu menghasilkan ko-kristal dengan kemurnian tinggi dan bentuk kristal yang lebih terkontrol karena proses kristalisasi yang berlangsung perlahan selama penguapan pelarut. Berbeda dengan metode *grinding* yang bersifat mekanis dan sering menghasilkan campuran fase atau ko-kristal yang tidak stabil, *solvent evaporation* mengalami pembentukan interaksi molekular yang lebih sempurna antara (BAF) dan koformer. Selain itu, dibandingkan dengan *hot melt extrusion* yang memerlukan suhu tinggi dan peralatan khusus, *solvent evaporation* lebih stabil terhadap senyawa yang sensitif terhadap panas. Keunggulan-keunggulan ini menjadikan *solvent evaporation* sebagai metode yang efisien, fleksibel, dan ideal untuk tahap eksplorasi dan optimasi awal dalam formulasi ko-kristal farmasi (Guo *et al.*, 2021).

Di dalam teknik *solvent evaporation* semua bahan dicampur dengan pelarut dan diuapkan. Selama tahap penguapan larutan molekular diharapkan terjadi berbagai reaksi ikatan hidrogen. Tetapi dalam pembentukan ko-kristal yang terdiri dari koformer dan bahan aktif, kelarutan keduanya terhadap pelarut yang dipilih memainkan peran besar. Jika kelarutan keduanya tidak sama, maka yang kelarutannya lebih rendah akan mengendap. Molekul harus memiliki kemampuan untuk berinteraksi antar molekular untuk membentuk ko-kristal (Kotak, 2015).

2.8 Karakterisasi Ko-kristal

Karakterisasi ko-kristal ini menggunakan 3 instrumen yaitu *X-Ray Diffractometry*, *Fourier Transform Infra Red*, dan *Differential Scanning Calorimetry*.

2.8.1 *X-Ray Diffractometry* (XRD)

Analisis difraksi sinar-X sampel dilakukan dengan menggunakan difraktometer Rigaku tipe RINT-2500. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter $K\alpha$, voltase 40 kV, arus 40 mA, kelembaban relatif 50%, temperature 23 °C. Analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5-35°. Sampel diletakkan pada sampel holder (wadah kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. *X-Ray Diffractometry* (XRD) pada karakterisasi ko-kristal merupakan hal dasar saat membuat ko-kristal, hal tersebut dikarenakan X-Ray berkemampuan untuk melakukan deteksi fase pembentukan kristalin baru dengan membedakan pola difraksi. Jika terdapat perbedaan pola difraksi dengan Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan Koformer maka dapat dinyatakan ko-kristal berhasil dibuat. XRD ini secara prinsip membuat pendaran cahaya sinar X dalam pembentukan pola difraksi. XRD mendorong pertahanan panjang gelombang sehingga tetap mendorong munculnya spektrum yang lebih spesifik (Zanata, 2022).

2.8.2 *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) yakni sebuah model eksperimental yang berkenaan dengan termodinamika yang mengalami perubahan sifat saat ko-kristal diberikan pemanasan. DSC memiliki fungsi dalam evaluasi berubahnya sifat fisika serta kimia yang bersumber dari ko-kristal yang mengaitkan dengan fase endotermin dan juga eksotermin yang menjadi pengukur instrumen ini yakni titik lebur dari ko-kristal. Pada instrument DSC dapat diatur pada kecepatan pemanasan 10°C/menit dan diamati pada rentang suhu 30°C-300°C (Hiendrawan *et al.*, 2016).

2.8.3 *Fourier Transform InfraRed Fourier* (FTIR)

Fourier Transform InfraRed (FTIR) yakni spektroskopi infrared yang dengan transformasi fourier dalam menganalisa adanya gugus fungsi dari ko-kristal. Spektrum *infrared* yang berasal dari ko-kristal yakni merupakan hasil dari transisi di antara tingkatan energi dengan perbedaan getaran. Umumnya

pada Spektrum FTIR terdapat beberapa puncak yang terdeteksi sehingga butuh adanya perhatian pada letak frekuensi. Bentuk pelebaran frekuensi yang lebar atau menajam serta memiliki intensitas yang cukup kuat ataupun lemah, sehingga dapat dibedakan diantara spektrum suatu zat pada ko-kristal. Spektra gugus fungsi diperoleh menggunakan spektrofotometer FTIR (*Fourier Transform Infrared*) SHIMADZU IR Prestige 21. Sampel dibuat ke dalam pelet KBr (perbandingan 1:20) Spektrum direkam pada range bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} (Haeria *et al.*, 2018).

2.9 Pengolahan Data

Validasi metode analisis adalah suatu penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Harmono, 2020). parameter validitas yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari uji-T, dan uji ANOVA (*Analysis of Variance*).

2.9.1 Uji-T

Uji-T atau T-Test adalah salah metode pengujian dari uji statistik parametrik. Menurut (Hidayat *et al.*, 2015), uji statistik t adalah suatu uji yang menunjukkan seberapa jauh pengaruh satu variable independent secara individual dalam menerangkan variabel dependen.

2.9.2 Uji ANOVA

Uji ANOVA, atau Analysis of Variance, adalah metode statistik yang digunakan dengan tujuan menganalisis perbandingan rata-rata dari tiga atau lebih kelompok data yang independen. Tujuan utama dari uji ANOVA adalah menemukan perbedaan signifikan yang muncul antara rata-rata kelompok tersebut (Putri *et al.*, 2023).

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

3.1.1 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan November 2024 - Maret 2025

3.1.2 Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda, analisis sifat termal (DSC) di Laboratorium Karakterisasi Lanjut – Cisitu, Bandung, pola difraksi (XRD) di Laboratorium Karakteristik Lanjut – Serpong (Fisika), dan analisis interaksi molekul (FTIR) di Laboratorium Karakterisasi Lanjut – Serpong (Kimia).

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *X-Ray Diffractometer* (XRD) (Smartlab Rigaku[®]), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) (Netzsch 214 Polyma[®]), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Bruker Tensor 27), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800), *Dissolution tester* (BK-RC3), *Shaker orbital* (SK-O330-Pro LCD), *Hot plate* (Ika C-Mag), *Oven* (Mettler UN55), Timbangan analitik (Fujitsu[®]), Homogenizer (*Wigents*), pH meter (AZ[®]), Termometer, *Stopwatch*, Spuit 5 ml dan alat-alat gelas Laboratorium.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam asetilsalisilat, asam suksinat (EMPROVE[®] ESSENTIAL), etanol 96% PA (EMSURE[®] Reag), kertas saring millipore 0,45 μm (MCE membrane) *aluminium foil*, air suling, HCl, dan H_2PO_4^- .

3.3 Metode penelitian

3.3.1 Jenis penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium untuk menganalisa pengaruh asam suksinat sebagai koformer terhadap kelarutan asam asetilsalisilat dengan metode ko-kristal menggunakan teknik *solvent evaporation*.

3.3.2 Rancangan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan asam asetilsalisilat dengan menggunakan asam suksinat sebagai koformer dengan metode ko-kristal menggunakan teknik *solvent evaporation* dengan perbandingan asam asetilsalisilat:asam suksinat (1:1 ; 1:2 ; 1:3). Karakterisasi fisikokimia sampel dilakukan dengan menggunakan alat instrumen *X-Ray Diffractometer* (XRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan *Fourier Transform Infrared* (FTIR) serta dilakukan uji kelarutan menggunakan medium air suling dengan pH 7 dan uji disolusi menggunakan medium HCl dengan pH 1,2 dan H_2PO_4^- dengan pH 6,8.

3.3.3 Variabel

Terdapat tiga variabel dalam penelitian ini yaitu, variabel *independent* (bebas), variabel *dependent* (terikat) dan variabel pengganggu tak terkendali.

1. Variabel *independent* (bebas) adalah perbandingan asam asetilsalisilat:asam suksinat
2. Variabel *dependent* (terikat) adalah kelarutan, laju disolusi dan karakteristik fisikokimia asetosal:asam suksinat.
3. Variabel pengganggu tak terkendali yaitu kelembaban, suhu, cahaya saat preparasi sampel.

3.3.4 Definisi operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat di lihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Definisi operasional

No.	Variabel	Definisi
1.	Ko-kristal	Sistem multikomponen dengan perbandingan stoikiometri antara bahan aktif dan koformer dalam bentuk padat yang terikat dalam kisi kristal membentuk ikatan hidrogen, tanpa merubah efek farmakologi dari bahan aktif obat itu sendiri (Berry & Steed, 2017).
2.	Koformer	Merupakan eksipien dengan bobot molekul kecil yang dibutuhkan dalam jumlah yang kecil dalam pembentukan kokristal sebab perbandingan koformer dan obat dalam membentuk kokristal menggunakan perbandingan stoikiometri. Perbandingan stoikiometri digunakan dalam membentuk kokristal karena ko-kristal membutuhkan interaksi molekul dalam proses pembentukannya, seperti ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals (Rachmaniar <i>et al.</i> , 2020).
3.	<i>Solvent Evaporation</i>	Metode ini dilakukan dengan mencampurkan zat aktif dan koformer kemudian dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian dilakukan penguapan sejumlah besar komponen zat aktif dan koformer yang di larutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut. Residu dari hasil penguapan tersebut merupakan ko-kristal (Kumar dkk., 2017).

3.4 Pembuatan Ko-kristal (AAS:AS)

Sebanyak 500 mg asam asetilsalisilat dan 271 mg asam suksinat dengan perbandingan 1:1, 1:2, 1:3, AAS dilarutkan ke dalam air suling dan asam suksinat dilarutkan ke dalam etanol secara terpisah. Dua larutan kemudian diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 500 rpm pada suhu 25 °C. Ko-kristal yang dihasilkan kemudian disimpan dalam desikator (Thenge, 2020; Muchtar, 2015). Sampel yang diamati dapat dilihat pada Tabel 3.2

Tabel 3.2 Karakterisasi dan Evaluasi Sampel

No.	Sampel	Analisis
1.	Asam asetilsalisilat	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
2.	Asam suksinat	XRD, DSC, FTIR
3.	Asam asetilsalisilat : Asam suksinat (1:1)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
4.	Asam asetilsalisilat : Asam suksinat (1:2)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
5.	Asam asetilsalisilat : Asam suksinat (1:3)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi

3.5 Karakterisasi Fisikokimia (AS-AAS)

3.6.1 X-Ray Diffractometer (XRD)

Sebanyak 4 g sampel diletakkan pada wadah sampel dan diratakan dengan spatula. Pola difraksi serbuk direkam dengan difraktometer sinar-X menggunakan logam Cu, filter $K\alpha$ sebagai sumber. Difraktogram dicatat pada kondisi tegangan 45 kV, arus 25 mA, dan kecepatan scanning 0,05 °C per detik (Yeni *et al.*, 2019; Rachmaniar, 2018).

3.6.2 Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Sebanyak 2 g sampel dan dipindahkan dalam pan aluminium kemudian dimasukkan ke dalam instrument DSC, Pada instrumen DSC dapat diatur pada kecepatan pemanasan 10°C/menit dan diamati pada rentang suhu 30-300 °C (Palanisamy *et al.*, 2019; Garbacz, 2018).

3.6.3 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Sebanyak 3 g serbuk sampel diletakkan pada papan sampel FTIR (Alpha Bruker). Setelah itu sampel didispersikan dalam pellet ATR dan dipindai menggunakan spektrometri inframerah dengan rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} (Wicaksono dkk., 2017; Octavia, 2015).

3.7 Uji Kelarutan

Sebanyak 15 mg aas, dilarutkan dalam 50 ml air suling. Larutan diagitasi menggunakan orbital shaker dengan kecepatan 100 rpm selama 24 jam pada temperatur 25 °C. Larutan disaring menggunakan membran filter 0,45 μm (*Whatman filter paper*), kemudian konsentrasi AAS dalam filtrate dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum aas, yaitu 243-310 nm. Kurva kalibrasi spektrofotometer UV-Vis standar AAS dibuat dengan menganalisis konsentrasi standar AAS 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm (Palanisamy, 2019; Douromis *et al.*, 2017).

3.8 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (Erweka DT126) dengan Spindel. Kecepatan pengadukan adalah 50 rpm dengan media dapar fosfat pH 6,8 dan media HCl dengan pH 1,2 dilakukan secara terpisah. Suhu konstan yang digunakan adalah 37 °C. Sampel sebanyak 50 mg, dimasukkan ke dalam bejana disolusi yang telah diisi dengan media 900 ml dapar fosfat pH 6.8 dan media HCl lalu pengaduk diputar, dilakukan secara terpisah. Dimbil larutan sebanyak 5 mL pada interval waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 menit menggunakan spuit injeksi 5 ml. Pada setiap pengambilan sampel, dilakukan penggantian media disolusi, agar media tetap dalam kondisi volume yang disyaratkan. Selanjutnya sampel dianalisis absorbansi pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum 307 nm (Gozali, 2021; Rajbhar, 2016).

3.9 Analisis Data SPSS

Validasi metode pada penelitian ini dilakukan dengan menetapkan parameter – parameter validitas yaitu uji-T, uji ANOVA (*Analysis of Variance*).

3.9.1 Uji-T

Uji-T dapat diitung menggunakan persamaan 3.1 :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad (3.1)$$

Keterangan :

\bar{x}_1 : rata – rata sampel 1

\bar{x}_2 : rata – rata sampel 2

n_1 : jumlah sampel 1

n_2 : jumlah sampel 2

s_1 : simpangan baku sampel 1

s_2 : simpangan baku sampel 2

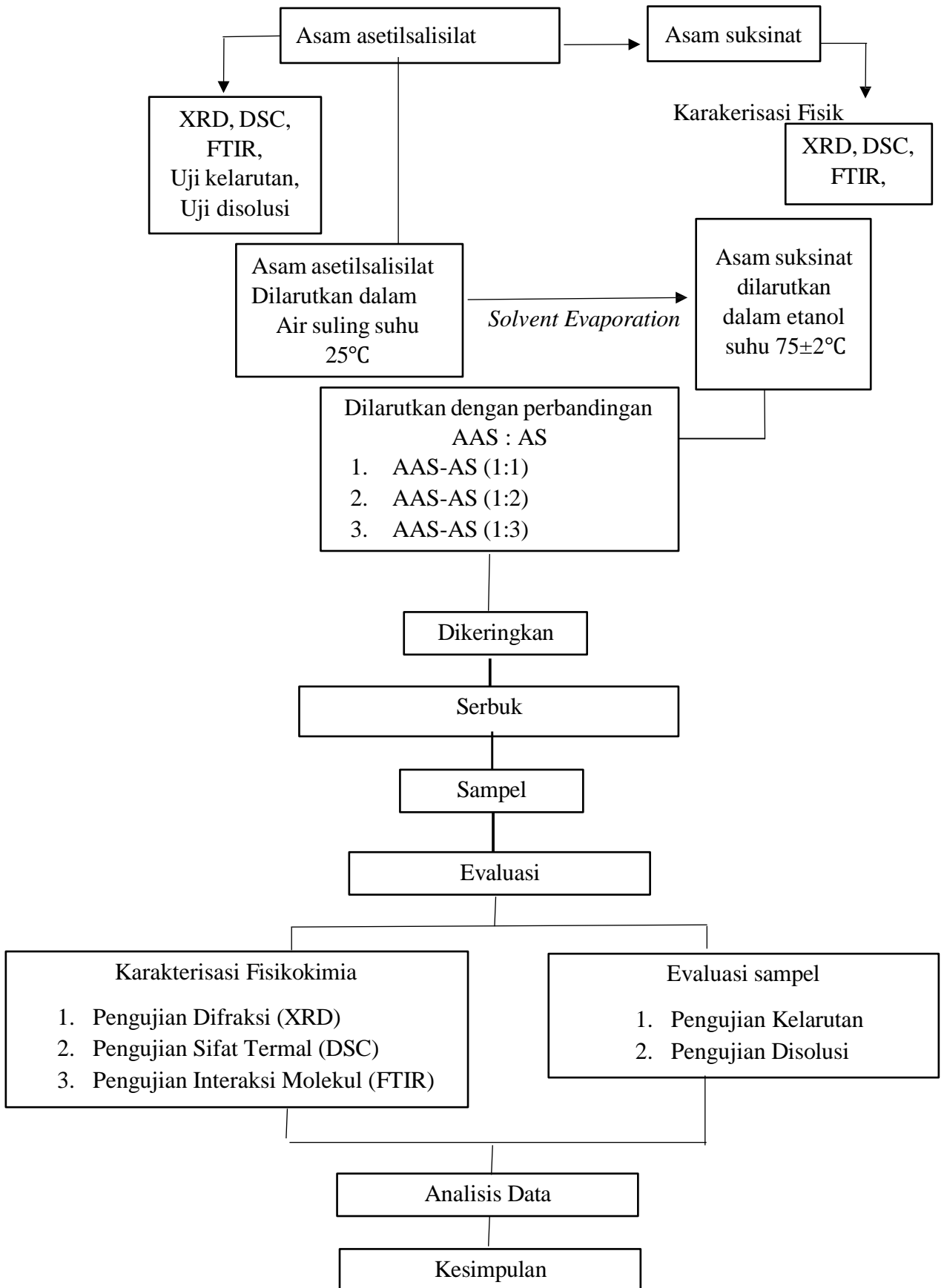
3.9.2 Uji ANOVA

Untuk Analisa lebih lanjut terhadap data yang dihasilkan dapat menggunakan uji ANOVA Pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Rumus Perhitungan uji ANOVA

Source OF Variation	Sum Of Square	Degree Of Freedom	Mean Square	Fo
Between treatment	$n \sum_{i=1}^{\alpha} (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})^2$	a-1	$MS_{Treatments}$	$\frac{MS_{Treatments}}{MS_E}$
Error (within treatments)	$SS_T - SS_{Treatments}$	N-a	MS_E	
Total	$\sum_{i=0}^{\alpha} \sum_{j=0}^n (\bar{y}_{i.j} - \bar{y}_{..})^2$	N-1		

3.10 Alur Penelitian



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Ko-kristal Asam Asetilsalisilat : Asam Suksinat (AAS:AS)

4.4.1. Formula Ko-kristal AAS : AS

Perubahan secara fisik, metode ko-kristal menggunakan teknik *solvent evaporation* menggunakan AS sebagai koformer, dengan tiga perbandingan seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.1 Pembentukan ko-kristal menggunakan teknik *solvent evaporation* dengan bahan aktif obat dilarutkan dengan koformer dan kemudian diuapkan hingga membentuk kristal atau ko-kristal yang kemudian dihaluskan. Pelarut yang digunakan etanol PA 96% untuk melarutkan AS dengan homogenizer dengan kecepatan 200 rpm tanpa pemanasan. Titik didih etanol cukup rendah yaitu sebesar 78,37 °C dan terjadinya, ikatan hidrogen antar molekul, ikatan hidrogen adalah ikatan yang relatif kuat antara atom hidrogen pada satu molekul dengan atom yang sangat elektronegatif (seperti oksigen) pada molekul lain. Ikatan hidrogen ini menyebabkan etanol memiliki titik didih yang relatif rendah dibandingkan dengan senyawa lain yang memiliki berat molekul serupa namun tidak memiliki ikatan hidrogen. Ko-kristal asam asetilsalisilat dilarutkan dalam koformer asam suksinat menggunakan metode *solvent evaporation* dengan perbandingan pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Formulasi ko-kristal pada AAS : AS

Formula	BAF	Koformer	Perbandingan (obat : koformer) (mg)
F1	Asam Asetilsalisilat	Asam suksinat	1:1
F2	Asam Asetilsalisilat	Asam suksinat	1:2
F3	Asam Asetilsalisilat	Asam suksinat	1:3

Asam asetilsalisilat yang telah larut akan dimasukkan kedalam oven dengan suhu 80°C selama waktu 24 jam untuk dilakukan proses penguapan pelarut hingga membentuk ko-kristal. Analisis yang digunakan untuk karakterisasi hasil ko-kristal meliputi (XRD) agar mengetahui adanya ikatan obat dan koformer, (DSC) dan (FTIR) untuk mengetahui interaksi obat dengan koformer. Ko-kristal asam asetilsalisilat dilarutkan dalam koformer asam suksinat menggunakan metode *solvent evaporation* dengan perbandingan pada Tabel 4.2.

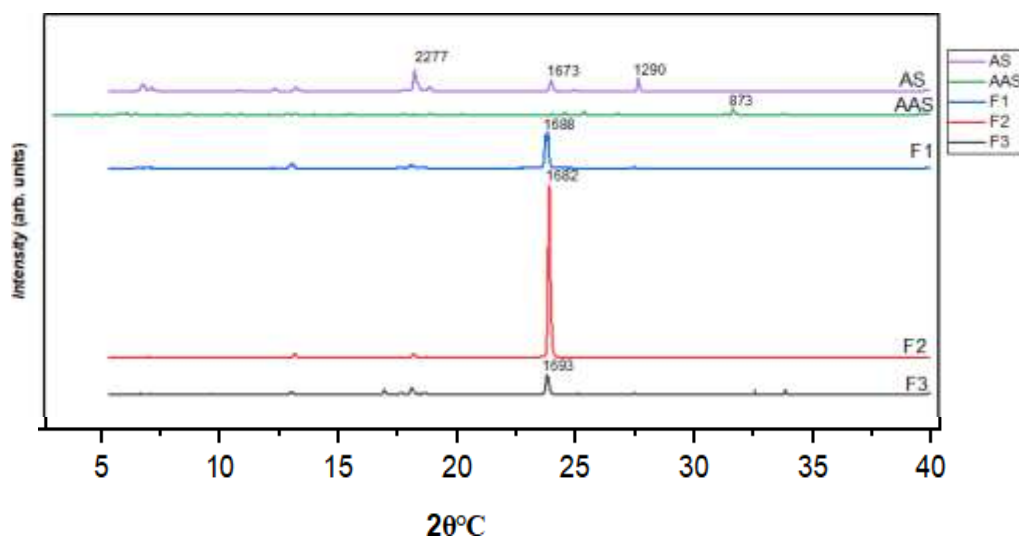
Tabel 4.2 Organoleptik ko-kristal pada AAS : AS

Perbandingan	Warna	Aroma	Tekstur	Bentuk	Gambar
1:1	Bening	Tidak beraroma	Sangat halus	Kristal	
1:2	Bening	Tidak beraroma	Sangat halus	Kristal	
1:3	Bening	Tidak beraroma	Sangat halus	Kristal	

4.2 Karakterisasi Fisikokimia AAS:AS

4.2.1. X-Ray Diffractometer (XRD)

X-Ray Diffractometer (XRD) merupakan metode yang digunakan untuk mengidentifikasi persentase kristal AAS, AS dan ko-kristal AAS yang ditembak menggunakan sinar X. Hasil analisis yang didapat berupa difraktogram puncak dengan intensitas (sumbu-Y) serta posisi atau sudut difraksi 2θ (sumbu-X). Jika puncak yang dihasilkan memiliki puncak, maka menunjukkan bentuk amorf. Hal ini disebabkan oleh suhu dan proses pembuatan ko-kristal AAS.



Gambar 4.1. Difraktogram XRD. Asam suksinat (AS), Asam asetilsalisilat (AAS), F1 (1:1), F2 (1:2), F3 (1:3).

X-Ray Diffractometer (XRD) digunakan dalam karakterisasi ko-kristal dan menjadi hal yang paling pokok dalam mengkonfirmasi pembuatan ko-kristal, karena dapat mendeteksi fase kristalin baru yang terbentuk dengan cara membedakan pola difraksi, jika pola difraksi berbeda dengan BAF dan juga koformer maka dikonfirmasi pembuatan ko-kristal telah berhasil. XRD pada prinsipnya memendarkan cahaya sinar-X untuk membentuk suatu pola difraksi. XRD mempertahankan panjang gelombang agar tetap konstan sehingga akan memunculkan spektrum yang spesifik (Hiendrawan dkk., 2017). Berdasarkan difraktogram yang diperoleh dapat diidentifikasi berdasarkan persentase kristal dari AAS, AS dan ko-kristal (AAS:AS) menggunakan parameter FWHM (*Full Width at Half Maximum*) nilai FWHM dapat dipengaruhi intensitas kristal, jika semakin mengalami peningkatan intensitas maka nilai FWHM semakin kecil (Vinny dkk., 2022).

Hasil difraktogram (Gambar 4.1) menunjukkan puncak tajam serta intensitas yang tinggi pada F2 (AAS : AS) terlihat pada sudut 1682° dengan intensitas 5963,1 menandakan tingkat kristalinitas yang lebih tinggi, sedangkan pada AAS menunjukkan intensitas rendah dalam *noise* adanya tingkat kristalinitas rendah. Dibandingkan dengan AS intensitas pada ko-

kristal (AAS:AS) mengalami kenaikan dengan penambahan asam suksinat terlihat pada sudut 1688° (F1), 1682° (F2), dan 1693° (F3), dengan intensitas 7560,762 (F1), 6044,11 (F2), dan 536,17 (F3) nilai yang tinggi menandakan tingkat kristalinitas yang lebih tinggi. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mukhlis (2014) dengan metode *grinding*, pada pola difraksi ko-kristal AAS menunjukkan sudut $15,22000^\circ$, sedangkan pola difraksi ko-kristal AAS:AS menunjukkan puncak sudut $20,3772^\circ$ (Mukhlis, 2014). Dari difraktogram yang dihasilkan menunjukkan terbentuknya ko-kristal AAS:AS, karena ditemukan puncak baru atau perubahan pola difraktogram antara AAS, AS dan ko-kristal pencampuran keduanya.

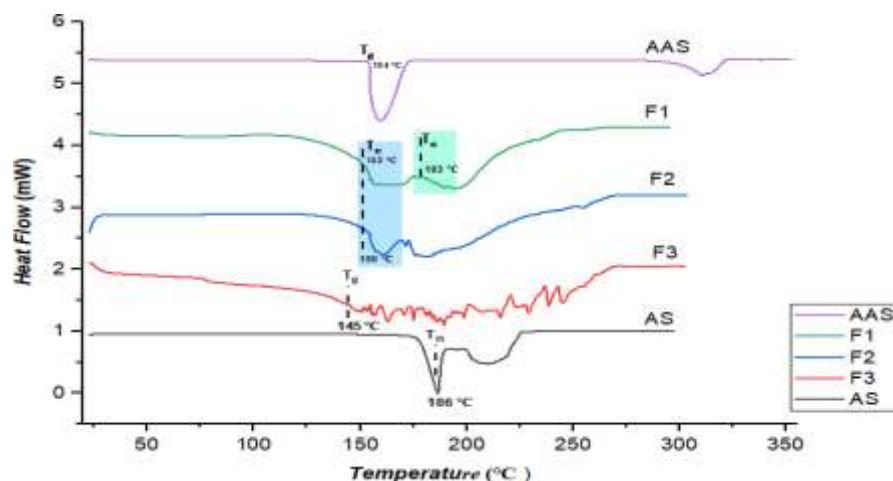
Analisis menunjukkan bahwa sampel ko-kristal AAS:AS memiliki puncak-puncak difraksi yang tajam dan intensitas tinggi, khususnya pada sudut 2θ sekitar $16,82^\circ$, yang menunjukkan bahwa kristalinitasnya tinggi. Hal ini berbeda dengan AAS murni, yang hanya menunjukkan *noise* dengan intensitas rendah, menandakan kristalinitasnya rendah atau bentuknya lebih amorf. Ketika AS ditambahkan, terjadi peningkatan intensitas pada beberapa sudut difraksi, yaitu $16,88^\circ$ (F1), $16,82^\circ$ (F2), dan $16,93^\circ$ (F3), dengan intensitas masing-masing 7560,76; 6044,11; dan 536,17. Pola ini menunjukkan bahwa pembentukan ko-kristal berhasil meningkatkan kristalinitas, terutama pada formulasi F1 dan F2.

Pola difraksi baru yang muncul pada ko-kristal (AAS:AS), yang berbeda dari pola difraksi masing-masing komponen tunggal (AAS atau AS), menandakan terbentuknya fase kristalin baru. Hal ini diperkuat dengan perbandingan terhadap penelitian Mukhlis (2014), yang juga menunjukkan adanya puncak baru pada ko-kristal AAS:AS dibandingkan dengan AAS tunggal, menegaskan bahwa proses ko-kristalisasi memang mengubah struktur kristal zat aktif.

4.2.2. Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Differential Scanning Calorimeter (DSC) adalah metode analisis yang sering digunakan dalam analisis termal untuk mengetahui titik transisi gelas (T_g), titik kristalisasi (T_c), titik leleh (T_m), dan titik degradasi (T_d) pada AAS, AS dan ko-kristal AAS. Termogram hasil (DSC) diamati pada rentang

suhu 20°C-300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Hasil termogram DSC menggambarkan kurva transisi gelas (T_g) dan kristalinitas (T_c). Termogram dari AAS, AS, dan ko-kristal AAS ditunjukkan pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Termogram DSC. Asam suksinat (AS), Asam asetilsalisilat (AAS), F1 (1:1), F2 (1:2), F3 (1:3).

Analisis DSC dilakukan menentukan titik transisi gelas (T_g), titik kristalinitas (T_c), titik leleh (T_m), titik degradasi (T_d) pada AAS, AS, dan ko-kristal AAS : AS. Pada hasil uji DSC sampel di uji memiliki transisi gelas (T_g), titik kristalinitas (T_c), titik leleh (T_m). Analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk karakterisasi dengan cara mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat multikomponen diberikan energi panas, berupa peristiwa rekristalisasi, peleburan, desolvasi dan transformasi fase padat, yang ditunjukkan puncak endotermik atau eksotermik pada termogram (DSC) (Zaini *et al.*, 2011). Mengevaluasi perubahan sifat fisika dan kimia dari ko-kristal yang melibatkan fase endotermis dan eksotermis, yang menjadi parameter instrumen ini adalah titik leleh dari ko-kristal (Cooper *et al.*, 2017).

Termogram analisis DSC menunjukkan bahwa telah terjadi penurunan atau peningkatan transisi endotermik dan eksotermik terhadap padatan kristal hasil rekristalisasi dibandingkan dengan AAS murni, hal tersebut mengindikasikan telah terjadinya perubahan bentuk polimorf karena adanya perubahan struktur internal dari kristal hasil rekristalisasi.

Perubahan tersebut dipengaruhi kondisi dan pelarut yang digunakan (Abdul dkk., 2018). Analisis lebih lanjut dilakukan dengan pengamatan pola difraksi sinar-X untuk mengetahui adanya perubahan bentuk atau sistem kristal akibat pengaruh pelarut.

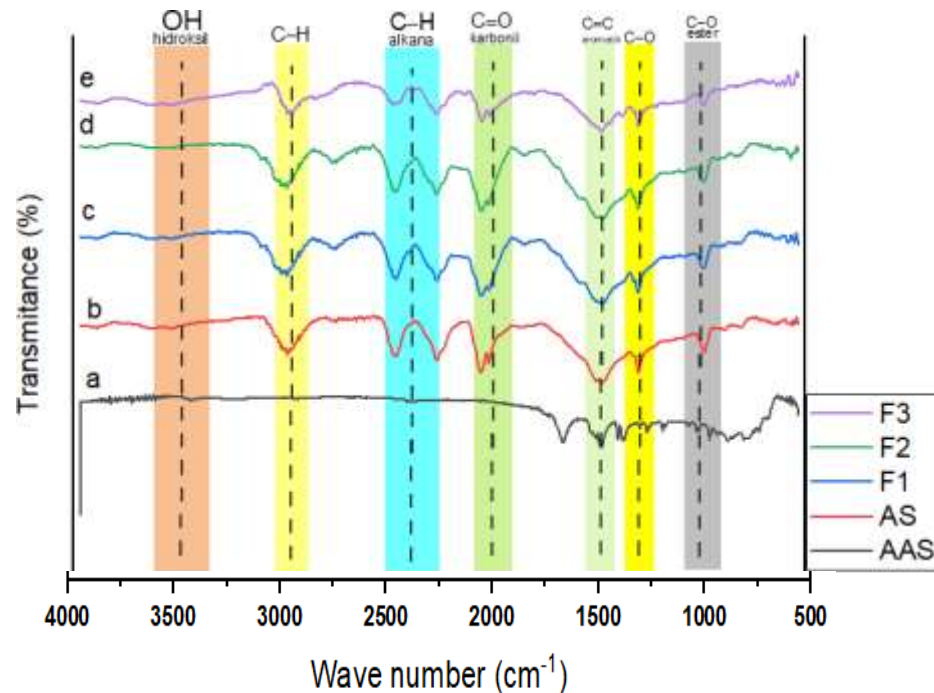
Berdasarkan hasil analisis termogram (Gambar 4.4), AS menunjukkan titik lebur (T_m) yang tinggi pada suhu 186 °C dan tidak menunjukkan adanya titik titik kristalinitas (T_c). Sedangkan F1 menunjukkan adanya dua titik kristalinitas (T_c) pada suhu 152 °C dan 183 °C artinya memiliki bentuk kristal, ko-kristal (AAS:AS) suhu (T_c) mengalami peningkatan seiring penambahan konsentrasi AS, menunjukkan titik kristalinitas (T_c) pada F2 suhu 150 °C. Titik kristalinitas (T_c) seiring dengan meningkatnya suhu, material mendapatkan energi yang cukup dan struktur ditata ulang, mengamati puncak eksotermik pada (T_c).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mukhlis (2014) didapatkan 2 puncak endotermik yaitu 139,01 °C dan 177,71 °C, terbentuknya kedua puncak baru mengindikasikan suatu interaksi antara AAS dan AS (Mukhlis, 2014). Termogram AAS dan ko-kristal menunjukkan pergeseran titik lebur kearah yang lebih rendah, yaitu 159,58 °C menjadi 139,01 °C, hal ini mengindikasikan terbentuk adanya campuran eutektik antara kedua komponen (Zaini *et al.*, 2015). Suatu kristal yang saling terikat dengan gaya yang lemah mempunyai panas peleburan dan titik leleh yang rendah, panas peleburan sebagai panas yang dibutuhkan untuk menaikkan jarak antaratom atau antarmolekul.

4.2.3. *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

Fourier Transform Infrared merupakan alat yang digunakan untuk mengetahui adanya gugus fungsi dalam bentuk spektrum inframerah yakni antara perbandingan transmittan sinar yang diserap serta sinar diserap terhadap sumbu X (inframerah) dan sumbu Y (bilangan gelombang). Analisis FTIR mengidentifikasi senyawa molekuler dengan mengukur absorbansi radiasi infrared sampel. Spektrum dihasilkan dapat kemudian digunakan untuk menentukan gugus fungsi yang ada dalam senyawa tersebut. Spektrum inframerah, yang memetakan puncak, atau pita,

spektrum infrared, absorbansi, yang ditunjukkan oleh perbedaan getaran atom sampel saat terpapar pada area infrared spektrum elektromagnetik. Panjang gelombang inframerah untuk rentang inframerah menengah adalah $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Maka energi terikat dengan ini memiliki rentang Gerakan berkisar dari $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ditunjukkan pada Gambar 4.3



Gambar 4.3. Spektrum FTIR. AS. Asam suksinat (AS), Asam asetilsalisilat (AAS), F1 (1:1), F2 (1:2), F3 (1:3).

Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan didapat bahwa terjadi pergeseran gugus fungsi AAS dalam ko-kristal. *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) adalah hasil transisi antara tingkat energi dengan getaran yang berlainan. dalam spektrum FTIR banyak puncak yang terdeteksi sehingga perlu memperhatikan letak dari frekuensinya, bentuk frekuensi yang melebar atau menajam dan intensitas yang kuat atau lemah, sehingga bisa dibedakan antara spektrum-spektrum dari suatu zat dalam ko-kristal (Silviah *et al.*, 2016). Mekainisme kerja dari FTIR yaitu sinar datang dari sumber sinar akan diteruskan, kemudian akan dipecah oleh pemecah sinar menjadi dua sinar yang saling tegak lurus (Putrandi *et al.*, 2017). Keunggulan FTIR dapat menganalisis campuran dalam sampel tanpa

merusak struktur kimia dari sampel (Dastjerdi, *et al.*, 2018). Teknik pengukuran FTIR dengan salah satu cara baku untuk karakterisasi struktur molekul bahan organik. Dari karakterisasi ini, diperoleh spektrum absorpsi yang menggambarkan interaksi radiasi medan listrik elektromagnetik (radiasi IR) dengan momen dipol listrik molekul (Wenas, 2013).

Berdasarkan spektrum FTIR yang diperoleh (Gambar 4.1) hasil identifikasi gugus fungsi dari AAS, AS dan ko-kristal (AAS-AS). Pada spektrum AS terdapat C=C (aromatik) (1600-1650) dan *fingerprint region* terdapat peregangan C-O (eter) (1320-1000) yang menandakan yang menandakan adanya AS, sedangkan pada AAS peregangannya pada C-H (alkana) (3000-2850), C-H (alkana) (3000-2850), dan *fingerprint region* terdapat peregangan C=O (karbonil) (1750-1700), C=C (aromatik) (1650-1600), C-O (ester) (1300-1000) yang menunjukkan adanya ko-kristal.

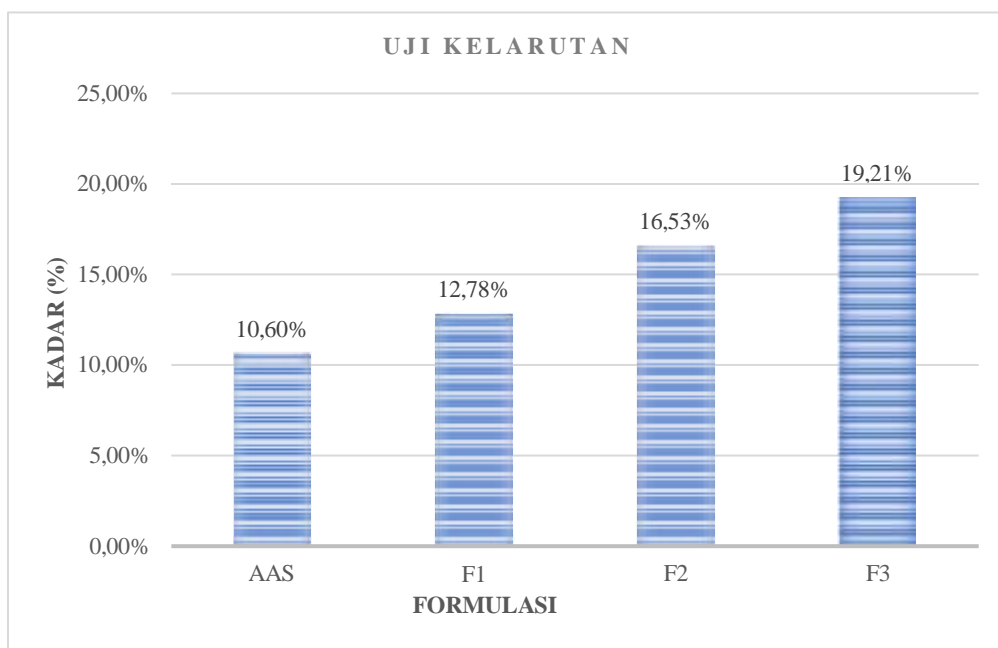
Peregangan spektrum ko-kristal (AAS-AS) pada ikatan O-H (3600-3200) menunjukkan frekuensi vibrasi peregangan O-H bergerak ke arah frekuensi rendah, dan semakin rendah bilangan maka gelombang semakin banyak adanya kandungan O-H (Liu *et al.*, 2018). Ikatan O-H ini penting dalam kelarutan yaitu senyawa aktif O-H akan saling berikatan dengan molekul air dan akan membentuk ikatan hidrogen yang berperan dalam meningkatkan kelarutan. Peregangan spektrum ko-kristal (AAS-AS) terdapat pada ikatan O-H (3600-3200), dan *fingerprint region* terdapat peregangan C=O (1750-1700) dan C-O (1250-1000) yang menandakan keberadaan AAS, sedangkan peregangan pada ikatan C=C (1650-1600), menandakan keberadaan AS. Seperti halnya penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mukhlis (2014) hasil spektrum FTIR, menunjukkan pergeseran bilangan gelombang C=O asam karboksilat menjadi lebih rendah dari AAS, yaitu bergeser dari bilangan gelombang 1755.22 dan 1693.50 menjadi 1753.29 dan 1691,57 cm^{-1} (Mukhlis, 2014). Gugus C=O asam karboksilat dari AAS yang bergeser menyebabkan energi ikatan C dengan O menurun dan berefek pada turunnya intensitas pada bilangan gelombang. Terjadinya pergeseran bilangan gelombang ke arah frekuensi yang lebih kecil, karena C=O yang berikatan pada OH AS membutuhkan energi

vibrasi menjadi lebih besar sehingga terjadilah pergeseran bilangan gelombang C=O yang berada diantara AAS dan AS.

Terjadinya pergeseran pita serapan O-H pada ko-kristal AAS-AS ke frekuensi yang lebih rendah menunjukkan pembentukan ikatan hidrogen antar komponen, yang mendukung terbentuknya struktur ko-kristal. Pergeseran bilangan gelombang gugus C=O ke nilai yang lebih kecil dari AAS murni mengindikasikan bahwa gugus karbonil AAS berinteraksi dengan gugus hidroksil AS melalui ikatan hidrogen, menurunkan energi vibrasi ikatan tersebut. Adanya pita serapan khas dari masing-masing senyawa (C=O dan C-O dari AAS, serta C=C dari AS) menunjukkan bahwa kedua komponen masih terdeteksi, namun dengan perubahan senyawa-senyawa kimiawi, sehingga menguatkan bukti pembentukan ko-kristal. Spektrum FTIR yang menunjukkan pergeseran bilangan gelombang, penurunan intensitas, dan perubahan dalam *fingerprint region*, semuanya merupakan indikator spektroskopi bahwa telah terjadi interaksi spesifik dan terbentuknya ko-kristal AAS : AS.

4.3 Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui kelarutan AAS dan ko-kristal (AAS:AS) dalam medium air. Pengujian kelarutan telah dilakukan menggunakan alat *shaker orbital* agar menghomogenkan larutan dengan gerakan melingkar yang memiliki gerakan searah, rentang suhu yakni 25 °C - 30 °C dengan kecepatan 100 rpm selama waktu 24 jam. Perbandingan kelarutan AAS dan ko-kristal AAS:AS pada Gambar 4.4



Gambar 4.4. Uji Kelarutan. Asam asetilsalisilat (AAS), Ko-kristal AAS : AS, F1 (1:1), F2 (1:2), F3 (1:3).

Panjang gelombang serapan maksimum menggunakan AAS dalam medium air diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis diperoleh serapan maksimum pada panjang gelombang 243 nm. Kurva kalibrasi menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi AAS dalam pelarut dengan persamaan regresi $y = 0,0738 + 0,0296x$ dengan $r = 0,9907$. Perbandingan hasil uji kelarutan AAS dan ko-kristal AAS : AS menunjukkan perbedaan konsentrasi yang terlarut.

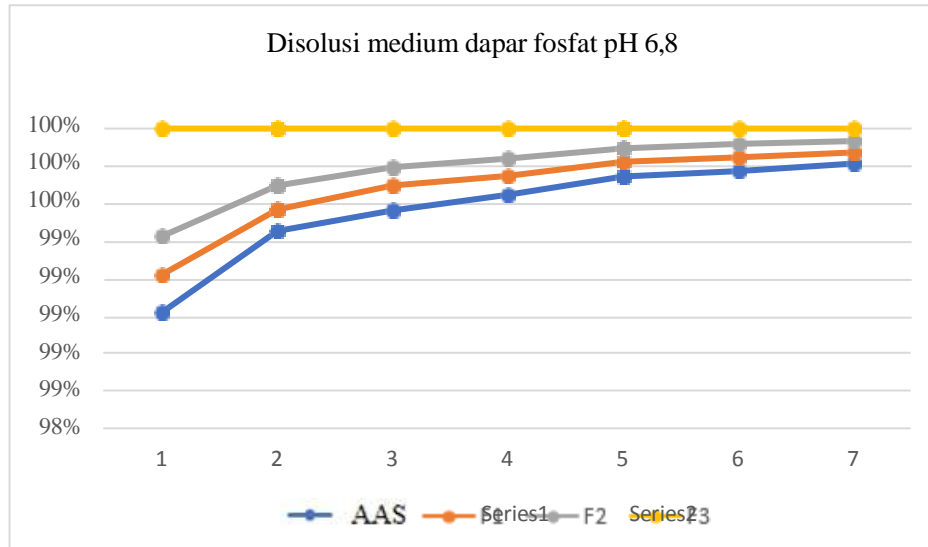
Uji kelarutan bertujuan untuk perbandingan antara kelarutan AAS murni dan ko-kristal AAS dalam medium air suling. Berdasarkan hasil uji kelarutan pada Gambar 4.4 menunjukkan ko-kristal AAS memiliki kelarutan yang tinggi dibandingkan dengan AAS murni hal tersebut menandakan terdapat peningkatan kelarutan pada ko-kristal AAS. Uji kelarutan pada AAS:AS dan hasil ko-kristal AAS:AS bahwa perubahan yaitu konfigurasi terdapat pada hasil ko-kristal akan mengalami perubahan sifat fisikokimia bahan. Pada pembentukan ikatan intramolekul baru dan ikatan antar melalui sistem multikomponen, maka pada hasil pengujian kelarutan akan mengalami sifat fisikokimia dengan perubahan ko-kristal.

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mukhlis (2014) aspirin:asam suksinat diperoleh hasil kelarutan 1:2 (69,20%) meningkat (3x lebih tinggi) dibandingkan aspirin murni (Mukhlis, 2014). Sedangkan pada hasil

pengujian kelarutan yang telah dilakukan menunjukkan adanya peningkatan terjadi pada F1 (1:1) diperoleh presentasi kelarutan sebesar 12,78% meningkat secara signifikan (4x lebih tinggi), pada F2 (1:2) diperoleh presentasi kelarutan sebesar 16,53% meningkat secara signifikan (5x lebih tinggi), pada F3 (1:3) dengan presentasi kelarutan sebesar 19,21% meningkat secara signifikan (7x lebih tinggi) bila dibandingkan dengan AAS murni, terjadinya peningkatan kelarutan disebabkan terbentuknya ikatan hidrogen antara AAS dengan AS yang bersifat polar. AS yang merupakan golongan asam karboksilat, karena adanya gugus karboksilat pada strukturnya sehingga dapat membentuk ikatan intermolekuler seperti ikatan hidrogen dalam membentuk ko-kristal (Winantari *et al.*, 2017).

4.4 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan alat *dissolution tester* untuk menentukan laju disolusi AAS : AS pada medium dapar fosfat pH 6,8 dan dapar HCl pH 1,2. Pada penggunaan yaitu medium dapar fosfat agar mengetahui adanya penyerapan obat, yaitu simulasi pH usus, serta penggunaan dapar HCl agar mengetahui pada penyerapan obat yaitu simulasi pH lambung. Pengujian ini dilakukan menggunakan metode tipe spindel, dikarenakan sampel yang digunakan berbentuk padatan. Sampel dimasukkan kedalam chamber kemudian dipasang *paddle*. Pada poros akan berputar secara konstan dengan kecepatan 50 rpm dan pada suhu 37 °C sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV. Hasil disolusi dapar fosfat pH 6,8 dilihat pada Gambar 4.5 dan medium dapar HCl pH 1,2 dapat dilihat pada Gambar 4.6.



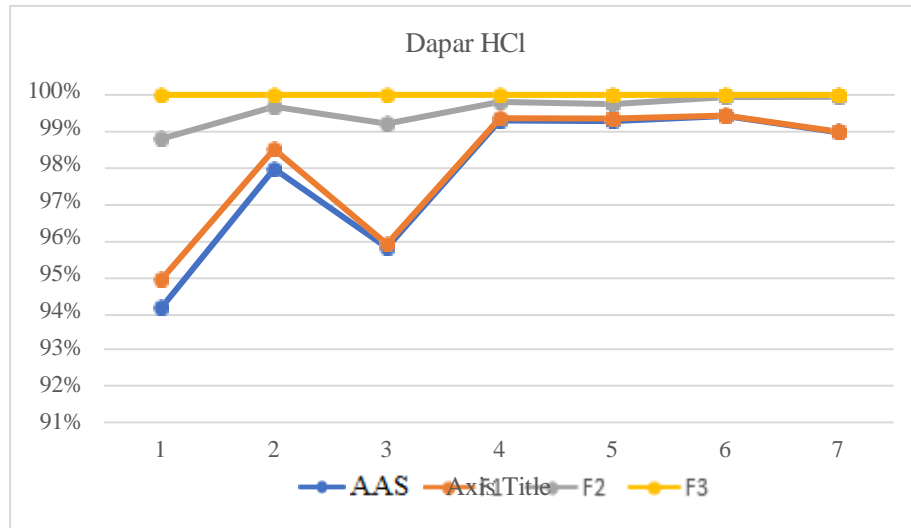
Gambar 4.5 Asam asetilsalisilat (AAS), formulasi 1 (F1), formulasi 2 (F2), dan formulasi 3.

Pada hasil uji disolusi asam asetilsalisilat murni dan ko-kristal AAS : AS menunjukkan bioavailabilitas yang baik, pada kurva hasil ko-kristal menunjukkan ketersediaan obat dalam tubuh yang lebih lama dari AAS murni. Pengujian ini menggunakan medium yang berbeda, pada medium fosfat dengan pH 6,8. AAS memiliki laju disolusi yang singkat yaitu pada menit ke 30 dengan konsentrasi 9,70% meningkat (3x lebih tinggi), sedangkan pada ko-kristal (AAS:AS) F1 1:1 pada menit 45 dengan konsentrasi 9,58% meningkat (3x lebih tinggi), F2 1:2 pada menit 90 dengan konsentrasi 9,67% meningkat (3x lebih tinggi), dan F3 1:3 pada menit 120 dengan konsentrasi 9,80% meningkat (4x lebih tinggi).

Pengujian laju disolusi pada dua medium berbeda, yaitu HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8, menunjukkan adanya perbedaan profil disolusi yang signifikan akibat korelasi interaksi kimia ion fosfat dapat membentuk interaksi dengan gugus OH atau gugus karboksilat AAS (Zhang *et al.*, 2018), dipengaruhi kondisi pH medium karena sifat asam lemah AAS lebih terionisasi pada pH netral kelarutan meningkat cepat, adanya interaksi molekuler kuat antara AAS dan AS melalui ikatan hidrogen yang stabil (Kumar & Nanda, 2017). Interaksi kimia antara AAS dan AS dalam pembentukan ko-kristal didominasi oleh pembentukan ikatan hidrogen antara gugus karboksilat -COOH dari kedua senyawa (Berry & Steed, 2017). Selain itu, gugus karbonil dari gugus asetil AAS juga berpotensi berpartisipasi dalam

pembentukan ikatan intermolekul dengan gugus hidroksil AS, sehingga membentuk struktur kristalin yang lebih stabil secara termodinamika dibandingkan AAS murni (Kuminek *et al.*, 2016; Mehta *et al.*, 2018). Interaksi ini berperan penting dalam laju disolusi, yaitu struktur ko-kristal yang lebih rapat dan terorganisir menghambat pelepasan cepat zat aktif namun menghasilkan pelepasan yang lebih bertahap dan terkontrol (Berry & Steed, 2017). Korelasi ini tercermin dari data disolusi yang menunjukkan bahwa peningkatan rasio molar AS dari F1 hingga F3 menghasilkan perpanjangan waktu pelepasan AAS dengan konsentrasi disolusi akhir yang tetap tinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa interaksi intermolekul yang kuat dalam ko-kristal berkontribusi pada peningkatan bioavailabilitas, melalui mekanisme pelepasan terkendali (Kharisma & Sopyan, 2017; Hiendrawan *et al.*, 2016). Dengan demikian, melalui ko-kristalisasi AAS : AS terbukti efektif dalam memodifikasi karakteristik laju disolusi, khususnya pada media dapar fosfat pH 6,8 yang menyerupai kondisi fisiologis usus halus. Ko-kristal pelepasan AAS memperpanjang ketersediaan zat aktif dalam larutan, hal ini terbukti pada formula F3 9,80% meningkat (4x lebih tinggi), menunjukkan profil pelepasan paling stabil dan efisien dalam jangka waktu 2 jam.

Pada medium dapar fosfat pH 6,8, AAS mengalami disolusi cepat dengan konsentrasi menunjukkan profil disolusi yang lebih stabil dan berkepanjangan, dengan F1 9,58%, F2 9,67%, dan F3 9,80%, yang masing-masing menunjukkan peningkatan kelarutan 3–4 kali lipat. Hal ini mengindikasikan bahwa ko-kristalisasi mampu meningkatkan bioavailabilitas relatif melalui mekanisme pelepasan terkendali, serta mengurangi degradasi kembali pada pH usus. Sebaliknya, pada media HCl pH 1,2, kelarutan ko-kristalnya lebih rendah karena AAS sebagai asam lemah tidak terionisasi optimal, sementara struktur ko-kristal berpotensi mengalami disosiasi lebih cepat dalam kondisi asam kuat, yang menunjukkan bahwa stabilitas dan efektivitas pelepasan zat aktif sangat bergantung pada media dan pH lingkungan.



Hasil uji disolusi AAS dan ko-kristal AAS pada (Gambar 4.5), pada ko-kristal untuk ketiga formula memiliki laju disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan AAS murni. Hal ini dilihat saat terdisolusi pada setiap pengujian yang lebih tinggi. Sedangkan pada medium HCl pH 1,2 pada (Gambar 4.6), persentase zat terlarut ko-kristal AAS:AS lebih besar dibandingkan AAS murni dengan nilai presentase AAS setelah 150 menit sebesar 9,45% F1 (1:1) meningkat (1x lebih tinggi), F2 (1:2) sebesar 9,48% meningkat (1x lebih tinggi), dari AAS, dan F3 (1:3) sebesar 9,55% meningkat (2x lebih tinggi), hasil ini telah menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi terjadi pada ko-kristal (AAS : AS). Sehingga menandakan semakin besar jumlah perbandingan pada konsentrasi dari AS yang ditambahkan terhadap AAS maka dari itu akan meningkatkan laju disolusi. Peningkatan laju disolusi agar meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air karena memiliki lebih banyak waktu untuk absorpsi.

4.5 Uji ANOVA dan T-test

Analisis ANOVA merupakan salah satu teknik analisis multivariate yang berfungsi untuk membedakan rata-rata dua kelompok atau lebih data dengan cara membandingkan variansinya. Sedangkan uji t-test untuk menentukan apakah nilai rata-rata sampel secara statistik sama atau berbeda dengan nilai rata-rata populasi dari sampel yang diambil dan mengalami perbedaan yang signifikan secara statistik. Hasil ini menandakan adanya perbedaan bermakna dari formulasi ko-kristal (AAS:AS) terhadap AAS dalam menghasilkan konsentrasi dalam memperbaiki laju disolusi. Hasil uji anova dan t-test dengan perbandingan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Uji ANOVA dan T-test medium fosfat

Formula	Uji Anova	Uji T	Sinifikansi (<0,05)
1:1	0,0061	0,008	<0,05
1:2	0,001	0,007	<0,05
1:3	0,002	0,008	<0,05

Berdasarkan nilai signifikansi yang semuanya di bawah 0,05 untuk kedua jenis uji (ANOVA dan t-test), dapat disimpulkan, secara keseluruhan, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok formula ko-kristal dan AAS. Secara individual, masing-masing formula ko-kristal 1:1, 1:2, dan 1:3 menunjukkan perbedaan yang signifikan. Ini mengindikasikan bahwa proses ko-kristalisasi pada formulasi berhasil mengubah karakteristik atau efek dari AAS secara signifikan pada medium fosfat. Hasil analisis menggunakan statistik Uji Anova pada medium fosfat, mengetahui perbandingan antara ko-kristal AAS : AS dengan AAS menunjukkan hasil signifikansi 0,0061 (<0,05) hasil ini menunjukkan ada perbedaan semua formula ko-kristal AAS : AS terhadap AAS, sedangkan T-test berpasangan dilakukan agar dapat mengetahui antara Perbandingan setiap formula ko-kristal AAS : AS terhadap AAS dengan nilai signifikansi F1 0,008; F2 0,007; dan F3 0,008 analisis menunjukkan nilai signifikansi dibawah 0,05.

Tabel 4.4 Uji ANOVA dan T-test medium HCl

Formula	Uji Anova	Uji T	Sinifikansi (<0,05)
1:1	0,004	0,012	<0,05
1:2	0,003	0,002	<0,05
1:3	0,001	0,007	<0,05

Hasil analisis statistik pada uji ANOVA pada medium HCl menunjukkan hasil signifikansi 0,004 (<0,05) yang berarti adanya perbedaan bermakna antar formula ko-kristal AAS : AS terhadap AAS, sedangkan T-test berpasangan menunjukkan nilai signifikansi F1 0,012; F2 0,002; dan F3 0,007 analisis menunjukkan nilai signifikansi dibawah 0,05. Pada hasil ini menandakan perbedaan bermakna formula ko-kristal terhadap AAS dalam menghasilkan, yaitu suatu konsentrasi dalam memperbaiki laju disolusi. Hasil dari uji disolusi dua medium tersebut disimpulkan bahwa pada pelepasan obat Asam asetilsalisilat terjadi pada usus yang memiliki pH basa dan lambung memiliki pH asam.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Metode ko-kristal dengan koformer asam suksinat mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam asetilsalisilat, dengan memperbaiki sifat fisikokimia dari asam asetilsalisilat.
2. Metode ko-kristal dengan terbentuknya AAS:AS pada F3 (1:3) dengan persentase kelarutan sebesar 19,21% meningkat secara signifikan (7x lebih tinggi) bila dibandingkan dengan AAS murni. Hasil laju disolusi dapar fosfat F3 1:3 pada menit 120 dengan konsentrasi 9,80% meningkat (4x lebih tinggi). Sedangkan dapar HCl F3 (1:3) sebesar 9,55% meningkat (2x lebih tinggi).

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Pada modifikasi fisik selanjutnya menggunakan asam asetilsalisilat dengan asam suksinat dengan metode lain.
2. Dilakukan preformulasi serbuk ko-kristal (asam asetilsalisilat : asam suksinat) dalam bentuk sediaan.
3. Dilakukan studi Bioavailabilitas (BA)/ Bioekivalensi (BE) pada tablet ko-kristal (asam asetilsalisilat : asam suksinat).

DAFTAR PUSTAKA

- Adianingsih, Oktavia Rahayu, Widaryanto, Eko, Saitama, Akbar, & Zaini, Akbar Hidayatullah. 2021. Analysis of bioactive compounds present in *Kaempferia galanga* rhizome collected from different regions of East Java, Indonesia. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 913(1), 012074. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/913/1/012074>
- Alatas, Soewandhi, & Sasongko, L. 2014. Kelarutan dan stabilitas kimia kompleks didanosin dengan nikotinamid atau L-arginin. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15(2), 94–102.
- Agustiani Rini Diah, Fitrianti Darusman, & Diar Herawati Effendi. 2015. Peningkatan Kelarutan Dan Laju Disolusi Glimepirid Dengan Koformer Asam Malonat Melalui Metode Kokristalisasi Dan Kimia Komputasi. *Jurnal Kesehatan dan Farmasi UNISBA* ISSN : 2460-6472.
- Bavishi, & Borkhataria. 2016. Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62(3), pp.1-8.
- Bakthiar Amri, Sherly Rahmah Gaesari, & Erizal Zaini. 2015. Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan* Vol 2(2) Halaman 28-31.
- Berry, David J., & Steed, Jonathan W. 2017. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems: Intermolecular interactions and property-based design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 3–24. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.003>
- Chaudhari S, Nikam SA, Khatri N, Wakde S. 2018. Co-Crystals: a Review. *J Drug Deliv Ther.*(6-s):350-358. doi:10.22270/jddt.v8i6-s.2194.
- Douroumis, Ross, & Nokhodchi, A. 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V, 117, pp. 178-195.
- Ekowati, J., Widowati, R. and Isadiartuti, D. 2017. Preparation of an inclusion complex system of ethyl p-methoxycinnamate - hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Characterization and solubility evaluation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(1): 1486–1494.
- Erlianti, R., Darusman, F., & Herawati, D. 2015. Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi 1,2,3. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*

2015. ISSN 2460-6472, 3, 671–680.

- Fukte, S. R., Wagh, M. P. & Rawat, S. 2014. Cofomer selection: An important tool in cocrystal formation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(7), pp. 9-14.
- Gadade, D. D & Pekamwar, S. S. 2016. Pharmaceutical cocrystals: Regulatory and strategic aspects, design and development. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 6(4), pp. 479-494.
- Gaikwad, Khabade, Sutar, Payghan. 2017. Preparation and Characterization of Molecular Complexes of Fenofibrate Cocrystal. *Asian Journal of Pharmaceutical Vol* 11(4).
- Gopi Shanmukha Prasad, Banik Manas, & Desiraju Gautam. 2016. New Cocrystals of Hydrochlorothiazide: Optimizing Solubility and Membrane Diffusivity. *Journal Crys Growth Design*.
- Guo Minshan, Sun Xiaojie, Chen Jiahui. 2021. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharm Sin B*, 11:2537–64. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>.
- Hakim, A. R., Setiyono, A., & Sumaryono, W. 2018. Peningkatan kelarutan etil p-metoksisinamat hasil isolasi rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) melalui pembentukan kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 21(1), 1-6.
- Haeria Nurshalati Tahar AZ. 2018. Jurusan. Pembentukan, Karakterisasi, Dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. *Jurusan Farmasi*, 6(36):17-24.
- Hernández-paredes J, Carrillo-pesqueira FJ, Esparza-ponce HE, Hernández negrete O, Alvarez-ramos ME. L -Proline – sodium nitrate obtained from solvent drop grinding. *Polyhedron*. 2015;91:84–8.
- Hidayat, Baron, Fatma I. dan Muliadi. 2015. Implementasi Independent T-Test pada Aplikasi Pembelajaran Multimedia Ragam dan Gerak Seni Tari Daerah Kalimantan Selatan. *Jurnal Ilmu Komputer* 2(1), 11-21.
- Hiendrawan, S., B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa, dan R. R. Tjandrawinata. 2016. Simultaneous Cocrystallization And Micronization Of Paracetamol-Dipicolinic Acid Cocrystal By Supercritical Antisolvent (SAS). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(2), 89–98.
- Jiang X, Lu D, Wu X, Ruan X, Fang J, He G. 2016. Membrane assisted cooling crystallization: Process model, nucleation, metastable zone, and crystal size distribution. *AIChE Journal*, 62(3), 829-41.

- Kiptiyah, S. Y., Harmayani, E., Santoso, U., & Supriyadi. 2021. The effect of blanching and extraction method on total phenolic content, total flavonoid content and antioxidant activity of Kencur (*Kaempferia galanga*. L) extract. IOP Conference Series: *Earth and Environmental Science*, 709(1), 012025. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/709/1/012025>.
- Kuminek G, Cao F, Bahia de Oliveira da Rocha A, Gonçalves Cardoso S, Rodríguez-Hornedo N. 2016. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. *Adv Drug Deliv Rev*. 101:143-166. doi:10.1016/j.addr..04.022.
- Kumar, Nanda A. 2017. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Indian J Pharm Sci*. 79(6):858-871. doi:10.4172/pharmaceutical-sciences.1000302.
- Kotak U, Prajapati V, Solanki H, Jani G, Jha P. 2015. Co-crystallization technique its rationale and recent progress. *World J Pharm Pharm Sci*.4(4):1484–508.
- Kharisma RM, Sopyan I. 2017. Dissolution Rate Repairing of Simvastatin as A New Approach in Cocrystallization. *Der Pharm Lett*. 9(6):18–27.
- Mehta, B. Singh.S., Chaturvedi.S., Wahajuddin.M., & Thakur.T.S. 2018. Rational Cofomer Selection and the Development of New Crystalline Multicomponent Forms of Resveratrol with Enhanced Water Solubility. *Crystal Growth and Design*, 18(3), pp. 1581-1592.
- Mounika., dkk. 2015. Preparation and Characterization of Novel Co-Crystal Forms of Fexofenadine. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Research*. 6(1) Hal 458-463.
- National Center for Biotechnology Information. 2025. PubChem Compound Summary for CID 2244, Aspirin. Retrieved April 12, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin>.
- Octavia, M. D., dkk. 2015. Studi sistem dispersi padat asam mefenamat menggunakan polivinilpirolidon k-30. *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 7, No. 2.
- Putri, N. H. 2021. Arti Sukrosa dan Bedanya dengan Fruktosa dan Glukosa. Available at: <https://www.sehatq.com/artikel/mengenal-sukrosa-dan-bedanya-dengan-glukosa-dan-fruktosa> (Accessed: 19 April 2021).
- Puspaningrat, L. putu D., Abdillah, E. K., Wiguna, I. P., Putra, A. P., & Ismail A.R, R. 2019. ISOLASI ETIL p-METOKSISINAMAT DARI KENCURDENGAN METODE SOXHLETASI. MIDWINERSLION : *Jurnal Kesehatan STIKes Buleleng*, 4(2), 154. <https://ejournal.stikesbuleleng.ac.id/index.php/Midwinerslion/article/view/165>.

- Putri, D. R., Azis, A. D., & Rizqi, M. N. 2023. Analisis Rasio Keuangan Dan Financial Distress Sebelum Dan Sesudah Covid-19 Subsector Food and Beverage. *Jurnal Maneksi*, 12(3), 564–572. <https://doi.org/10.31959/jm.v12i3.1727>.
- Palanisamy, V., Sanphui, P., Prakasha, M., and Chernyshev, V. 2019. “Multicomponent solid forms of the uric acid reabsorption inhibitor lesinurad and cocrystal polymorphs with urea: DFT simulation and solubility study.” *Acta Cryst*, 75: 1- 16.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A. and Trappitt, G. 2011. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1–2): 1–11. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.07.037.
- Rachmaniar, R., Warya, S., Ferdiansyah, R., Riasari, H., Gumelar, A. and Kenti 2020. Pharmaceutical Cocrystal of Ethyl p-Methoxycinnamate: *Formulation and Characterization*, 26: 96–101. doi:10.2991/ahsr.k.200523.024.
- Rathod, H. J., & Mehta, D. P. 2015. A review on pharmaceutical excipients: A novel approach for improving solubility of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), 527-537.
- Riasari, H., & Rachmaniar, R. 2018. “Prospect of Patch Design From Crystal Etil p- metoxycinnamate of Kencur as an Alternative Drug Delivery System Antiinflammation.” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8: 90-99.
- Rajbhar, P., Gautam, S.S., Prasad, R.K., Patel, A.K., and Sahu, A.K. 2016. “Co-Crystals Formation of Clarithromycin with Urea: An Efficient Approach to Enhance the Solubility and Dissolution Rate.” *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 4 (2): 012-0202.
- Ross SA, Lamprou DA, Douroumis D. 2016. Engineering and manufacturing of pharmaceutical co-crystals: A review of solvent-free manufacturing technologies. *Chem Comm (Cambridge, England)*, 52:8772–86. <https://doi.org/10.1039/c6cc01289b>.
- Setiawan, I. P. P. 2015. Isolasi Etil P-Metoksisinamat Dari Kencur. *Jurnal Kesehatan*, 4(2), 1–4.
- Shafira, & Destiani, D. P. 2018. Review Artikel : Kokristalisasi Metode *Solvent Evaporation* dan *Drygrinding*. *Farmaka*, 16(3), 262–273.
- Sopyan, I., & Gozali, D. 2019. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari COCRYSTAL: NICOTINAMIDE AS THE COFORMER. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10, 113–122. www.journal.uniga.ac.id.
- Triyana, R., Nurhabibah, & Sopyan, I. 2021. Artikel Review : Kokristal, Kokristal

Ibuprofen dengan Berbagai Koformer,. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 23–37.

- Thakuria, R. Delori, A. Jones, W. Lipert, M. Roy, L. & Rodríguez- Hornedo, N. 2013. *Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs*. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 453(1), pp.101-125.
- Thenge, R. 2020. ‘Co-crystals of carvedilol: Preparation, characterization and evaluation’, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(1), pp. 42–49. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i1.35640>.
- Thipparaboina R, Kumar D, Chavan RB, Shastri NR. 2016. Multidrug co-crystals: To wards the development of effective therapeutic hybrids. *Drug Discov Today*, 21(3):481-90.
- Winingsih, W., Husein, G., Putri, R., & Ramdhani, N. 2021. Analysis of Ethyl p-Methoxycinnamate from *Kaempferia galanga* L. Extract by High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 5(4), 353-358. <https://doi.org/10.25026/JTPC.V5I4.33>.
- Wicaksono, Yudi et al. 2017. Formation of Ketoprofen-Malonic Acid Cocrystal by *Solvent Evaporation* Method. *Indones. J. Chem* 17 (2) Hal 161 – 166.
- Yeni, G., Silfia, S., Diza, Y.H., 2019. Pengaruh jenis pelarut dan kecepatan homogenizer terhadap karakteristik partikel gambir. *J. Litbang Ind.* 9, 9–14. <https://doi.org/10.24960/jli.v9i1.5227.9-14>.
- Zanata, P. 2022. Pembentukan Kokristal Resveratrol Menggunakan Metode *Quench Cooling* Untuk Peningkatan Sifat Kelarutan. 3–4.

LAMPIRAN 1

SURAT PERIZINAN PENELITIAN

	SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA Jl. Pasundan No.21 Telp (0541) 748335, Fax.(0541) 748335 E-mail: stikesdirgahayusamarinda@gmail.com Website: www.stikesdirgahayusamarinda.ac.id SAMARINDA - 75122 - KALIMANTAN TIMUR
Samarinda, 20 November 2024	
Nomor	: 185/STIKDS-Far/XI/2024
Perihal	: Surat Izin Melaksanakan Penelitian
Dengan Hormat,	
Yang bertandatangan di bawah ini, Wakil Ketua I dan Ketua Program Studi Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda, menyatakan bahwa mahasiswa,	
Nama	: Yeriko Putra Gading Setiawan
NIM	: 211148201154
Program Studi/Institusi	: Farmasi / STIKES Dirgahayu Samarinda
Judul Penelitian	:Peningkatan Kelarutan Etil P-Metoksisinamat (EPMS) Menggunakan Koformer Glukosa Melalui Pembentukan Ko-Kristal Dengan Metode <i>Solvent Evaporation</i>
Tempat Penelitian	:Laboratorium Teknologi, Laboratorium Farmasetika, dan Laboratorium steril
Waktu Penelitian	: November 2024-Maret 2025
Telah memenuhi kaidah akademik dan diizinkan untuk melakukan penelitian skripsi.	
	
Ns. Gracia Herni Pertiwi, S.Kep., M.Kep.,Ph.D.Ns. NIK. 0778.A4.08	Apriyanti, Geografi, M.Sc. NIK. 0419.A4.25

LAMPIRAN 2

SURAT PERIZINAN PENELITIAN DI LABORATORIUM STIKDS

Formulir Penggunaan Laboratorium untuk Kegiatan Penelitian Pengujian
PENINGKATAN KELARUTAN ETIL P-METOKSISINAMAT (EPMS)
MENGUNAKAN KOFORMER GLUKOSA MELALUI
PEMBENTUKAN KO-KRISTAL DENGAN METODE *SOLVENT*
EVAPORATION

Tahun Akademik 2024/2025

Tanggal Penggunaan	Pembimbing yang mendampingi	Mahasiswa
25-30 November 2024 2-20 Desember 2024 6-31 Januari 2025 3-28 Februari 2025 3-31 Maret 2025	Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm & apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm (Pembimbing) Gertrudis Setiawati, S.Farm (Laboran)	Yeriko Putra Gading Setiawan
Waktu Penggunaan	Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm & apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm (Pembimbing) Gertrudis Setiawati, S.Farm (Laboran)	Yeriko Putra Gading Setiawan
7.30-15.40		
Lab penelitian yang digunakan	Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm & apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm (Pembimbing) Gertrudis Setiawati, S.Farm (Laboran)	Yeriko Putra Gading Setiawan
Lab Teknologi, Lab Farmasetika, dan Lab steril		

Samarinda, 20 November 2024

Pembimbing I


Maria Elvina Tresia Butar-Butar,
M.Farm

Pembimbing II


apt. Muh. Taufiqurrahman,
M.Farm

Hormat saya


Yeriko


Menyetujui,
Wakil Ketua I
Ns. Gracia Hermi Pertiwi, S.Kep.,
M.Kep., Ph.D.Ns.

LAMPIRAN 3

SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN XRD



Prosedur pengujian X-Ray Diffractometer (XRD)

1. Sampel asam suksinat ~~0,001~~ (AS)
- Sampel :
- a. Perbandingan AT:AS 1:1 (F1)
 - b. Perbandingan AT:AS 1:2 (F2)
 - c. Perbandingan AT:AS 1:3 (F3)

 - d. ~~Perbandingan~~ ND:AS 1:1 (F1)
 - e. ~~Perbandingan~~ ND:AS 1:3 (F2)
 - f. ~~Perbandingan~~ ND:AS 1:5 (F3)

Sampel 4gr dimasukkan ke dalam glass holder ~~dipadatkan~~ dan ditempatkan dalam wadah ~~lebar~~. Ditemui pada ~~rentang~~ 3° - 40° (2θ) dengan steps $0,01^{\circ}$ dan ~~kecepatan~~ ~~rotasi~~ 3° ~~per menit~~ Cu K α pada ~~tegangan~~ 45 kV dan ~~arus~~ ~~listrik~~ 200 (Morisy et al., 2019; Oyama et al., 2021).

Menasistubai

Dosen ~~Penyusunan~~



Maria Elvina Tresia Butar ~~Butar~~ M. Farm
NIDN: 1117049501

Dosen



Andrian Fernandes
NIP: 198109262009121003

Ka. Lab STIKES ~~Dirgahayu Samarinda~~



Yessia Erin S. M. Kes
NIDN: 1124117402

Melaksanakan



Yeriko Putra Gading Setiawan
NIM: 201148201154

LAMPIRAN 4

SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN FTIR



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA
Jl. Pasundan No.31 Telp. (0541) 740338, Fax. (0541) 740338
E-mail: office@dirgahayusamarinda.ac.id, stikes@dirgahayusamarinda.ac.id
SAMARINDA - 77122 - KALIMANTAN TIMUR

Prosedur pengujian Fourier Transform Infrared (FTIR)

1. Sampel asam suksinat isiemi (AS)

Sampel :

- a. Perbandingan AT:AS 1:1 (F1)
- b. Perbandingan AT:AS 1:2 (F2)
- c. Perbandingan AT:AS 1:3 (F3)

- d. Perbandingan ND:AS 1:1 (F1)
- e. Perbandingan ND:AS 1:3 (F2)
- f. Perbandingan ND:AS 1:5 (F3)

Sampel 5gr serbuk sampel diletakkan pada papan sampel FTIR (Alpha Bruker). Setelah itu sampel didispersikan dalam pellet KBr dan dipindai menggunakan spektrometri inframerah dengan rentang bilangan gelombang 450-4000 cm^{-1} Wicaksono dkk, 2017; Octavia MD, 2015.)

Mengetahui,

Dosen Pembimbing

Maria Elvina Tresia Butar Butar M. Farm
NIDN: 1117049501

Peneliti

Andrian Fernandes
NIP: 198109262009121003

Ket. Lab STIKES Dirgahayu Samarinda

Yessita Erini S., M. Kes
NIDN: 4124117402

Mahasiswa

Yenko Putra Gading Setiawan
NIM: 201148201154

LAMPIRAN 5 SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN DSC



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA
Jl. Pasundan No.21 Telp (0541) 748335, Fax.(0541) 748335
E-mail: stikesdirgahayusamarinda@gmail.com Website: www.stikesdirgahayusamarinda.ac.id
SAMARINDA - 75122 - KALIMANTAN TIMUR

Samarinda, 30 Januari 2025

Nomor Surat : 30S/STIKDS-Far/1/2025
Perihal : Surat Pengantar Penelitian Skripsi/TA
Kepada Yth : Dekan Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani

Dengan hormat,

Sebagai bagian dari upaya penyusunan Skripsi pada Prodi S-1 Farmasi, maka dirasa perlu untuk melakukan pengambilan data di beberapa instansi/laboratorium. Berkaitan dengan hal tersebut, maka bersama surat ini kami mohon kiranya dapat menerima mahasiswa dari Prodi S-1 Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda untuk keperluan **Instrumen Differential Scanning Calorimetry (DSC)** untuk penelitian mahasiswa yaitu :

Nama : Yeriko Putra Gading Setiawan
NIM : 211148201154
Program Studi : S-1 Farmasi
Alamat : Jln. Wolter monginsidi, gg. Sinar sari Kota Samarinda
No.Hp : 082256134429
Email : yerikoputragadingsetiawan@gmail.com
Judul Skripsi : Peningkatan Kelarutan Asetosal (AT) Menggunakan Koformer Asam Suksinat Melalui Pembentukan Ko-kristal dengan Metode *Solvent Evaporation*
Pembimbing 1 : Maria Elvina Tresia Butar-Butar., M.Farm
Pembimbing 2 : apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm
Waktu pelaksanaan penelitian adalah November 2024 - Maret 2025
Demikian permohonan kami, atas bantuan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih

Koordinator Program Studi,

apt. I. Imati Geografi, M.Sc.
NIK. 0419.A4.25

LAMPIRAN 6
CERTIFICATE OF ANALYSIS ETANOL PA 96%



Certificate of Analysis

1.59010.0000 Ethanol 96% EMSURE® Reag. Ph Eur
Batch I1150510

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (m/m)	92.6 - 95.2	%	93.4	%
Assay (W/W)	95.1 - 96.9	%	95.7	%
Identity (IR)	conforms		conforms	
Appearance	conforms		conforms	
Acidity or alkalinity	conforms		conforms	
Density (d ₂₀ °C/20 °C)	0.805 - 0.812		0.810	
Boiling point	78 - 79	°C	78	°C
Absorption	conforms		conforms	
Volatile impurities (GC)	conforms		conforms	
Evaporation residue	≤ 25	mg/l	1	mg/l

Date of release (DD.MM.YYYY) 07.05.2021
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 30.04.2026

Jeanette David
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA
Corporation with General Partners
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt, Germany

The life science business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Page 1 of 1

SALSA Version 107106990000814020 Date: 07.05.2021

LAMPIRAN 7
CERTIFICATE OF ANALYSIS SUKSINAT ACID



Certificate of Analysis

1.00681.0000 Succinic acid cryst., EMPROVE® ESSENTIAL ChP,NF,JPE,ACS
Batch K55531581

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (alkalimetric)	99.0 - 100.5	%	99.8	%
Assay (HPLC)	99.0 - 100.5	%	99.0	%
Identity (IR)	passes test		passes test	
Identity (HPLC)	passes test		passes test	
Identity (wet chemistry)	passes test		passes test	
In water insoluble matter	≤ 0.01	%	< 0.01	%
Melting range (lower value)	≥ 165.0	°C	166.6	°C
Melting range (upper value)	≤ 190.0	°C	187.6	°C
Melting point	185.0 - 190.0	°C	187.5	°C
Chloride (Cl)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Sulfate (SO ₄)	≤ 0.003	%	≤ 0.003	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0020	%	≤ 0.0020	%
Heavy metals (as Pb) (ACS)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm
Nitrogen compounds (as N)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fe (Iron)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm
As (Arsenic)	≤ 0.00015	%	≤ 0.00015	%
Substances reducing permanganate	conforms		conforms	
Residual solvents (ICH Q3C)	excluded by production process		excluded by production process	
Sulfated ash (RO ₂ °C)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%

Elemental impurity specifications have been set considering ICH Q3D (Guideline for Elemental Impurities). Class 1-3 elements are not likely to be present above the ICH Q3D option 1 limit, unless specified and indicated (*).
Corresponds to ChP, NF, JPE, ACS

Date of manufacture (DD.MM.YYYY) 05.05.2023
Date of examination (DD.MM.YYYY) 12.10.2023
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.05.2025

Julian Holman
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature

LAMPIRAN 8
UJI STATISTIK DISOLUSI

Disolusi dapar fosfat pH 6,8

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	% Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0,0887	0,0807	0,0892	0,0862	0,00978	0,978%
	30	0,0922	0,0927	0,0932	0,0927	0,0103	1,030%
	45	0,0904	0,0908	0,0912	0,0908	1,0525	1,052%
F1	60	0,0964	0,0968	0,0952	0,096133333	1,0911	1,091%
	90	0,0946	0,0951	0,0956	0,0951	1,0797	1,079%
	120	0,0982	0,0986	0,096	0,0976	1,1081	1,108%
	150	0,0991	0,0995	0,0999	0,0995	1,129	1,129%

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
0,0862	6	0,5718	0,0953	0,000010124
0,00978	6	0,06489	0,010815	1,3155E-07

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	0,021413	1	0,021	4175,914	0,000	4,965
Within Groups	5,13E-05	10	0,000			
Total	0,021464	11				

t-Test: Paired Two Sample for Means

	0,0862	0,00978
Mean	0,0953	0,010815
Variance	0,000010124	1,3155E-07
Observations	6	6
Pearson Correlation	0,999963883	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	73,4071899	
P(T<=t) one-tail	4,44342E-09	
t Critical one-tail	2,015048373	
P(T<=t) two-tail	8,88685E-09	
t Critical two-tail	2,570581836	

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	% Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0,0201	0,0304	0,0401	0,0302	0,0325	3,25%
	30	0,0576	0,0532	0,0675	0,059433333	0,7625	76,25%
	45	0,0601	0,0799	0,0722	0,070733333	1,045	104,50%
F2	60	0,0233	0,0343	0,0451	0,034233333	0,1325	13,25%
	90	0,0208	0,0596	0,0983	0,059566667	0,765	76,50%
	120	0,0867	0,0886	0,0887	0,088	1,4775	147,75%
	150	0,0788	0,0844	0,0998	0,087666667	1,4675	146,75%

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
0,0302	6	0,3994	0,066566667	0,000414
0,0325	6	5,65	0,941666667	0,258472

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	2,29740003	1	2,29740003	17,74841	0,001792	4,964603
Within Groups	1,294426107	10	0,129442611			
Total	3,591826137	11				

t-Test: Paired Two Sample for Means

	0,0302	0,0325
Mean	0,066566667	0,941666667
Variance	0,000413555	0,258471667
Observations	6	6
Pearson Correlation	0,630380184	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	-4,323125667	
P(T<=t) one-tail	0,003774128	
t Critical one-tail	2,015048373	
P(T<=t) two-tail	0,007548255	
t Critical two-tail	2,570581836	

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	%Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0,0103	0,0408	0,0413	0,0308	0,1260	12,60%
	30	0,0631	0,0638	0,0644	0,063766667	0,2720	27,20%
	45	0,035	0,0345	0,045	0,038166667	0,382	38,20%
F3	60	0,0543	0,0548	0,0553	0,0548	0,606	60,60%
	90	0,0431	0,0436	0,0442	0,043633333	0,784	78,40%
	120	0,0836	0,0843	0,0851	0,084333333	1,196	119,60%
	150	0,0995	0,1549	0,0165	0,0903	1,316	131,60%

Anova:Single
Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
0,0308	6	0,3748	0,062466667	0,000452275
0,126	6	4,556	0,759333333	0,180909867

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	1,456869453	1	1,456869453	16,06586074	0,002485	4,964603
Within Groups	0,906810707	10	0,090681071			
Total	2,36368016	11				

t-Test: Paired Two Sample for Means

	0,0308	0,126
Mean	0,062466667	0,759333333
Variance	0,000452275	0,180909867
Observations	6	6
Pearson Correlation	1	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	-4,22445399	
P(T<=t) one-tail	0,004146135	
t Critical one-tail	2,015048373	
P(T<=t) two-tail	0,00829227	
t Critical two-tail	2,570581836	

Disolusi dapar HCl

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	% Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0,243	0,0669	0,0899	0,133266667	0,1225	50,96%
	30	0,0843	0,1211	0,243	0,149466667	0,1625	54,55%
	45	0,0322	0,0378	0,2341	0,101366667	0,0425	43,86%
F1	60	0,0223	0,0669	0,2041	0,097766667	0,0325	43%
	90	0,0378	0,1249	0,1648	0,109166667	0,0625	45,6
	120	0,1139	0,0726	0,0843	0,090266667	0,015	41,40%
	150	0,0998	0,0999	0,0999	0,099866667	0,0375	243,27%

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
15	6	495	82,500	2137,500
0,5096	6	49,86136	8,310	334,353

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	16512,3674	1	16512,367	13,360	0,004	4,965
Within Groups	12359,26538	10	1235,927			
Total	28871,63279	11				

t-Test: Paired Two Sample for Means

	15	0,5096
Mean	82,5	8,310226667
Variance	2137,5	334,3530767
Observations	6	6
Pearson Correlation	0,110471211	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	3,801629641	
P(T<=t) one-tail	0,006303726	
t Critical one-tail	2,015048373	
P(T<=t) two-tail	0,012607452	
t Critical two-tail	2,570581836	

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	% Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0,368	0,0669	0,0765	0,170466667	0,6107	344,66%
	30	0,1513	0,0474	0,1047	0,101133333	0,355	267,66%
	45	0,1047	0,3802	0,7782	0,421033333	1,540	623,11%
F2	60	0,0706	0,0669	0,1015	0,079666667	0,2737	243,77%
	90	0,0378	0,1627	0,1027	0,101066667	0,355	267,55%
	120	0,0348	0,4151	0,0544	0,1681	0,6037	342,11%
	150	0,0999	0,7782	0,301	0,393033333	1,4366	592,00%

Anova:
Single
Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
0,1704	6	1,2638	0,210633333	0,024101515
3,4466	6	23,362	3,893666667	2,975592171

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	40,6942036	1	40,6942036	27,1322394	0,000396192	4,964602744
Within Groups	14,99846843	10	1,499846843			
Total	55,69267203	11				

t-Test: Paired Two Sample for Means

	0,1704	3,4466
Mean	0,210633333	3,893666667
Variance	0,024101515	2,975592171
Observations	6	6
Pearson Correlation	1	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	-5,747149333	
P(T<=t) one-tail	0,001118236	
t Critical one-tail	2,015048373	
P(T<=t) two-tail	0,002236472	
t Critical two-tail	2,570581836	

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	% Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0,457	0,0539	0,0612	0,1907	0,320	32,00%
	30	0,1025	0,0902	0,1055	0,0994	0,335	33,50%
	45	0,1364	0,4827	0,4887	0,369266667	0,435	43,50%
F3	60	0,0890	0,0882	0,163	0,1134	0,505	50,50%
	90	0,2450	0,2981	0,1519	0,231666667	0,890	89,00%
	120	0,0672	0,0785	0,0823	0,076	1,095	109,50%
	150	0,0637	0,0741	0,0997	0,079166667	1,785	178,50%

Anova:
Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
15	6	495	82,5	2137,5
0,32	6	5,045	0,840833333	0,298364167

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	20004,6585	1	20004,6585	18,71519675	0,001498682	4,964602744
Within Groups	10688,99182	10	1068,899182			
Total	30693,65032	11				

t-Test: Paired Two Sample for Means

	15	0,32
Mean	82,5	0,840833333
Variance	2137,5	0,298364167
Observations	6	6
Pearson Correlation	0,973814612	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	4,376748006	
P(T<=t) one-tail	0,003588232	
t Critical one-tail	2,015048373	
P(T<=t) two-tail	0,007176464	
t Critical two-tail	2,570581836	

LAMPIRAN 9
DOKUMENTASI PENELITIAN

Uji Kelarutan	Uji Disolusi
	
	
	

BIOGRAFI PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Yeriko Putra Gading Setiawan. Penulis merupakan anak pertama dari Bapak Eko Ary DPP dan Ibu Rita.

Penulis menempuh Pendidikan di SDN 004 (2012-2017), SMP Negeri 1 Tenggarong (2017-2019), SMA Negeri 2 Tenggarong (2019-2021) dan menyelesaikan studi S1 Program Studi Farmasi di STIKES Dirgahayu Samarinda (2021-2025).

Selama masa studi, penulis aktif dalam beberapa kegiatan kemahasiswaan seperti Badan Eksekutif Mahasiswa Keluarga Mahasiswa (BEM-KM) menjabat sebagai koordinator humas selama 1 periode, kepanitian acara kampus Dies Natalis ke-5 Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, Program Kreativitas Mahasiswa.

