

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

Oleh

**Viktorianus fidelis Higang Ingai**

**211148201189**

**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 NATRIUM DIKLOFENAK MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT EVAPORATION* DENGAN KOFORMER ASAM SUKSINAT

Dipersiapkan dan disusun oleh:  
**VIKTORIANUS FIDELIS HIGANG INGAI**  
**211148201189**

Telah dipertahan di depan Tim Penguji pada 20 Mei 2025

#### Pembimbing Utama



Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm.

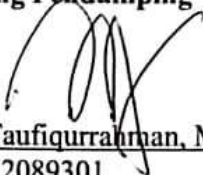
NIDN: 1117049501

Mengetahui,  
Ketua Program Studi S-1 Farmasi


apt. Raymon Simanullang, M. Pharm.  
NIK: 0924.A4.18

#### Pembimbing Pendamping



apt. Muh. Taufiqurrahman, M.Farm.

NIDN : 0322089301

Tim Penguji:

Ketua : Nurillahi Febria Leswana, 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,

(Viktorianus Fidelis Higang I.)

## KUTIPAN

Dunia adalah tempat di gelarkan  
pesta bertopeng, bodohnya aku  
hadir dengan wajah asliku.

- Higang

## ABSTRAK

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dengan kelarutan rendah dalam air, sehingga membatasi bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi natrium diklofenak melalui pembentukan ko-kristal dengan asam suksinat sebagai koformer menggunakan metode *solvent evaporation*. Ko-kristal dibuat dengan mencampurkan natrium diklofenak dan asam suksinat dalam etanol dengan perbandingan molar 1:1 (F1), 1:3 (F2), dan 1:5 (F3), lalu diuapkan hingga membentuk padatan. Spektrum FTIR menunjukkan pergeseran ikatan C=O (karbonil), O-H, serta perengangan pada *fingerprint region* ikatan C-H dan C=C, menandakan keberadaan natrium diklofenak. Difaktogram XRD menunjukkan puncak khas natrium diklofenak pada sudut  $2\theta$  ( $20,056^\circ$ ) dan asam suksinat ( $10,7679^\circ$ ), sementara ko-kristal F1, F2, dan F3 masing-masing muncul pada sudut  $2\theta$  ( $26,151^\circ$ ), ( $6,652^\circ$ ), dan ( $19,970^\circ$ ). Termogram DSC menunjukkan peningkatan kristalinitas natrium diklofenak, dengan F1 pada suhu  $260^\circ\text{C}$ , F2 pada suhu  $223^\circ\text{C}$ , dan F3 pada suhu  $222^\circ\text{C}$ . Titik lebur ko-kristal berkisar antara  $120\text{--}200^\circ\text{C}$ . Uji kelarutan menunjukkan peningkatan signifikan pada F3 72,78% (lima kali lebih tinggi) dibanding natrium diklofenak murni 10,07%. Uji disolusi mengungkapkan F3 memiliki laju disolusi tertinggi, mencapai 90% dalam 60 menit (empat kali lebih tinggi). Kesimpulannya, pembentukan ko-kristal efektif meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, serta berpotensi meningkatkan bioavailabilitas obat.

**Kata kunci:** natrium diklofenak, asam suksinat, Ko-kristal, kelarutan, laju disolusi.

## ABSTRACT

*Diclofenac sodium is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with low solubility in water, thus limiting its bioavailability. This study aims to increase the solubility and dissolution rate of diclofenac sodium through the formation of co-crystals with succinic acid as a coformer using the solvent evaporation method. Co-crystals were made by mixing diclofenac sodium and succinic acid in ethanol with a molar ratio of 1:1 (F1), 1:3 (F2), and 1:5 (F3), then evaporated to form a solid. The FTIR spectrum shows a shift in the C=O (carbonyl), O-H bonds, and stretching in the fingerprint region of the C-H and C=C bonds, indicating the presence of diclofenac sodium. XRD diffractogram showed typical peaks of sodium diclofenac at  $2\theta$  (20.056°) and succinic acid (10.7679°), while co-crystals F1, F2, and F3 appeared at  $2\theta$  (26.151°), (6.652°), and (19.970°), respectively. DSC thermogram showed an increase in crystallinity of sodium diclofenac, with F1 at 260 °C, F2 at 223 °C, and F3 at 222 °C. The melting points of the co-crystals ranged from 120–200 °C. Solubility test showed a significant increase in F3 of 72.78% (five times higher) compared to pure sodium diclofenac of 10.07%. Dissolution test revealed that F3 had the highest dissolution rate, reaching 90% in 60 minutes (four times higher). In conclusion, co-crystal formation effectively increases solubility and dissolution rate, and has the potential to improve drug bioavailability.*

**Keywords:** *Diclofenac sodium, succinic acid, co-crystal, solubility, dissolution rate.*

## KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan kasihnya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal ini yang Berjudul **PEMBENTUKAN KO-KRISTAL UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN NATRIUM DIKLOFENAK MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT EVAPORATION* DENGAN KOFORMER ASAM SUKSINAT.** Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm. dan apt. Muh.Taufiqurrahman, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyusun proposal ini. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini, penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Ns. Andrea Bone, S.Kep., MAN selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.
2. Bapak apt. Raymon Simanullang, M.phram. 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,
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. Sahabat-sahabat angkatan 2021, yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.
7. Semua pihak yang tidak mampu penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan hingga terwujudnya skripsi ini.

Dengan segala rendah hati penulis menyadari bahwa proposal ini jauh dari kata sempurna dan masih banyak kekurangan. Sehingga penulis kritik saran yang bersifat membangun, penulis juga berharap semoga proposal ini bisa bermanfaat yang sebesar-besarnya baik bagi penulis maupun bagi para pembaca dan semoga segala jasa dan amal baik dari semua pihak yang banyak membantu akan mendapatkan imbalan yang sesuai dari Tuhan Yang Maha Esa.

Samarinda, Mei 2025

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>COVER.....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.5 Hipotesis.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Natrium diklofenak .....	6
2.2 Kelarutan & Disolusi.....	7
2.3 Defenisi Kokristal .....	8
2.4 Koformer.....	9
2.5 Asam suksinat .....	9
2.6 Teknik Pembuatan Ko-kristal .....	10
2.7 Karakterisasi ko-kristal .....	11
2.8 Pengolahan data .....	12
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>13</b>
3.1 Waktu dan tempat penelitian.....	13
3.2 Alat dan bahan .....	13
3.3 Metode penelitian.....	13
3.4 Pembuatan Ko-kristal (ND-AS).....	15
3.5 Karakterisasi fisikokimia ND-Asam suksinat.....	15
3.6 Uji kelarutan.....	16
3.7 Uji disolusi .....	16

3.8	Analisis data SPSS .....	17
3.9	Uji T.....	17
3.10	Uji ANOVA.....	18
3.11	Alur penelitian.....	19
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>20</b>
4.1	Formula ko-kristal Natrium Diklofenak-asam suksinat.....	20
4.2	Karakterisasi fisikokimia natrium diklofenak-asam suksinat .....	22
4.2.1	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)</i> .....	22
4.2.2	<i>X-Ray Diffraction (XRD)</i> .....	24
4.2.3	<i>Differential Scanning Calorimeters (DSC)</i> .....	28
4.3	Uji kelarutan .....	30
4.4	Uji disolusi .....	31
<b>BAB V SARAN DAN KESIMPULAN .....</b>		<b>34</b>
5.1	Kesimpulan .....	34
5.2	Saran .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>35</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>39</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 karakteristik ND farmakope indonesia .....	7
Tabel 3.1 Definisi operasional .....	14
Tabel 3.2 Karakteristik dan evaluasi sampel.....	17
Tabel 3.3 Uji ANOVA .....	18
Tabel 4.1 Formulasi kokristal natrium diklofenak -asam suksinat.....	21
Tabel 4.2 Organoleptik ko-kristal pada ND : AS.....	21
Tabel 4.3 data gugus fungsi gambar FTIR .....	23

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Gambar Struktur Natrium Diklofenak .....	6
Gambar 2.2 Gambar Struktur Asam Suksinat .....	10
Gambar 4.1 Instrumen FTIR .....	22
Gambar 4.2 Instrumen XRD.....	26
Gambar 4.3 Instrumen DSC .....	28
Gambar 4.4 Grafik Perbandingan Uji Kelarutan .....	30
Gambar 4.5 Garfik Perbandingan Uji Disolusi .....	32

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
<b>Lampiran 1</b> <i>Certificate Of Analysis Etanol 96% Pro Analisis</i> .....	39
<b>Lampiran 2</b> <i>Certificate Of Analysis succinic acid cryst</i> .....	40
<b>Lampiran 3</b> Surat Izin Melaksanakan Penelitian .....	41
<b>Lampiran 4</b> Surat pengantar Instrumen DSC.....	42
<b>Lampiran 5</b> Surat pengantar instrumen FTIR.....	43
<b>Lampiran 6</b> Surat pengantar Instrumen XRD.....	44
<b>Lampiran 7</b> Data disolusi medium air. ....	45
<b>Lampiran 8</b> Data analisis fisikomia natrium dikolfenak – asam Suksinat.....	49

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting karena mempengaruhi pelepasan, pengangkutan, dan laju penyerapan obat di saluran cerna (Zaini, 2011). BAF (Bahan aktif farmasi) dengan kelarutan yang rendah dalam air akan memiliki bioavailabilitas yang rendah dalam tubuh (Smith *et al.*, 2011). Adapun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kelarutan antara lain suhu, konstanta dielektrik, pH, pelarut, ukuran partikel, polimorfisme, bentuk garam, tekanan, serta *stearic factor* (Babu *et al.*, 2009). Kelarutan natrium diklofenak yang rendah akan mempengaruhi absorpsi di dalam tubuh karena dapat menyebabkan laju disolusi bahan obat tersebut menurun. Natrium diklofenak merupakan golongan *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) yang agak sukar larut dalam air namun larut dalam etanol (Depkes RI, 2014). Oleh karena itu perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan natrium diklofenak sehingga laju disolusi bahan obat ini akan semakin baik, uji disolusi digunakan sebagai pengendalian mutu dalam memprediksi bioavailabilitas suatu obat (Noorjannah & Noval, 2020).

Salah satu metode sederhana yang dikembangkan di industri farmasi guna meningkatkan kelarutan dan laju disolusi BAF adalah metode pembentukan kokristal (Setyawan *et al.*, 2017). Mekanisme ko-kristal dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi yaitu dengan menurunkan energi kisi kristal dan meningkatkan afinitas kisi kristal terhadap pelarut (Blagden *et al.*, 2007 ;Thakuria *et al.*, 2013). Ko-kristal merupakan material padat terbentuk dari dua atau lebih komponen berbeda dengan rasio stoikiometri pada suhu 18°C yang terikat melalui ikatan non kovalen, biasanya ikatan hidrogen (Alatas *et al.*, 2014). Selain 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 perlu membuat atau memutuskan ikatan kovalen, membentuk kristal yang stabil, meningkatkan sifat fisikokimia serta sifat farmakokinetik BAF tanpa mengurangi aktivitas farmakologinya (Bavishi & Borkhataria, 2016). Kokristal dapat memperpanjang usia penyimpanan BAF dalam produk farmasi (Alatas *et al.*, 2014). Peningkatan stabilitas dalam bentuk Ko-kristal terdiri dari dua senyawa yaitu BAF dan koformer (pembentuk kokristal) (Destiani *et al.*, 2008).

Pemilihan koformer merupakan salah satu pertimbangan utama dalam pengembangan sediaan farmasi (Fukte *et al.*, 2014). Koformer yang digunakan pada penelitian ini adalah asam suksinat. Asam suksinat yang merupakan golongan asam karboksilat, karena adanya gugus karboksilat pada strukturnya sehingga dapat membentuk ikatan intermolekuler (seperti ikatan hidrogen) dengan BAF dalam membentuk kokristal (Winantari *et al.*, 2017). Asam suksinat adalah salah satu koformer yang mudah larut dalam media air dan telah dibuktikan pada pembentukan kokristal sildenafil sitrat-asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1, dapat meningkatkan kelarutan sildenafil sitrat sebanyak 5 kali lipat (Avani *et al.*, 2015).

Derajat Keasaman (pKa) juga dapat dijadikan parameter dalam skrining koformer. pKa dapat memprediksi transfer proton sehingga dapat membedakan bentuk kristalin yang terbentuk (kokristal/garam) (Sathisaran & Dalvi, 2018). Secara umum, reaksi asam dengan basa akan membentuk garam jika  $ApKa$  ( $ApKa = pKa(basa) - pKa(asam)$ ) lebih besar dari 3, sedangkan jika  $ApKa$  kurang dari 3 akan membentuk kokristal (Thakuria *et al.*, 2013). Pembentukan ko-kristal dan garam ini akan menghasilkan profil kelarutan yang berbeda dan pka koformer yang digunakan akan menentukan jenis multikomponen kristal yang terbentuk (Tomaszewska *et al.*, 2013).

Metode pembentukan ko-kristal dibagi menjadi tiga yaitu metode dengan basis pelarut seperti penguapan pelarut, metode penggilingan dan metode cairan super kritis (Setyawan *et al.*, 2014). Metode dengan basis pelarut dan penggilingan merupakan metode pembentukan yang paling umum digunakan (Qiao *et al.*,

2011). Metode penguapan pelarut merupakan teknik yang paling sering digunakan. Pada metode ini BAF dan koformer dicampurkan dengan perbandingan stoikiometri kemudian dilarutkan dalam pelarut yang cocok dan hasilnya dibiarkan menguap. Kelebihan metode penguapan pelarut secara termodinamika kokristal yang dihasilkan lebih banyak disukai (Destiani *et al.*, 2008). Pada penelitian ini dilakukan pembentukan kokristal natrium diklofenak dengan asam suksinat sebagai koformer menggunakan metode penguapan pelarut. dan asam suksinat memiliki gugus karboksilat sehingga berpotensi terjadi interaksi non kovalen antara gugus donor dan gugus akseptor ikatan hidrogen yang berasal dari asam karboksilat O-H-O (Sarcevic *et al.*, 2013). Padatan hasil kokristalisasi kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan *X-Ray Diffraction* (XRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) kemudian dilakukan uji kelarutan dan uji disolusi. Kristal-kristal yang dibuat dengan metode penguapan pelarut memberikan energi yang lebih rendah dan lebih homogen dalam hal komposisi kristal (Setyawan *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh (Rijal Muhammad *et al.*, 2021) ketoprofen: chitosan, diperoleh hasil laju disolusi tercepat pada perbandingan 6:15. Penelitian dilakukan oleh (Lucio *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini akan dilakukan pembentukan kokristal ND-asam suksinat menggunakan perbandingan molar 1:1 dengan metode penguapan pelarut. karakteristik kokristal dilakukan analisis dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *X-Ray Diffractometer* (XRD), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dan dievaluasi kelarutan dan laju disolusi.

## 1.2 Identifikasi Masalah

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

1. Apakah dengan metode ko-kristal mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ND?
2. Berapa perbandingan Natrium Diklofenak-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 kokristal ND-AS melalui metode *solvent evaporation* terhadap laju disolusi ND.

### 2. Tujuan khusus

1. Mengetahui apakah AS mampu untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ND menggunakan teknik *solvent evaporation*.
2. Mengetahui perbandingan ND-AS yang mampu untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ND menggunakan teknik *solvent evaporation*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1. Bagi peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan mengenai pembuatan ko-kristal ND-AS menggunakan teknik *solvent evaporation*.

## **2. Bagi institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai tambahan referensi atau rujukan tentang pengembangan bentuk sediaan farmasi khususnya ko-kristal.

## **3. Bagi industri**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan untuk meningkatkan sifat fisikokimia dan laju ND menggunakan AS sebagai pembawa dalam metode *solvent evaporation* sehingga dapat digunakan oleh industri farmasi untuk menghasilkan sediaan ND yang lebih baik.

### **1.5 Hipotesis**

$H_0$  : Metode ko-kristal ND-AS yang dibuat dengan teknik *solvent evaporation* tidak mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ND.

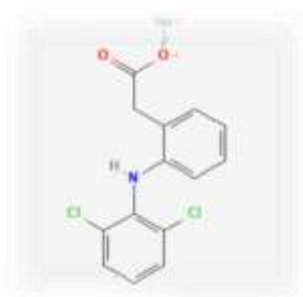
$H_1$  : Metode ko-kristal ND-AS yang dibuat dengan teknik *solvent evaporation* mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ND.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak (2-(2-(2,6-dichlorounilino)phenyl)acetate) adalah anti-inflamasi non steroid (NSAID) dengan rumus molekul  $C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2$  dan memiliki bentuk kristal hidrat (Nieto *et al.*, 2020; Panchal *et al.*, 2020), dengan struktur kimia yang dapat dilihat pada gambar 2.1.



**Gambar 2.1 Struktur kimia ND (Sumber: PubChem. 2024)**

Natrium diklofenak merupakan bubuk kristal berwarna kuning-putih sedikit krem yang bersifat sedikit higroskopis, memiliki sifat mudah larut dalam metanol, sedikit larut dalam air (Pertiwi *et al.*, 2020). Karakteristik ND dapat dilihat pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.1 karakteristik ND farmakope indonesia**

Karakteristik	Keterangan
Rumus molekul	$C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2$
Nama kimia	<i>Natrium [o-(2,6- dichloroanilino)phenyl] acetate</i>
Kelarutan	Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter
Warna	Serbuk hablur; putih hingga hampir putih higroskopik
pH	7,0-8,5
Titik lebur	284°

## 2.2 Kelarutan dan disolusi

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. faktor eksternal yang mempengaruhi meliputi kondisi 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 kosolvenakan 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 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).

### 2.3 Definisi Ko-kristal

Ko-kristal adalah material kristal yang terdiri dari minimal dua komponen berbeda, biasanya bahan aktif farmasi danco-former, digabungkan dalam perbandingan tertentu. Bahan-bahan ini merupakan bahan fasa tunggal yang dicirikan oleh struktur kristal unik, yang membedakannya dari garam, solvat, dan hidrat. Kokristal dibuat oleh interaksi antar molekul tertentu, seperti ikatan hidrogen, antara masing-masing komponen ( Kumar & Nanda 2017).

Umumnya ikatan hidrogen dapat terbentuk antara obat dan bahan pembentuk ko-kristal atau dikenal dengan istilah *co-former*. Teknik kokristalisasi dipilih karena kelebihanannya dalam meningkatkan sifat fisikokimia bahan aktif farmasi, termasuk kelarutan, laju disolusi, stabilitas, dan tabletabilitas, sekaligus mempertahankan aktivitas farmakologis. Oleh karena itu, teknik ini menunjukkan potensi besar untuk pengembangan produk obat dengan sifat fisiko kimia lebih baik. (Shaikh *et al.*, 2018).

Namun perubahan susunan molekul dalam kristal seperti modifikasi bentuk kristal dan penggabungan dengan senyawa lain dalam kisi kristal yang sama kokristal telah terbukti mampu mengubah suatu sifat fisiko kimia suatu senyawa (Karki *et al.*, 2009). Namun, kedua hal tersebut belum pernah dilaporkan terjadi secara bersamaan. Modifikasi bentuk kristal, seperti mengubah bentuk kristal atau amorfisasi merupakan salah satu upaya dalam mengubah sifat fisikokimia suatu bahan. Istilah kristal digunakan untuk menggambarkan derajat keteraturan internal yang tinggi, sedangkan pada padatan amorf ditemui derajat ketidakteraturan yang rendah sehingga padatan amorf diklasifikasikan sebagai golongan bahan isotropik. Kokristal adalah suatu kompleks kristalin dimana dua atau lebih molekul netral berada pada perbandingan yang stoikiometrik (Qiao *et al.*, 2011).

Keunggulan kokristal adalah dasar perkembangan penelitian lebih lanjut, seperti bentuk kristal yang stabil dibandingkan dengan padatan amorf, tidak perlu membuat atau menghancurkan ikatan kovalen, kemampuan teoritis dari semua jenis molekul API (lemah terionisasi/non-terionisasi) untuk membentuk kokristal, keberadaan berbagai potensi kontra-molekul (aditif makanan, pengawet, eksipien farmasi, dan API lainnya), satu-satunya bentuk padat yang desain ulang melalui rekayasa kristal dipatenkan memperluas portofolio IP dan dapat diproduksi dengan

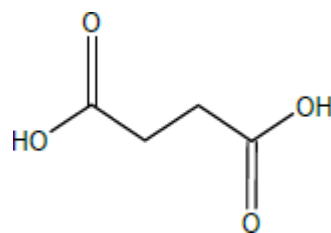
menggunakan teknologi sintesis ramah lingkungan, tanpa menggunakan pelarut atau produk (Yadav *et al.*, 2009).

#### 2.4 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 kokristal ini dilakukan melalui pendekatan synthon, istilah synthon itu sendiri memiliki arti sebuah unit struktural dalam supramolekular yang dibentuk dan dirakit oleh operasi sitetik yang mungkin diketahui yang menyertakan interaksi intermolekular. (Kumar *et al.*, 2017).

#### 2.5 Asam Suksinat

Asam suksinat mempunyai rumus molekul  $C_4H_6O_4$  dengan berat molekul 118, berbentuk serbuk kristal berwarna putih atau tidak berwarna, tidak berbau. Larut dalam air (1:13), dalam etanol (1:18,5), dalam metanol (1:16,3) dan dalam aseton (1:36). Memiliki titik lebur  $185^{\circ}C$ , titik didih  $235^{\circ}C$  dan pKa 4,21. Rumus bangun asam suksinat dapat dilihat pada Gambar 2.2.



**Gambar 2.2. Struktur Asam suksinat (Sumber: PubChem. 2025)**

Asam suksinat merupakan asam jenuh berbasa dua dan berkarbon empat, dapat diperoleh pada fermentasi ammonium tartrat dari sayuran dan hewan tertentu.

Digunakan dalam sintetik organik, dalam obat-obatan, pembuatan lak, pencelup, ester untuk pewangi dan dalam fotografi (Pudjaatmaka, 2002).

## **2.6 Teknik Pembuatan Ko-kristal**

Teknik yang digunakan dalam pembuatan ko-kristal dalam penelitian adalah teknik *Solvent Evaporation* .

### *2.6.1 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 kokristal dapat terbentuk, penambahan pelarut berfungsi sebagai katalis, hal yang diharapkan dalam proses penguapan adalah terjadinya pembentukan berbagai ikatan hidrogen. (Wicaksono, 2017). Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penguapan pelarut diantaranya yaitu laju penghilangan pelarut dan suhu selama proses penguapan, sehingga kelarutan zat aktif dan eksipien dalam pelarut yang dipilih sangat penting terkait ukuran partikel, stabilitas fisik, dan disolusi (Dewi *et al.*, 2021). Keuntungan utama dari metode ini adalah dekomposisi termal obat dan pembawa dapat dihindari pada suhu tinggi. Kekurangan: toksisitas terjadi karena sulitnya menghilangkan sisa pelarut (Nikam *et al.*, 2020).

## **2.7 Karakterisasi Ko-kristal**

### *2.7.1 Differential Scanning Calorimeter (DSC)*

Prinsip dasar yang mendasari teknik analisa DSC adalah bahwa ketika sampel mengalami transformasi fisik seperti transisi fase, perubahan panas akan diperlukan mengalir dari referensi dan sampel untuk mempertahankan keduanya pada suhu yang sama (Dewi *et al.*, 2023). Secara

singkat, metode ini terdiri dari penyediaan panas dengan laju konstan ke sampel dan bahan referensi. Perbedaan aliran pan panas yang diperlukan untuk disuplai ke sampel dan bahan referensi untuk menjaga keduanya pada suhu yang sama. Perbedaan aliran panas ini diplot terhadap suhu atau waktu untuk memperoleh termogram tipikal. Termogram menunjukkan empat transisi yang diidentifikasi dari suhu rendah ke tinggi sebagai: suhu transisi gelas ( $T_g$ ), suhu kristalisasi ( $T_c$ ), suhu leleh ( $T_m$ ), dan suhu degradasi ( $T_d$ ) (Leyva-porras *et al.*, 2019).

### 2.7.2 *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)*

FTIR merupakan analisis tanpa merusak sampel dan hanya membutuhkan persiapan sampel yang sederhana dan memiliki keuntungan yaitu preparasi sampel yang cepat dan sederhana, memungkinkan analisis langsung tanpa prosedur pemisahan (Nurfirzatulloh *et al.*, 2023).

Daerah inframerah pada spektrum gelombang elektromagnetik dimulai dari panjang gelombang  $14000\text{ cm}^{-1}$  hingga  $10\text{ cm}^{-1}$ . Berdasarkan panjang gelombang tersebut daerah inframerah dibagi menjadi tiga daerah, yaitu IR dekat ( $14000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ ) yang peka terhadap vibrasi overtone, IR sedang ( $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ) berkaitan dengan transisi energi vibrasi dari molekul yang memberikan informasi mengenai gugus-gugus fungsi dalam molekul tersebut, dan IR jauh ( $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ ) untuk menganalisis molekul yang mengandung atom-atom berat seperti senyawa anorganik tapi butuh teknik khusus (Sari *et al.*, 2018).

### 2.7.3 *X-Ray Diffractometer (XRD)*

X-Ray Diffractometer (XRD) digunakan dalam karakterisasi kokristal dan menjadi hal yang paling pokok dalam mengkonfirmasi pembuatan kokristal, Oleh karena dapat mendeteksi fase kristalin baru yang terbentuk dengan cara membedakan pola difraksi, jika pola difraksi berbeda dengan BAF maka dikonfirmasi pembuatan kokristal berhasil. XRD ini pada prinsip memendarkan Cahaya sinar-X untuk membentuk suatu difraksi. XRD mempertahankan Panjang gelombang agar tetap konstan sehingga akan memunculkan spektrum yang spesifik (Hiendrawan *et al.*, 2015).

## **2.8 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 adalah uji-T dan uji ANOVA (*Analysis of Variance*).

### **2.8.1 Uji-T**

Uji-T adalah salah metode pengujian dari uji statistik parametrik yaitu uji yang menunjukkan seberapa jauh pengaruh satu variable independent secara individual dalam menerangkan variabel dependen dan Pengujian statistik t atau t-test ini dilakukan dengan menggunakan tingkat signifikansi sebesar 0,05 (5%)(Magdalena *et al.*, 2019)

### **2.8.2 Uji ANOVA**

ANOVA (*Analysis of Variance*) merupakan suatu metode atau salah satu uji hipotesis untuk melakukan pengujian terhadap interaksi antara dua faktor dalam suatu percobaan dengan membandingkan rata-rata dari lebih dua sampel. Tujuan ANOVA adalah untuk menemukan variabel independen dalam penelitian dan mengetahui interaksi antara variabel dan pengaruhnya terhadap suatu perlakuan. Penggunaan ANOVA didasarkan pada asumsi bahwa data terdistribusi normal, varian homogen dan pengambilan sampel secara acak dan masing-masing sampel independen (Riadi *et al.*, 201

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.1.1 Waktu penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2024 – Maret 2025.

##### **3.2.2 Tempat penelitian**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda.

#### **3.2 Alat dan Bahan**

##### **3.2.1 Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *X-Ray Diffractometer* (XRD) (Smartlab Rigaku<sup>®</sup>), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) (Netzsch 214 Polyma<sup>®</sup>), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Bruker Tensor 27), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800), *dissolution tester* (Biobase), *shaker orbital* (Diabsci), *hot plate* (SK-0330-Pro), *oven* (Mettler UN55), timbangan analitik (Fujitsu<sup>®</sup>), *homogenizer* (Silven green), spuit 5mL, cawan porselen dan alat-alat gelas Laboratorium.

##### **3.2.2 Bahan**

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini, yaitu natrium diklofenak (Aarti Drug Limited, India), asam suksinat (EMPROVE<sup>®</sup> ESSENTIAL), etanol 96% PA (EMSURE<sup>®</sup> Reag), air suling, kertas saring (*Whatman filter paper*), aluminium foil.

#### **3.3. Metode Penelitian**

##### **3.3.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium, yaitu untuk menganalisa pengaruh Asam Suksinat terhadap kelarutan dan

laju disolusi dari natrium diklofenak dalam sistem kelarutan menggunakan teknik *solvent evaporation*.

### 3.3.2 Rancangan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari ND dengan menggunakan asam suksinat sebagai koformer menggunakan teknik *solvent evaporation* dengan perbandingan ND:AS 1:1, 1:3, 1:5 untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ND. Dilakukan analisis fisikokimia sampel dilakukan dengan alat *X-Ray Diffractometer (XRD)*, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* dan *Fourier Transform Infrared (FTIR)* serta dilakukan uji kelarutan menggunakan medium air suling dan uji disolusi menggunakan medium air suling .

### 3.3.3 Definisi operasional

**Tabel 3.1 Definisi operasional**

Variabel	Definisi Operasional
<i>Solvent Evaporation</i>	Melarutkan bahan aktif dan pembawanya masing-masing ke dalam pelarut yang sesuai untuk memungkinkan penggabungan bahan aktif dalam matriks polimer (Urbaniak <i>et al.</i> , 2019); Imthihani <i>et al.</i> , 2020).
Ko-kristal	Kokristal adalah bahan kristal yang terdiri dari bahan aktif farmasi (BAF) dan pembentuk kokristal (koformer) yang dihubungkan oleh ikatan nonkovalen seperti ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen terjadi antara atom H dengan atom F, O dan N. Kokristal adalah fasa kristalin yang terdiri dari molekul padat bahan aktif dan koformer yang saling terikat dalam kisi kristal karena adanya interaksi nonkovalen pada rasio stoikiometri tertentu.
Koformer	Former atau molekul pembantu dalam kokristalisasi sebaiknya dipertimbangkan yang tidak toksik, dengan demikian

meningkatkan jangkauan Ko-kristalisasi melebihi pembentukan garam. Molekul pembantu dapat berupa eksipien, tambahan makanan, pengawet, vitamin, mineral, asam amino, dan biomolekul lainnya atau bahan aktif farmasi lain (Patole dan Deshpande, 2014: 3566).

### 3.4 Pembuatan Ko-Kristal ND-AS

Sebanyak 500 mg ND dan 271 mg AS dengan perbandingan (1:1) dilarutkan kedalam etanol secara terpisah. Dua larutan kemudian dicampur dan diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 400 rpm hingga pelarut menguap pada suhu 25°C. Ko-kristal yang dihasilkan kemudian disimpan dalam desikator (Mughtar, 2015). Sampel yang diamati dapat dilihat pada Tabel 3.2

**Tabel 3.2 Karakteristik dan Evaluasi sampel**

Sampel	Analisis
Natrium diklofenak	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
Asam suksinat	XRD, DSC, FTIR
Natrium diklofenak : Asam suksinat (1:1)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
Natrium diklofenak : Asam suksinat (1:3)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
Natrium diklofenak : Asam suksinat (1:5)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi

### 3.5 Karakterisasi Fisikokimia ND-asam suksinat

#### 3.6.1 X-Ra Diffractometer (XRD)

Sampel 10 mg dimasukkan ke dalam glass holder diratakan dan ditempatkan dalam wadah kaca. Diamati pada rentang sudut 3°-40°(2θ) dengan steps 0,01° dan kecepatan pemindaian 3° menit menggunakan Cu Ka pada tegangan 45 kV dan arus intensitas 200 (Morsy *et al.*, 2019).

### **3.6.2 Differential Scanning Calorimeter (DSC)**

Sampel 5 mg dimasukkan ke dalam pan aluminium tertutup dan diukur dalam rentang suhu 30°C-350°C dengan laju pemanasan 10°C min (Nugrahani *et al.*, 2020).

### **3.5.3 Fourier Transform Infrared Spectroscopy ( FT-IR )**

Sampel 3 mg dicampurkan dengan 10mg KBr digerus hingga homogen, kemudian sampel dikempa dengan tekanan 800 kPa dalam sebuah cakram kedap udara. Spektrum sampel diukur pada gelombang 4000-400 cm<sup>-1</sup> (Mahmood *et al.*, 2023).

## **3.6 Uji Kelarutan**

Sampel sebanyak 50 mg ND , dilarutkan ke dalam 50 ml air suling. Larutan diagitasi menggunakan orbital shaker dengan kecepatan 400 rpm selama 24 jam pada temperatur 25 °C. Larutan disaring menggunakan membran filter 0,45  $\mu$ m, kemudian konsentrasi ND dalam filtrat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ND, yaitu 310 nm. Kurva kalibrasi spektrofotometer UV-Vis standar ND dibuat dengan menganalisis konsentrasi standar ND 2, 3, 4, 5, dan 6 ppm ( Douromis *et al.*, 2017).

## **3.7 Uji Disolusi**

Pengujian disolusi dilakukan menggunakan *dissolution* tesster tipe II dengan media disolusi yaitu media Air suling, sebanyak 900 mL media dalam bejana disolusi pada suhu 37 °C  $\pm$  0,5 °C. 50 mg sampel dimasukkan ke dalam bejana disolusi lalu diputar dengan kecepatan 50 rpm selama 2 jam. Sebanyak 5 ml sampel diambil pada selang waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120 menit Sampel diambil dan diganti dengan 5 ml volume medium yang sama. Sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 285 nm (Azahary *et al.*, 2020).

### 3.8 Analisis Data SPSS

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

### 3.9 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

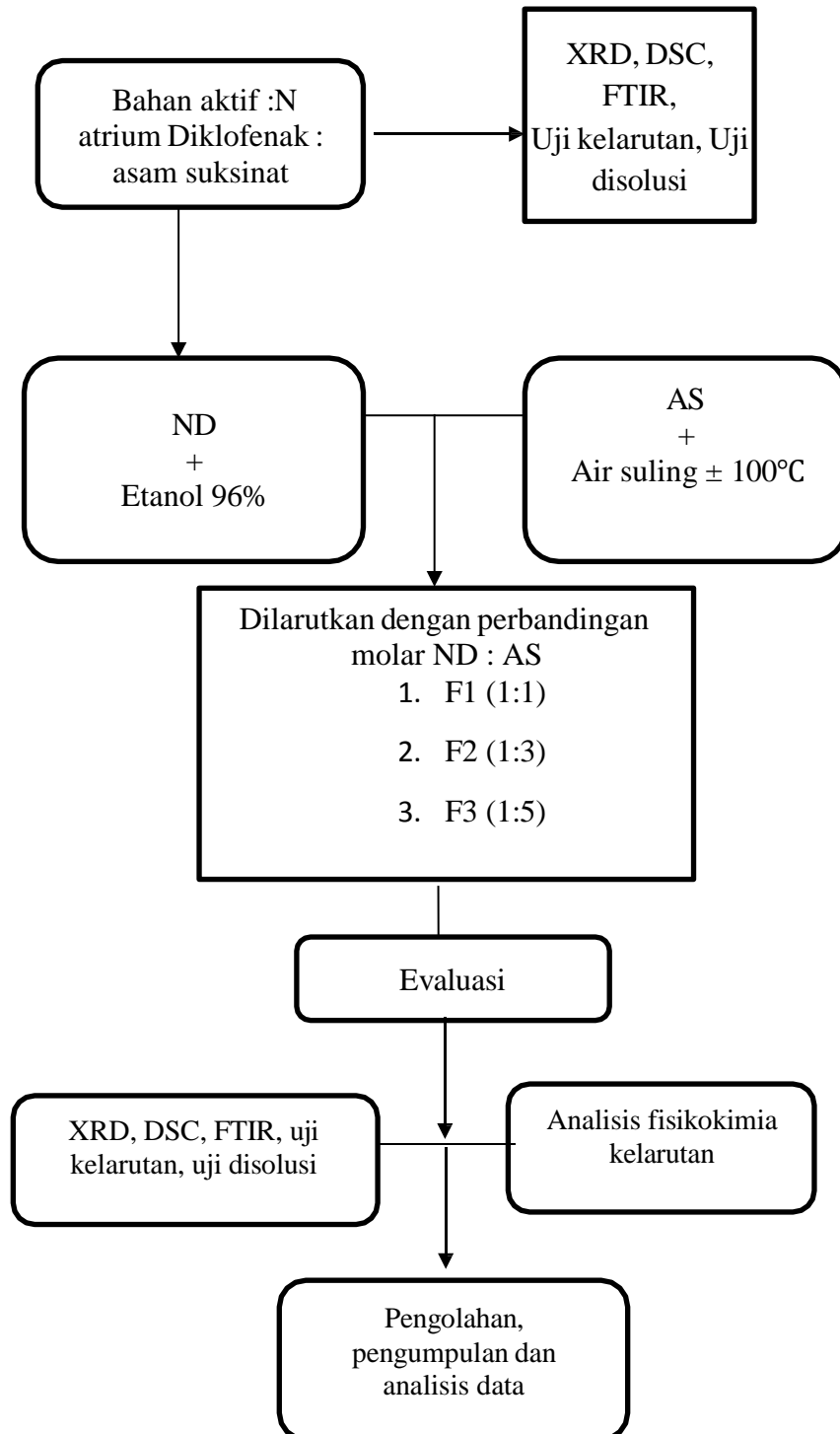
### 3.10 Uji ANOVA

Untuk Analisa lebih lanjut terhadap data yang dihasilkan dapat menggunakan uji ANOVA dengan rumus pada Tabel 3.3 :

**Tabel 3.3 Rumus Uji ANOVA**

Source OF Variation	Sum Of Square	Degree Of Freedom	Mean Square	Fo
<b>Between treatment</b>	$n \sum_{i=1}^a (\bar{y}_i - \bar{y}_{..})^2$	a-1	$MS_{Treatment}$ <i>s</i>	$MS_{Treatments}$ $MS_E$
<b>Error (within treatments)</b>	SST - SSTreatments	N-a	$MS_E$	
<b>Total</b>	$\sum_{i=0}^a \sum_{j=0}^n (\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{..})^2$	N-1		

### 3.11 Alur penelitian



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Formulasi ko-kristal Natrium Diklofenak-asam suksinat (ND:AS)

Modifikasi fisik natrium diklofenak menggunakan metode ko-kristal dengan teknik *solvent evaporation*, menggunakan asam suksinat sebagai koformer dengan 3 perbandingan, seperti yang tertera pada Tabel 4.1. Salah satu metode sederhana yang dikembangkan di industri farmasi guna meningkatkan kelarutan dan laju disolusi BAF adalah metode pembentukan kokristal (Setyawan *et al.*, 2017). Mekanisme ko-kristal dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi yaitu dengan menurunkan energi kisi kristal dan meningkatkan afinitas kisi kristal terhadap pelarut (Blagden *et al.*, 2007).




Teknik *solvent evaporation* dikembangkan terutama untuk komponen yang tidak stabil terhadap panas karena obat dan pembawa dicampur dengan pelarut. Teknik *solvent evaporation* melarutkan obat dan koformer dalam satu pelarut dan kemudian menghilangkan pelarut untuk menciptakan padatan. Keuntungan mendasar dari pendekatan ini adalah menghindari degradasi termal obat dan koformer, yang umum terjadi ketika pelarut organik diuapkan pada suhu rendah (Malkawi *et al.*, 2022). Pembuatan ko-kristal dengan menggunakan teknik *solvent evaporation* dengan cara melarutkan bahan aktif obat dengan koformer kemudian diuapkan hingga membentuk padatan. Pelarut yang digunakan etanol PA 96% untuk melarutkan natrium diklofenak, pelarutan natrium diklofenak menggunakan homogeniser dengan kecepatan 400 rpm pada suhu ruangan ( 20-25°C).

Natrium diklofenak-asam suksinat yang larutkan dimasukkan kedalam oven untuk dilakukan penguapan pelarut hingga membentuk padatan kristal. Setelah itu dilakukan analisis menggunakan instrumen, instrumen yang digunakan untuk mengkarakterisasi yaitu meliputi *x-ray diffraction* (XRD) untuk mengetahui keterikatan obat dan pembawa, *differential scanning calorimeter* (DSC) dan *fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) untuk mengetahui interaksi obat dengan koformer (Makawi *et al.*, 2022). Tabel perbandingan ko-kristal ND : AS dan tabel organoleptik ko-kristal ND : AS pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2.

**Tabel 4.1 Formulasi ko-kristal ND : AS**

<b>Formula</b>	<b>Zat aktif obat</b>	<b>Koformer</b>	<b>Perbandingan (zat aktif obat: koformer )</b>
F1	Natirum Diklofenak	Asam suksinat	1:1
F2	Natrium Diklofenak	Asam suksinat	1:3
F3	Natrium Diklofenak	Asam suksinat	1:5

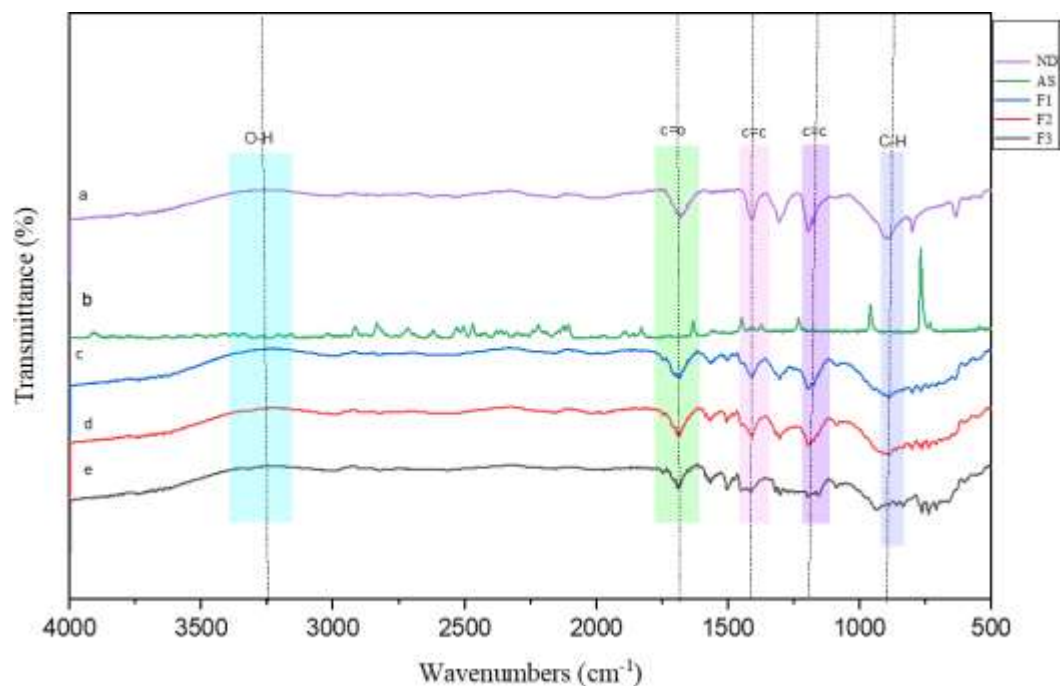
**Tabel 4.2 Organoleptik ko-kristal pada ND : AS**

<b>Perban- -dingan</b>	<b>Warna</b>	<b>Aroma</b>	<b>Tekstur</b>	<b>Bentuk</b>	<b>Gambar</b>
F1 (1:1)	Kekuningan	Tidak beraroma	Sangat halus	Kristal	
F2 (1:3)	kekuningan	Tidak beraroma	Sangat halus	Kristal	
F3 (1:5)	Kekuningan	Tidak beraroma	Sangat halus	Kristal	

## 4.2 Karakterisasi Fisikokimia Natrium Diklofenok- asam suksinat

### 4.2.1 *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)*

FTIR digunakan untuk melihat interaksi gugus fungsi yang terjadi antara natrium diklofenak dan asam suksinat dalam proses pembentukan ko-kristal. Sampel dianalisis pada *wavenumbers* 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  yang berkaitan dengan transisi energi vibrasi dari molekul, sehingga memberikan informasi mengenai gugus-gugus fungsi dalam molekul. Hasil uji FTIR ND : AS dapat dilihat pada Gambar 4.1



**Gambar 4.1** Spektrum FTIR ND, AS, F1, F2, F3.

#### **Keterangan :**

ND = Natrium diklofenak

AS = Asam suksinat

F1 = Perbandingan ND:AS (1:1)

F2 = Perbandingan ND:AS ( 1:3)

F3 = Perbandingan ND:AS ( 1:5)

**Tabel 4.3 data gugus fungsi instrumen FTIR**

Bilangan Gelombang					Gugus Fungsi
ND	AS	F1	F2	F3	Vibrasi
3261	-	3253	3253	3253	O-H
1685	1681	1689	1685	1685	C=O
1412	1407	1412	1412	1407	C=C
1175	-	1178	1183	1190	C=C
881	-	885	890	890	C-H

Berdasarkan spektrum FTIR yang diperoleh (Gambar 4.1) hasil analisis spektrum FTIR dilakukan untuk mengevaluasi adanya interaksi antara natrium diklofenak (ND) dan asam suksinat (AS) dalam sistem formulasi F1, F2, dan F3. Spektrum natrium diklofenak (spektrogram a) menunjukkan serapan kuat pada  $3266\text{ cm}^{-1}$  yang berkaitan dengan regangan O-H dari gugus asam karboksilat, Peregangan O-H asam suksinat memiliki gugus karboksil (-COOH) yang sangat aktif dalam pembentukan ikatan hidrogen. Dalam bentuk murni, gugus ini akan menunjukkan pita regangan O-H pada rentang  $3000\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$  (karakteristik asam karboksilat berdimer) (wenas, 2013). Setelah pembentukan ko-kristal dengan natrium diklofenak, ikatan hidrogen antarmolekul yang baru terbentuk dapat menyebabkan pergeseran atau pelebaran pita regangan O-H, menandakan interaksi spesifik. Serta terjadi regangan pada  $1681\text{ cm}^{-1}$  yang mengindikasikan regangan karbonil (C=O) dari gugus karboksilat, pada asam suksinat (spektrogram b) menunjukkan pita serapan karakteristik pada  $1681\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1412\text{ cm}^{-1}$  dan  $1307\text{ cm}^{-1}$  regangan pada (C=C aromatik), serta  $890\text{ cm}^{-1}$  (C-H), yang konsisten dengan struktur aromatik dan garam karboksilat (Silviyah *et al.*, 2016). Gugus karbonil dari asam suksinat terlibat dalam ikatan hidrogen dengan natrium diklofenak, pita ini mungkin bergeser ke bilangan gelombang yang lebih rendah, karena pelemahan ikatan C=O. Pada spektrum F3 menunjukkan keberadaan puncak-puncak khas ND dan AS tanpa adanya

pergeseran signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa dalam F3 hanya terjadi pencampuran fisik tanpa adanya interaksi kimiawi yang kuat (Pavia *et al.*, 2015).

Pada F3 menunjukkan adanya pergeseran kecil dan perubahan intensitas pada pita-pita C=O (dari  $1681\text{ cm}^{-1}$  menjadi  $1637\text{ cm}^{-1}$ ), serta pada pita C–O sekitar  $1175\text{ cm}^{-1}$  -  $1219\text{ cm}^{-1}$ .

Perubahan ini mengindikasikan kemungkinan terjadinya interaksi intermolekuler, seperti pembentukan ikatan hidrogen antara gugus karboksilat dari asam suksinat dan natrium diklofenak (Shah *et al.*, 2011). Pada F1 menunjukkan spektrum yang masih serupa dengan F3, tetapi lebih didominasi oleh pita-pita dari ND. Ini menunjukkan bahwa meskipun ada kemungkinan interaksi, tingkat keterikatan antar molekul tidak sekuat pada F3. Berdasarkan pengamatan pada Gambar 4.1, spektrum FTIR secara jelas menunjukkan adanya interaksi molekuler antara natrium diklofenak dan asam suksinat, yang ditunjukkan oleh pergeseran dan perubahan intensitas pita-pita serapan karakteristik pada gugus karboksilat (C=O, O-H) dari asam suksinat. Perubahan ini adalah bukti kuat pembentukan kokristal, bukan sekadar campuran fisik. Peningkatan kelarutan natrium diklofenak ini dapat dikaitkan dengan pembentukan kokristal, karena struktur kristal baru dengan interaksi ikatan hidrogen yang telah diatur ulang dapat mengubah sifat fisikokimia, termasuk energi kisi dan interaksi dengan pelarut.

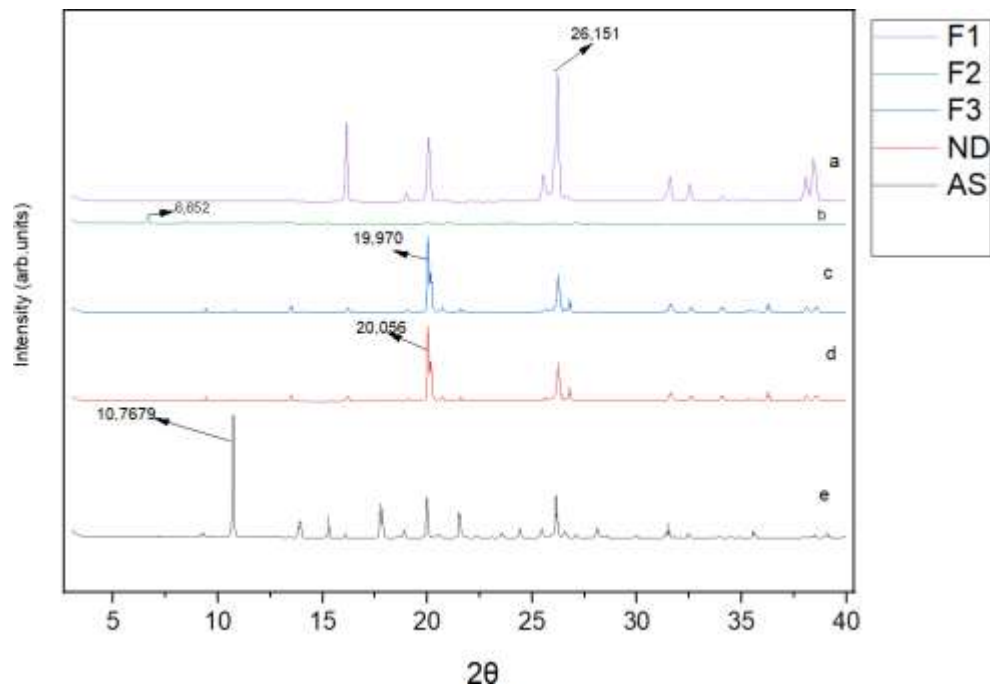
#### **4.2.2 X-Ray Diffraction (XRD)**

XRD adalah instrumen utama untuk membuktikan terbentuknya fase kristal baru. XRD (*X-Ray Diffraction*) adalah metode karakterisasi material yang digunakan untuk mengetahui bentuk amorf dan kristal dari serbuk Natrium Diklofenak (ND-AS) menggunakan radiasi sinar-X, elektron, dan neutron dengan sudut difraksi  $2\theta$ . Data berupa difraktogram berisi puncak dengan intensitas (sumbu-y) dan sudut difraksi  $2\theta$  (sumbu-x) diperoleh dengan mendeteksi hamburan difraksi cahaya yang melalui celah kisi-kisi atau kristal sampel yang memberikan intensitas difraksi

yang tinggi dan tajam (Fatimah *et al.*, 2022). XRD memberikan informasi tentang susunan atom dalam kristal asam suksinat, ini memungkinkan untuk membedakan antara berbagai bentuk kristal yang dapat memiliki sifat fisik yang sangat berbeda. Selain itu, XRD juga dapat digunakan untuk menentukan ukuran kristal dan tingkat kekristalan, yang dapat mempengaruhi sifat, seperti kelarutan dan kompresibilitas. (Hiendrawan, 2015).

Berdasarkan difaktogram yang diperoleh dapat diidentifikasi ko-kristal dari natrium diklofenak-asam sukisnat menggunakan parameter FWHM (*Full Width at Half Maximum*) di mana nilai FWHM dipengaruhi oleh intensitas masing-masing bidang kristal, semakin tinggi intensitas maka nilai FWHM semakin kecil (Bonardo dan Siburian, 2021). Intensitas puncak XRD berhubungan dengan jumlah atom dalam kristal yang mampu menyebar pada sinar-X. Oleh karena itu, intensitas puncak yang lebih tinggi menunjukkan jumlah atom yang lebih tinggi dalam kristal yang dapat menunjukkan tingkat kristalinitas yang lebih tinggi. Sedangkan dengan intensitas puncak yang lebih rendah dapat menunjukkan tingkat kristalinitas yang lebih rendah dalam bentuk *noise* (Jassim, 2023).

Sinar-X di jatuhkan pada sampel kristal, maka kristal akan membiaskan sinar-X yang memiliki panjang gelombang sama dengan jarak antar kisi dalam kristal tersebut. Sinar yang dibiaskan akan ditangkap oleh detector kemudian diterjemahkan sebagai sebuah puncak difraksi. Semakin banyak kristal yang terdapat dalam sampel, maka semakin kuat intensitas pembiasan yang dihasilkannya, setiap puncak yang muncul pada pola XRD mewakili satu kristal yang memiliki orientasi tertentu dalam sumbu tiga dimensi. Kisi-kisi dibentuk oleh atom-atom penyusun kristal, jika tidak ada atom-atom yang menyusun suatu kisi kristal, maka sinar X yang datang tidak dapat didifraksikan atau dengan kata lain tidak ada kisi tersebut.



**Gambar 4.2: Difaktogram XRD ND, AS, F1, F2, F3.**

**Keterangan :**

ND = Natrium diklofenak

AS = Asam suksinat

F1 = Perbandingan ND:AS (1:1)

F2 = Perbandingan ND:AS ( 1:3)

F3 = Perbandingan ND:AS ( 1:5)

Jika ko-kristal yang terbentuk memiliki sifat hidrofilik yang lebih besar dibandingkan natrium diklofenak murni, atau jika struktur kristalnya difraktogram menunjukkan sifat kristalin, kelarutan dapat meningkat. difraktogram XRD tidak secara langsung mengukur kelarutan, keberhasilan pembentukan ko-kristal adalah langkah penting dalam strategi peningkatan kelarutan, berdasarkan bukti difraksi, bahwa ko-kristal natrium diklofenak dengan asam suksinat berpotensi menunjukkan profil kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan natrium diklofenak murni, yang merupakan keuntungan signifikan dalam pengembangan formulasi obat. Hasil gambar 4.2 difaktogram asam suksinat (kurva e) menunjukkan puncak-puncak karakteristik pada sudut  $2\theta$  sekitar

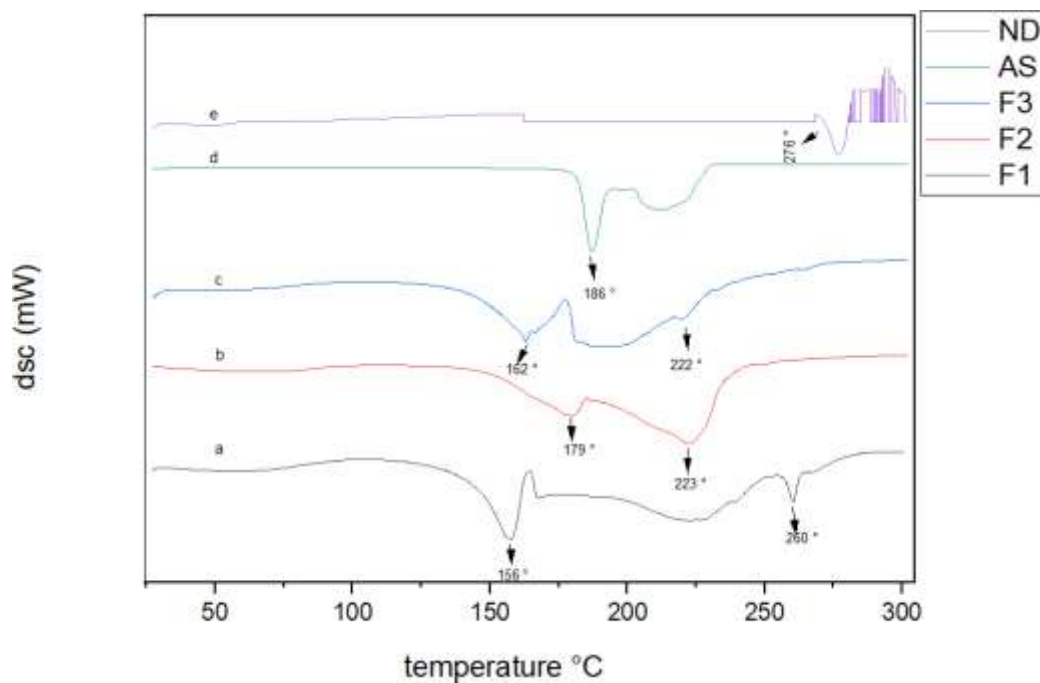
(10,7679°), pada natrium diklofenak (kurva d) menunjukkan puncak-puncak khas pada  $2\theta$  sekitar (20,056°). Pada formulasi ko-kristal F1 (kurva a), F2 (kurva b), dan F3 (kurva c), terlihat jelas adanya pergeseran puncak, hilangnya beberapa puncak karakteristik dari bahan awal baik natrium diklofenak maupun asam suksinat, dan munculnya puncak-puncak baru yang tidak ada pada difraktogram komponen murni.

pada F1 (ND : AS) terlihat pada sudut  $2\theta$  (26,151°) dengan intensitas 219521,8 mengindikasikan fasa kokristal yang berbeda atau kehadiran asam suksinat dengan interaksi yang kuat, ND pada sudut  $2\theta$  (20,050°) dengan intensitas 100780.5, pada F2 sudut  $2\theta$  (6,652°) dengan intensitas 154697.6, pada F3  $2\theta$  (19970°) dengan intensitas 154687,6 menunjukkan adanya pergeseran dibandingkan puncak natrium diklofenak murni. Seperti halnya penelitian sebelumnya yang dilakukan Dieki Rian Mustapa, 2012 mengemukakan bahwa proses pembentukan kokristal menyebabkan perubahan pola XRD yang akan memperlihatkan beberapa puncak baru dan perubahan peak yang mengindikasikan perubahan bentuk kristal atau terbentuknya formasi kokristal (Mustapa, 2012).

Kehadiran puncak-puncak yang unik pada difraktogram campuran menunjukkan adanya interaksi molekuler yang spesifik antara natrium diklofenak dan asam suksinat, menghasilkan struktur kristal baru, yaitu ko-kristal. Perubahan pola difraksi ini merupakan indikator kuat keberhasilan pembentukan kokristal, bukan hanya campuran fisik sederhana. dari nilai hasil menunjukkan semua formula ko-kristal ND : AS mampu mempertahankan bentuk kristal. Disimpulkan juga Pola difraksi sinar-X mengonfirmasi pembentukan fasa ko-kristal antara natrium diklofenak dan asam suksinat pada berbagai rasio stoikiometri. Perubahan yang signifikan dalam pola difraksi mengindikasikan adanya interaksi spesifik dan pembentukan struktur kristal baru. Pembentukan ko-kristal ini diperkirakan akan menghasilkan peningkatan kelarutan natrium diklofenak, yang pada akhirnya dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.

### 4.2.3 Differential scanning calorimeters (DSC)

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode mengukur aliran panas yang masuk dan keluar material untuk mengukur panas yang berhubungan dengan titik kristalisasi ( $T_c$ ), titik leleh ( $T_m$ ) dan titik degradasi ( $T_d$ ) (Ramadhana *et al.*, 2021). DSC berguna untuk mengetahui adanya titik leleh baru sebagai indikasi fase kristalin baru yang stabil termal. Termogram hasil DSC diamati pada rentang suhu 20-300 °C dengan kecepatan pemanasan 10°C /menit. Hasil termogram DSC menggambarkan kurva kristalinitas ( $T_c$ ). Hal ini disebabkan sampel mengalami perubahan suhu panas tetapi tidak ada perubahan fase yang terjadi. Naiknya suhu, ko-kristal akan tidak stabil sehingga molekulnya akan membentuk kristal ( $T_c$ ). Transisi dari amorf ke kristal disebut proses eksotermik, dan hasil pada termogram berupa puncak pada sinyal DSC.



**Gambar 4.3 : Termogram DSC ND, AS, F1, F2, F3.**

**Keterangan :**

ND = Natrium diklofenak

AS = Asam suksinat

F1 = Perbandingan ND:AS (1:1)

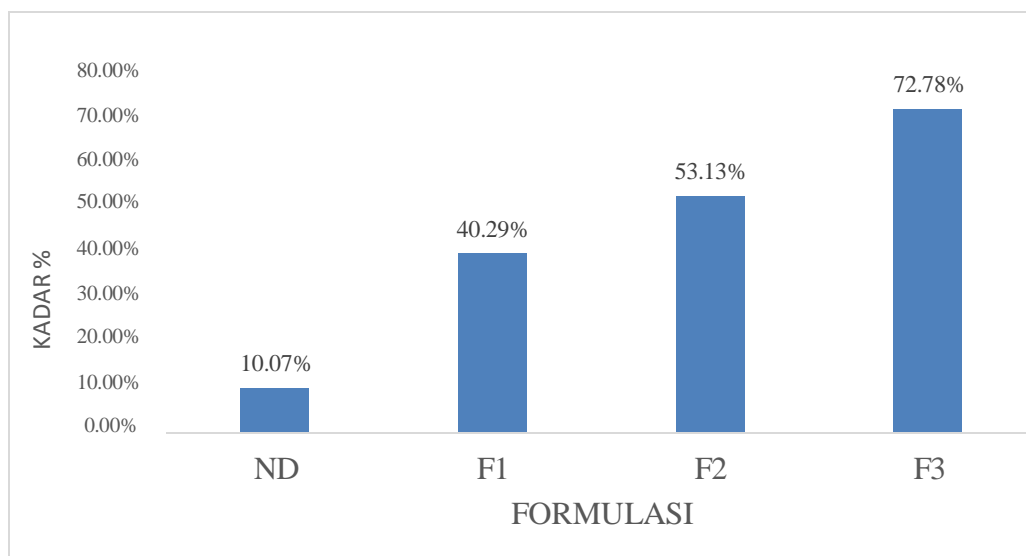
F2 = Perbandingan ND:AS ( 1:3)

F3 = Perbandingan ND:AS ( 1:5)

Berdasarkan hasil analisis termogram pada (Gambar 4.4.) natrium diklofenak menampilkan puncak endotermik tajam pada suhu 276 °C yang merepresentasikan titik lelehnya, sedangkan asam suksinat menunjukkan puncak leleh yang jelas pada suhu asam suksinat 186 °C artinya memiliki bentuk kristal. Pada pembentukan ko-kristal (ND : AS) perbandingan F1, F2, F3 puncak-puncak leleh karakteristik ND dan AS tidak lagi terlihat atau mengalami pergeseran drastis. Sebaliknya, muncul puncak-puncak endotermik baru pada suhu yang berbeda dari komponen murni. Pada F1 menunjukkan adanya dua titik kristalinitas ( $T_c$ ) suhu 156 °C dan 260 °C artinya memiliki bentuk kristal F2 juga memiliki dua puncak pada suhu 179 °C dan 223°C, pada F3 juga memiliki dua puncak 162 °C dan 222 °C titik kristalinitas ( $T_c$ ) meningkat seiring dengan meningkatnya suhu. Kehadiran puncak-puncak leleh baru ini secara definitif menunjukkan pembentukan fasa kristal baru yaitu ko-kristal yang memiliki struktur kisi dan energi leleh yang berbeda dari komponen aslinya. Termogram ND menunjukkan puncak endotermik tajam pada suhu sekitar 276°C. Puncak ini merepresentasikan titik leleh kristal natrium diklofenak, mengindikasikan sifat kristalin murni ND. Termogram AS menampilkan puncak endotermik tajam pada suhu sekitar 186°C. Puncak ini sesuai dengan titik leleh asam suksinat, menunjukkan pula sifat kristalin murni AS. Puncak leleh yang baru pada termogram DSC menunjukkan bahwa ko-kristal memiliki energi kisi yang berbeda dari komponen murni. Jika energi kisi ko-kristal lebih rendah, ini dapat berkorelasi dengan peningkatan kelarutan karena lebih sedikit energi yang dibutuhkan untuk melarutkan struktur kristal tersebut. Pada 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 ND dan AS (Mukhlis, 2014)

### 4.3 Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui kelarutan natrium diklofenak-asam suksinat dalam air suling. Uji kelarutan dilakukan menggunakan alat *orbital shaker* dengan cara kerja gerakan melingkar dan searah serta suhu yang konstan, uji kelarutan dilakukan selama 24 jam dengan suhu 25°C kecepatan 400 rpm sesuai dengan standar penelitian yang dilakukan. Hasil uji kelarutan ND : AS dapat dilihat pada Gambar 4.4



**Gambar 4.4 : Grafik Hasil Uji Kelarutan ND murni, F1, F2, F3.**

#### **Keterangan :**

ND = Natrium diklofenak

F1 = Perbandingan ND:AS (1:1)

F2 = Perbandingan ND:AS ( 1:3)

F3 = Perbandingan ND:AS ( 1:5)

Panjang gelombang serapan maksimum menggunakan ND dalam medium air diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis diperoleh serapan maksimum pada panjang gelombang 306 nm. Hasil uji kelarutan didapatkan adanya perbedaan kadar natrium diklofenak yang terlarut, dan hubungan linear antara konsentrasi

natrium diklofenak dalam pelarut air suling dengan serapan ditunjukkan oleh persamaan regresi  $y = 0.201x - 0.0618$  dengan  $R^2 = 0.9725$  Hasil uji kelarutan natrium diklofenak-asam suksinat menunjukkan hasil peningkatan kelarutan, pada formulasi F1 (1:1) 40,29% (2x lebih tinggi), formulasi F2 (1:3) 53,13% (3x lebih tinggi), dan formulasi F3 (1:5) 72,78% (5x lebih tinggi). Hasil uji kelarutan dapat dilihat pada Gambar 4.5, ND memiliki kelarutan yang rendah sebesar 10,07% akan mempengaruhi absorpsi di dalam tubuh karena dapat menyebabkan laju disolusi bahan obat menurun.

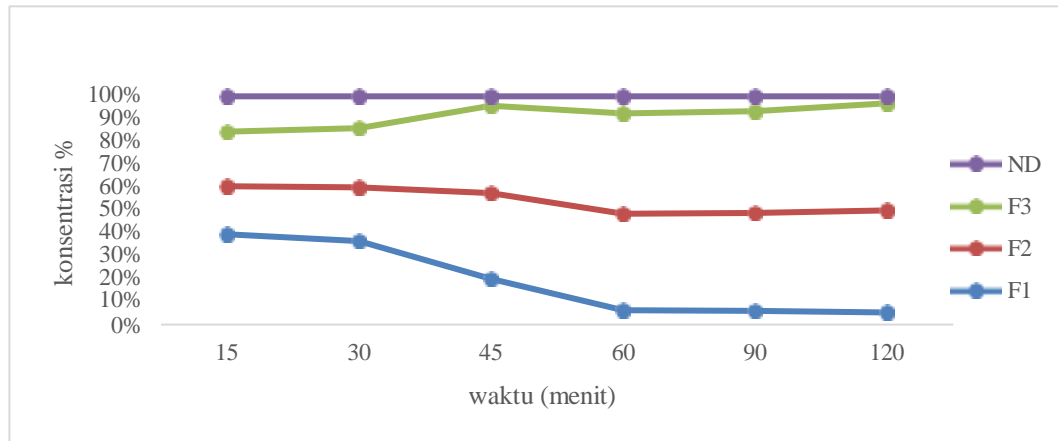
Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mukhlis (2014) aspirin:asam suksinat diperoleh hasil kelarutan 1:2 (69,20%) meningkat (3x lebih tinggi) dibandingkan aspirin murni Mukhlis (2014). Sedangkan pada penelitian ini hasil pengujian kelarutan yang didapatkan adanya peningkatan terjadi pada F1 (1:1) diperoleh presentasi kelarutan sebesar 40,29% (2x lebih tinggi), pada F2 (1:3) presentasi kelarutan sebesar 53,13% meningkat secara signifikan (3x lebih tinggi), pada F3 (1:5) dengan presentasi kelarutan sebesar 72,78% meningkat secara signifikan (7x lebih tinggi) bila dibandingkan dengan ND murni, terjadinya peningkatan kelarutan disebabkan terbentuknya ikatan hidrogen antara ND 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.

Perbandingan natrium diklofenak-asam suksinat 1:5 (F3) memberikan efek peningkatan kelarutan yang paling besar dalam pengujian ini. Terjadinya peningkatan kelarutan tersebut karena adanya interaksi antara natrium diklofenak dengan asam suksinat sebagai koformer yang dapat meningkatkan kelarutan natrium diklofenak dalam air. Interaksi tersebut berupa ikatan hidrogen yang mampu memperbaiki profil suatu zat aktif obat seperti kelarutannya dalam bentuk kokristal (Qiao *et al.*, 2011).

#### **4.4 Uji Disolusi**

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui laju disolusi dari natrium diklofenak dan ko-kristal (ND-AS) pada kondisi fisiologis di dalam tubuh. Media air suling mensimulasikan kondisi lambung. Menggunakan alat *disolution tester*

tipe II metode dayung dengan volume media disolusi 900 mL, Pengujian ini dilakukan menggunakan metode tipe spindle, dikarenakan sampel yang digunakan berbentuk padatan. Sampel dimasukkan ke dalam chamber kemudian dipasang paddle. Hasil disolusi medium air dapat dilihat pada Gambar 4.5.



**Gambar 4.5 : Grafik Hasil Uji Disolui ND murni , F1, F2, F3.**

**Keterangan :**

ND = Natrium diklofenak

F1 = Perbandingan ND:AS (1:1)

F2 = Perbandingan ND:AS ( 1:3)

F3 = Perbandingan ND:AS ( 1:5)

Pada hasil uji disolusi antara ND : AS menunjukkan bioavailabilitas yang baik, dimana pada kurva hasil ko-kristal menunjukkan ketersediaan obat dalam tubuh yang lebih lama dari natrium diklofenak murni. Hasil uji disolusi ko-kristal natrium diklofenak asam suksinat dapat dilihat pada Gambar 4.5. ketiga formula memiliki laju disolusi yang berbeda-beda grafik ND menunjukkan konsentrasi zat aktif mendekati 100% pada seluruh interval waktu. Ini menunjukkan bahwa natrium diklofenak murni memiliki pelepasan yang cepat tetapi kurang stabil karena kelarutannya rendah. pada F3 (1:5) memperlihatkan konsentrasi zat aktif meningkat secara bertahap hingga stabil pada nilai 90% pada 60 menit peningkatan laju disolusi yang signifikan dibandingkan ND murni, F2 (1:3) menunjukkan pelepasan zat aktif yang lebih rendah, dengan konsentrasi maksimum sekitar 60%, dan pada

F1 (1:1) menunjukkan penurunan konsentrasi secara signifikan setelah mencapai puncak awal 40%. Hal ini menandakan semakin besar jumlah perbandingan pada konsentrasi dari AS yang ditambahkan terhadap ND maka akan meningkatkan laju disolusi.

Berdasarkan data grafik, dapat disimpulkan bahwa ko-kristal ND-AS dengan rasio 1:5 (F3) memberikan peningkatan disolusi yang optimal. Hal ini terjadi karena adanya interaksi intermolekuler yang lebih kuat, pembentukan ikatan hidrogen antara ND dan AS meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Hal ini dikonfirmasi oleh hasil FTIR dan XRD yang menunjukkan perubahan pada struktur kristal. Peningkatan laju disolusi bertujuan agar meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air karena memiliki lebih banyak waktu untuk absorpsi (Azahary, 2020). Adanya ikatan hidrogen ini akan mempermudah terjadinya kontak antara ko-kristal dengan pelarut, sehingga kelarutannya dalam pelarut meningkat. Selain itu, efek solubilisasi dari asam suksinat yang mudah larut air juga berkontribusi dalam peningkatan laju pelarutan natrium diklofenak (Zaini, Halim, Soewandhi, dan Setyawan, 2011). Ketika jumlah koformer asam suksinat dalam ko-kristal natrium diklofenak meningkat, kelarutan sistem menjadi lebih baik karena peningkatan jumlah asam suksinat memungkinkan pembentukan lebih banyak ikatan hidrogen antara natrium diklofenak dan asam suksinat, yang melemahkan interaksi intermolekul natrium diklofenak dan memudahkan pelepasan molekulnya ke dalam larutan (Alhalaweh *et al.*, 2011). Perubahan struktur kristal dengan meningkatnya jumlah asam suksinat juga dapat menurunkan energi kisi, membuat molekul lebih mudah larut (Childs *et al.*, 2004).

Hasil analisis menggunakan statistik Uji ANOVA mengetahui perbandingan antara ko-kristal (ND:AS) dengan ND murni menunjukkan hasil signifikansi 0,000 ( $<0,05$ ) hasil ini menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada semua formula ko-kristal (ND:AS) terhadap ND, sedangkan *T-test* berpasangan dilakukan agar dapat mengetahui antara Perbandingan setiap formula ko-kristal (ND:AS) terhadap ND murni dengan nilai signifikansi ND:AS F1 0,002 ( $<0,05$ ), ND:AS F2 = 0,001 ( $<0,05$ ), dan ND:AS F3 = 0,001 ( $<0,05$ ). Hasil dari uji ini menandakan adanya perbedaan dari formulasi ko-kristal (ND:AS) terhadap ND murni dalam menghasilkan konsentrasi dalam memperbaiki laju disolusi.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pembentukan ko-kristal natrium diklofenak dengan asam suksinat menggunakan metode *solvent evaporation* terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi natrium diklofenak, dengan potensi signifikan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat.
2. Formula F3 (1:5) menunjukkan hasil terbaik dalam penelitian ini, dengan peningkatan kelarutan hingga 72,78% (5 kali lebih tinggi dibandingkan natrium diklofenak murni) dan laju disolusi mencapai 90% dalam waktu 60 menit (4 kali lebih tinggi dibandingkan natrium diklofenak murni).

#### 5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada penelitian selanjutnya yaitu :

1. Pada modifikasi fisik selanjutnya menggunakan natrium diklofenak dengan asam suksinat disarankan lakukan uji bioavailabilitas *in vivo* untuk memastikan peningkatan kelarutan dan disolusi memberikan efek positif pada kinerja farmakokinetik natrium diklofenak di dalam tubuh.
2. Formula F3 dapat diadaptasi untuk produksi skala besar guna meningkatkan kualitas produk farmasi berbasis natrium diklofenak, selama proses produksi skala besar menggunakan metode karakterisasi fisikokimia yang sesuai.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adianingsih, O.R., Widaryanto, E., Saitama, A. & Zaini, A.H., 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), p. 012074. Available at: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/913/1/012074>.
- Agustiani, R.D. et al., 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.
- Alatas, F., Soewandhi, S.N. & Sasongko, L., 2014. Kelarutan dan stabilitas kimia kompleks didanosin dengan nikotinamid atau L-arginin. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15(2), pp. 94–102.
- Agbo, P. et al. (2020). Hydrogen Bonding in Pharmaceutical Co-crystals: Mechanisms and Applications. *Pharmaceutical Research*, 37(5), 123–136.
- Apsari, K. & Chaerunisa, A.Y., 2020. Upaya peningkatan kelarutan obat. *Farmaka*, 18(2), pp. 56–68.
- Ariasti, S. & Muhsin, A., 2024. Pengaruh modifikasi kristal terhadap sifat fisikokimia obat. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5(2), pp. 123–132.
- Azhary, M. et al., 2020. Analisis disolusi tablet menggunakan media air. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(1), pp. 45–52.
- Alhalaweh, A., et al. (2011). The Role of Hydrogen Bonding in Pharmaceutical Cocrystals. *CrystEngComm*, 13(2), 512–520.
- Bavishi, D.D. & Borkhataria, C.H., 2016. Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62(3), pp. 1–8.
- Blagden, N. et al., 2007. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and bioavailability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), pp. 617–630.
- Bakthiar, A. et al., 2015. Pembentukan kokristal katekin dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 2(2), pp. 28–31.
- Chandra, S., 2012. Evaluation of in vitro anti-inflammatory activity of coffee against the denaturation of protein. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, pp. S178–S180.
- Chaudhari, S., Nikam, S.A., Khatri, N. & Wakde, S., 2018. Co-Crystals: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(Special Issue), pp. 350–358. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i6-s.2194>.
- Departemen Kesehatan RI, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Douroumis, D., Ross, S.A. & Nokhodchi, A., 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, pp. 178–195.
- Dewi, L. et al., 2021. Pengaruh metode solvent evaporation terhadap karakteristik farmasi bahan aktif. *Jurnal Teknologi Farmasi*, 10(2), pp. 223–230.
- Douromis, D., Ross, S.A. & Nokhodchi, A., 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, pp. 178–195.
- Erlianti, R., Darusman, F. & Herawati, D., 2015. Praperlakuan bahan baku glimepirid melalui metode kokristalisasi untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, 3(2), pp. 671–680.
- Ekowati, J., Widowati, R. & Isadiartuti, D., 2017. Preparation of an inclusion complex system of ethyl p-methoxycinnamate - hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Characterization and solubility evaluation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(1), pp. 1486–1494.
- Fatimah, N. et al., 2022. Penggunaan X-Ray Diffraction (XRD) dalam analisis fase kristal bahan farmasi. *Jurnal Kimia dan Farmasi*, 15(1), pp. 34–42.
- Ferdiansyah, R., Rachmaniar, R., Yuniar, I. & Ardiansyah, S.A., 2021. The effect of cocrystal formation using carboxylic acid cofomer with solvent evaporation and solvent drop grinding methods. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12(1), pp. 28–38.
- Fessenden, R.J. & Fessenden, M.J., 1994. *Kimia Organik*. Edisi Ketiga. Jakarta: Erlangga.
- Fukte, S.R., Wagh, M.P. & Rawat, S., 2014. Coformer 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 et al., 2017. Preparation and characterization of molecular complexes of fenofibrate cocrystal. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(4).
- Gopi, S.P. et al., 2016. New cocrystals of hydrochlorothiazide: Optimizing solubility and membrane diffusivity. *Crystal Growth and Design*.
- Gracesella, C. & Sopyan, I., 2014. Ko-Kristal di bidang farmasi: Review jurnal. *Crystal Growth and Design*, 14(5), pp. 2542–2556.
- Hairunnisah, H., Sopyan, I. & Gozali, D., 2020. Cocrystal: Nicotinamide as the cofomer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2), pp. 113–122.
- Halen, P.K., Murumkar, P.R., Giridhar, R. & Yadav, M.R., 2009. Prodrug designing of NSAIDs. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9, pp. 124–139.

- Hiendrawan, S., 2015. X-Ray Diffractometer: Prinsip dan aplikasi untuk analisis bahan farmasi. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 10(2), pp. 115–120.
- Kusuma, I.M., Elya, B. & Jufri, M., 2017. Stabilitas kimia senyawa etil p-metoksi sinamat dari rimpang kencur dalam krim anti jerawat dengan metode kromatografi lapis tipis densitometer. *Sainstech Farma*, 10(1), pp. 5–6.
- Kuswandini et al., 2019. Bab 1 pendahuluan. *Pelayanan Kesehatan*, 2016(2014), pp. 1–6. Available at: [http://library.oum.edu.my/repository/725/2/Chapter\\_1.pdf](http://library.oum.edu.my/repository/725/2/Chapter_1.pdf).
- Leyva-Porras, C. et al., 2019. Differential scanning calorimetry: Principles and pharmaceutical applications. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 138(3), pp. 1807–1817.
- Mukhlis, A., 2014. Pengaruh modifikasi fisik terhadap sifat farmasi natrium diklofenak. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3), pp. 189–198.
- Noorjannah, F. & Noval, D., 2020. Peningkatan disolusi bahan aktif farmasi dengan teknik modifikasi fisik. *Jurnal Ilmiah Farmasi Indonesia*, 11(2), pp. 223–230.
- Putri, S.S., Darusman, F. & Hidayat, A.F., 2023. Pembentukan kokristal sebagai upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat BCS Kelas II. *Bandung Conference Series: Pharmacy*. Available at: <https://doi.org/10.29313/bcsp.v3i2.7497>.
- Qiao, N. et al., 2011. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1–2), pp. 1–11.
- Qiao, N., et al. 2015. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(1), 71–81.
- Ramadhana, R. et al., 2021. Thermal analysis in the development of solid dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(2), pp. 65–72.
- Ramadhana, A.F., Chaerunisa, A.Y. & Sopyan, I., 2020. Dispersi padat sebagai metode peningkatan kelarutan bahan obat dalam tablet: Formulasi dan karakteristik. *Farmaka*, 18(1), pp. 1–15.
- Rachmaniar, R., Tristiyanti, D. & Triyadi, F.H., 2021. Peningkatan kelarutan etil p-metoksisinamat dengan pembentukan kokristal menggunakan metode solvent evaporation dan koformer urea. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 9(2), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.58327/jstfi.v9i2.142>.
- Setyawan, D. et al., 2017. Evaluasi metode kokristalisasi untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(4), pp. 452–459.
- Thakuria, R. et al., 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), pp. 101–125.

- Vasanthavada, M. et al., 2005. Role of hydrogen bonding in pharmaceutical cocrystal formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 299(1–2), pp. 125–136.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., dan Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Kokristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 5, No. 4, 205-212.

# LAMPIRAN 1

## **CERTIFICATE OF ANALYSIS** **ETANOL PA 96%**



### Certificate of Analysis

1.59010.0000 Ethanol 96% EMSURE® Reag. Ph Eur  
Batch 11150510

	Spec Values		Batch Values	
Assay (m/m)	92.0 - 95.2	%	93.4	%
Assay (V/V)	95.1 - 96.9	%	95.7	%
Identity (IR)	conforms		conforms	
Appearance	conforms		conforms	
Acidity or alkalinity	conforms		conforms	
Density (d <sub>20</sub> °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

Joannette David  
Responsible laboratory manager quality control

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

## LAMPIRAN 2

### 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)	≥ 185.0	°C	186.6	°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 <sub>4</sub> )	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 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 (600 °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) 03.05.2023  
Date of examination (DD.MM.YYYY) 12.10.2023  
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.05.2028

Julian Hofmann  
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

© 2012 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. Date: 12.10.2023

## LAMPIRAN 3

### SURAT IZIN 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 : 18S/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 : Viktorianus fidelis higang i  
NIM : 211148201189  
Program Studi/Institusi : Farmasi / STIKES Dirgahayu Samarinda  
Judul Penelitian : Peningkatan Kelarutan Etil P-Metoksisinamat (EPMS) Melalui Pembentukan Ko-Kristal menggunakan metode *Solvent Evaporation* dengan koformer asam suksinat  
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 Hemi Pertiwi, S.Kep., M.Kep., Ph.D.Ns.  
NIK. 0778.A4.08



apt. Ajijati Geografi, M.Sc.  
NIK. 0419.A4.25

## LAMPIRAN 4

### SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN DSC KEPADA BADAN RISET INOVASI NASIONAL (BRIN)

	<b>SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA</b> Jl. Pasundan No.21 Telp.(0541) 748335, Fax.(0541) 748335 E-mail: stikasdirgahayusamarinda@gmail.com Website: www.stikasdirgahayusamarinda.ac.id SAMARINDA - 75122 - KALIMANTAN TIMUR
Samarinda, 30 Januari 2025	
Nomor Surat	: 305-STIKDS-Far1/2025
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 <b>Instrumen Differential Scanning Calorimetry (DSC)</b> untuk penelitian mahasiswa yaitu :	
Nama	: Viktorianus Fidelis Higang Ingai
NIM	: 211148201189
Program Studi	: S-1 Farmasi
Alamat	: Jln. Gg. Jabal Noor 2
No Hp	: 081248631707
Email	: viktorianusfidelishigang125@gmail.com
Judul Skripsi	: Peningkatan Kelarutan Natrium Diklofenak Melalui Pembentukan Ko-kristal menggunakan Metode <i>Solvent Evaporation</i> dengan koformer asam suksinat.
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	
<b>Ketua Program Studi,</b>  <b>apt. F. Ikhli Geografi, M.Sc.</b> NIK. 0419.A4.25	

## LAMPIRAN 5

### SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN FTIR KEPADA BADAN RISET INOVASI NASIONAL (BRIN)



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

#### Prosedur pengujian Fourier Transform Infrared (FTIR)

#### 1. Sampel asam suksinat murni (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 3gr 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  $450-4000\text{ cm}^{-1}$  (Wicaksono dkk, 2017; Octavia MD., 2015).

#### Mengetahui,

Dosen Pembimbing

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

Peneliti

Andrian Fernandes  
NIP: 198109262009121003

Ka. Lab STIKES Dirgahayu Samarinda

Yovita Erin S., M. Kes  
NIDN: 4124117402

Mahasiswa

Yeriko Putra Gading Setiawan  
NIM: 201148201154

## LAMPIRAN 6

### SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN XRD KEPADA BADAN RISET INOVASI NASIONAL (BRIN)



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA  
Jl. Pondok No.21 Telp. (0541) 740335, Fax.(0541) 740335  
E-mail: stiksdirlahayusamarinda@gmail.com Website: www.stiksdirlahayusamarinda.ac.id  
SAMARINDA - 75122 - KALIMANTAN TIMUR

#### Prosedur pengujian X-Ray Diffractometer (XRD)

1. Sampel asam suksinat ~~gugul~~ (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 ~~diproses~~ dalam glass holder ~~dipotong~~ dan ~~dipampatkan~~ dalam wadah ~~lebar~~ diamasi pada ~~tekanan~~ suhu  $3^{\circ}$ - $40^{\circ}$ (20) ~~dengan~~ steps 0,01 $^{\circ}$  dan ~~kecepatan~~ ~~rotasi~~  $3^{\circ}$  ~~per~~ ~~menit~~ ~~dengan~~ ~~target~~ Cu Ka pada ~~tegangan~~ 45 kV dan ~~arus~~ ~~intensitas~~ 200 (Morsy et al., 2019; Oyama et al., 2021).

~~Mencatat~~

Dosen ~~Penyaji~~

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

~~Peneliti~~

Andrian Fernandes  
NIP: 198109262009121003

Ka. Lab STIKES ~~Dirlahayu Samarinda~~

Yessia Erin S. M. Kes  
NIDN: 1124117402

~~Melakukan~~

Yeriko Putra Gading Setiawan  
NIM: 201148201154

**LAMPIRAN 7**  
**DISOLUSI MEDIUM AIR**

**a. Tabel Pengolahan Data Kelaarutan Dan Laju Disolusi Medium Air F1**

Formulasi	Waktu (Menit)	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	%Konsentrasi
		I	II	III			
	15	0.0092	0.0110	0.0191	0.0131	0.2522	25.22%
	30	0.0181	0.0208	0.0014	0.0134	0.2606	26.1%
	45	0.0046	0.0314	0.0312	0.0224	0.4847	48.47%
F1	60	0.0152	0.0288	0.0312	0.0250	0.0821	8.2%
	90	0.0317	0.0334	0.0199	0.0283	0.0931	9.31%
	120	0.0029	0.0541	0.0998	0.0523	0.1729	17.29%

**b. Uji Anova F1**

<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	11827.2	1	11827.17	18.12556	0.0028	5.32
Within Groups	5220.11	8	652.5136			
Total	17047.3	9				

**c. Uji T-Test: Paired Two Sample For Means F1**

	15	0.2522
Mean	69	0.2187
Variance	1305	0.0273
Observations	5	5
Pearson Correlation	-0.493	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	4	
t Stat	4.24785	
P(T<=t) one-tail	0.00659	
t Critical one-tail	2.13185	
P(T<=t) two-tail	0.01318	
t Critical two-tail	2.77645	

**d. Tabel Pengolahan data kelarutan dan laju disolusi medium air F2**

Formulasi	Waktu	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	%Konsentrasi
	(Menit)	I	II	III			
	15	0.0072	0.0109	0.0192	0.0124	0.1341	13.41%
	30	0.0182	0.0206	0.0015	0.0134	0.1674	16.7%
	45	0.0044	0.0313	0.0712	0.0356	0.9074	90.74%
F2	60	0.0153	0.0287	0.0313	0.0251	0.5556	55.6%
	90	0.0318	0.0333	0.0195	0.0282	0.6596	65.96%
	120	0.0028	0.054	0.0997	0.0522	1.4593	14.59%

**e. Uji Anova F2**

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	11735	1	11735.01448	17.98	0.0028	5.318
Within Groups	5220.43	8	652.5537143			
Total	16955.4	9				

**f. T- Test: Paired Two Sample  
For Means F2**

	<i>15</i>	<i>0.13407</i>
Mean	69	0.487185
Variance	1305	0.107429
Observations	5	5
Pearson Correlation	-0.25363	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	4	
t Stat	4.230938	
P(T<=t) one-tail	0.00668	
t Critical one-tail	2.131847	
P(T<=t) two-tail	0.013	
t Critical two-tail	2.776445	

**g. Tabel Pengolahan data kelarutan dan laju disolusi medium air F3**

Formulasi	Waktu	Absorbansi			Rata-rata	Konsentrasi	% Konsentrasi
	(Menit)	I	II	III			
	15	0.0079	0.0101	0.0200	0.0127	0.1524	15.24%
	30	0.0185	0.0206	0.0019	0.0137	0.1852	18.5%
	45	0.0049	0.0313	0.0712	0.0358	0.9230	92.30%
F3	60	0.0158	0.0287	0.0318	0.0254	0.5767	57.7%
	90	0.0328	0.0333	0.0199	0.0287	0.6852	68.52%
	120	0.0029	0.059	0.0999	0.0539	1.5281	15.28%

**h. Uji Anova F3**

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	11729.06	1	11729.06	17.97	0.0028	5.318
Within Groups	5220.439	8	652.555			
Total	16949.5	9				

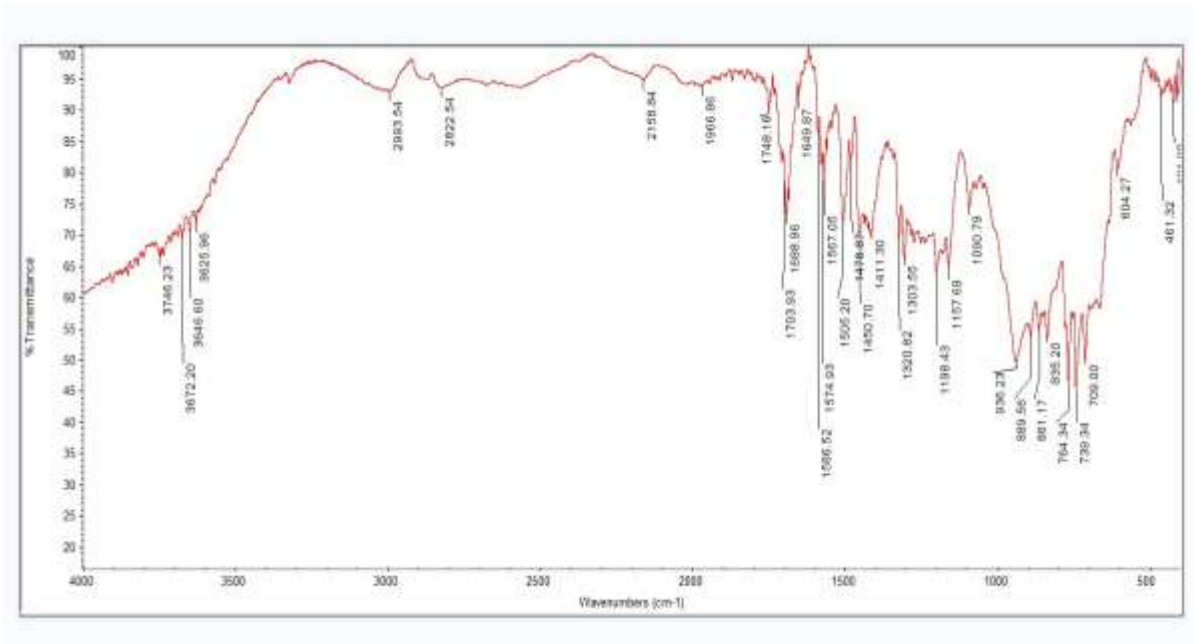
**i. T-Test: Paired Two Sample For Means F3**

	<i>15</i>	<i>0.15241</i>
Mean	69	0.504563
Variance	1305	0.109653
Observations	5	5
Pearson Correlation	-0.25875	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	4	
t Stat	4.229564	
P(T<=t) one-tail	0.006687	
t Critical one-tail	2.131847	
P(T<=t) two-tail	0.013375	

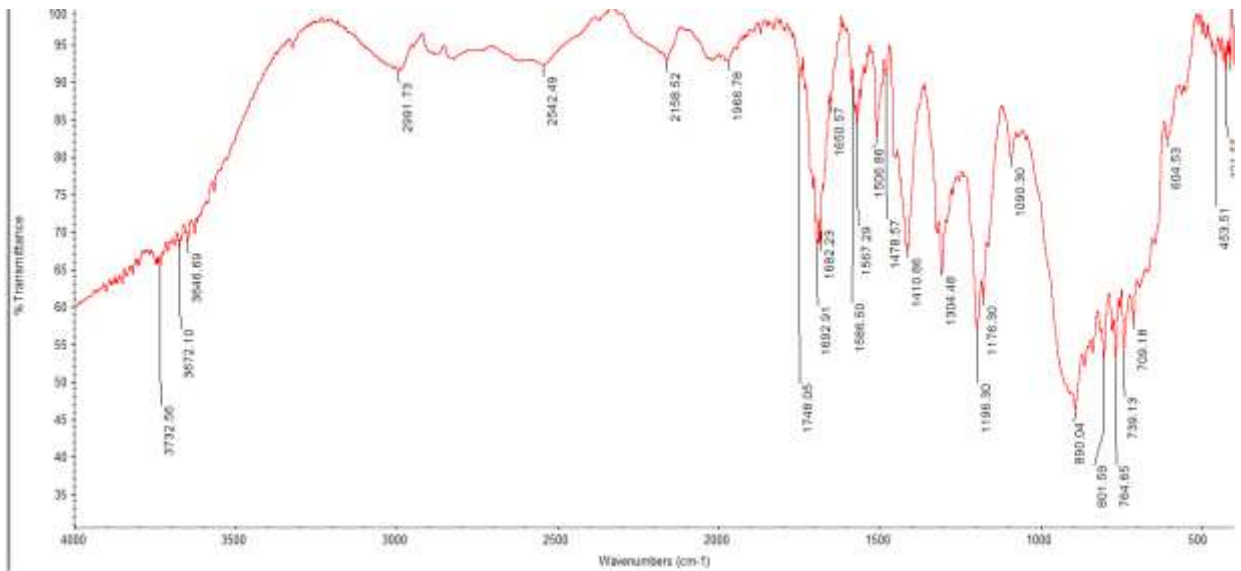
## LAMPIRAN 8

### DATA ANALISIS FISIKOMIA NATRIUM DIKOLFENAK – ASAM SUKSIAT

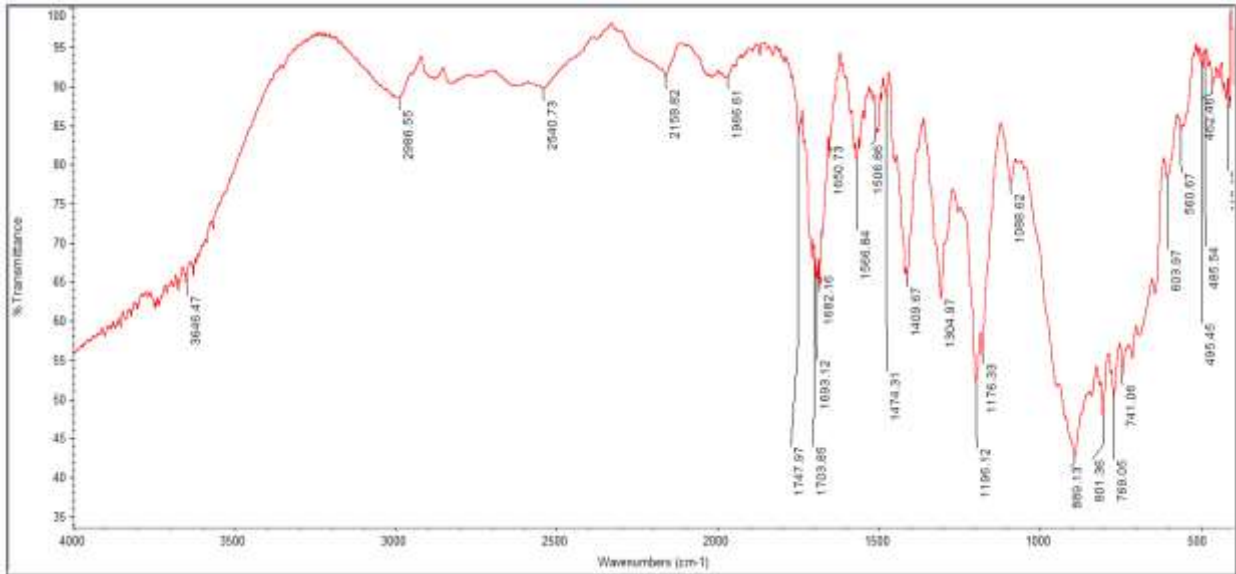
#### 1. Spektrum FTIR 1:1



#### 2. Spektrum FTIR 1:3

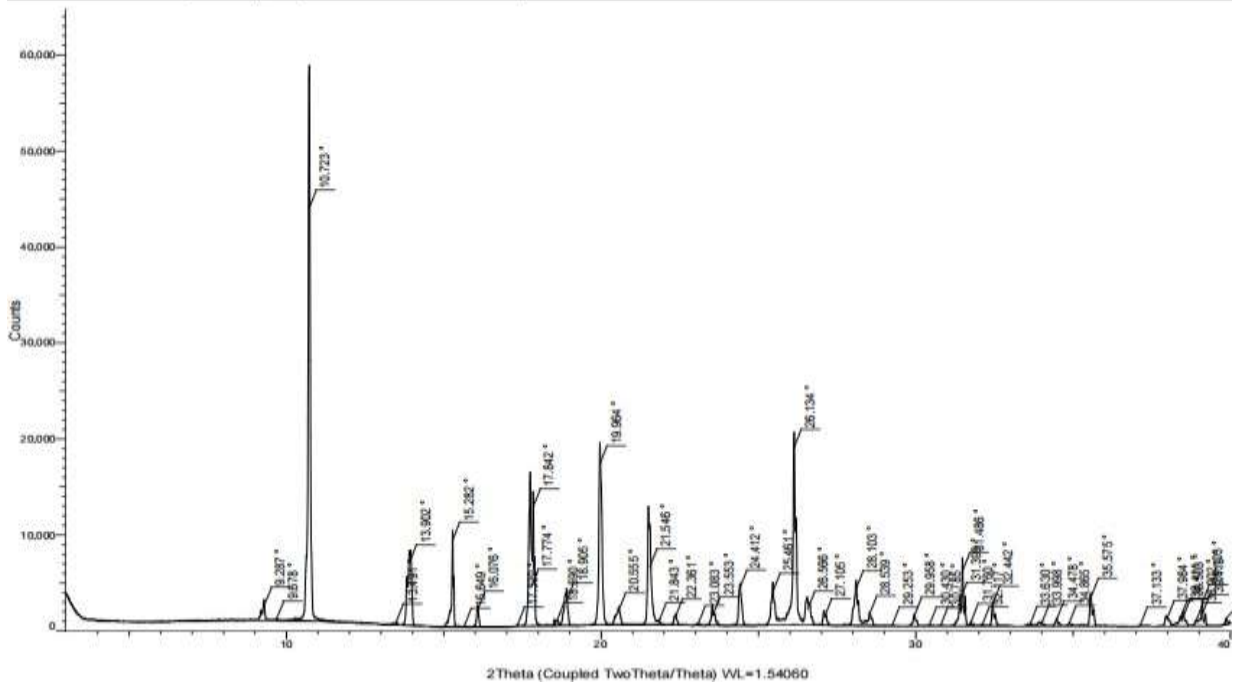


### 3. Spektrum FTIR 1:5

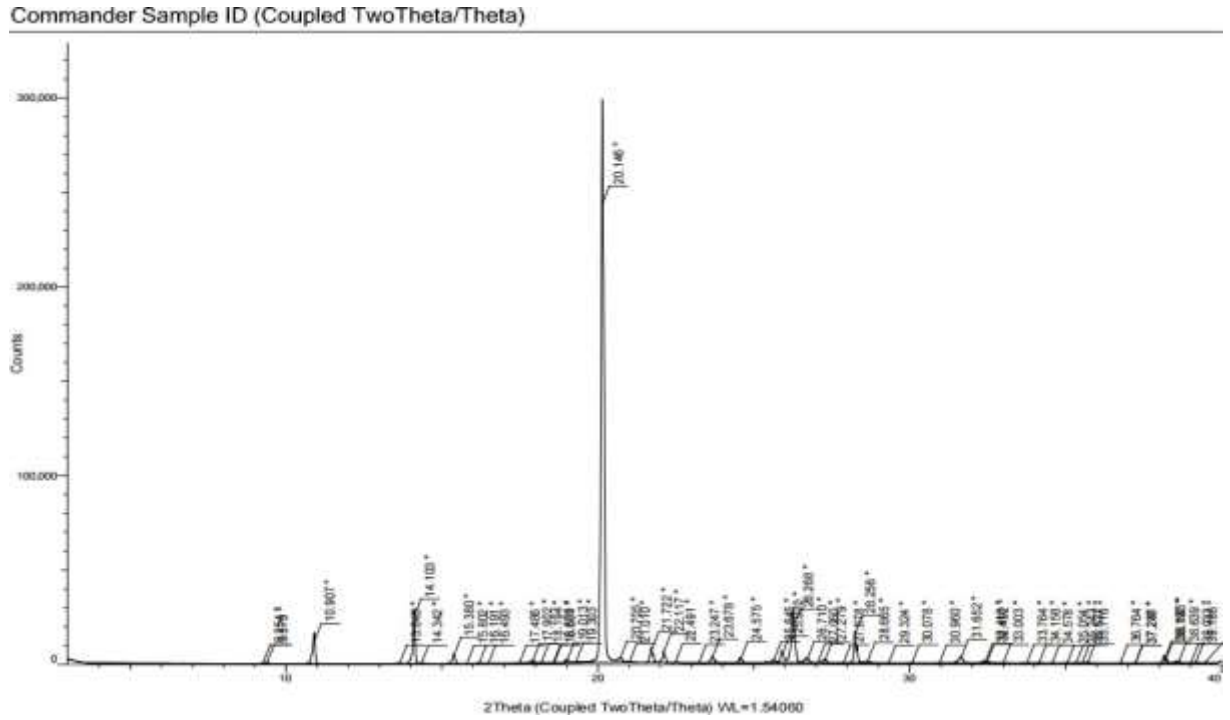


### 4. Difaktogram XRD 1:1

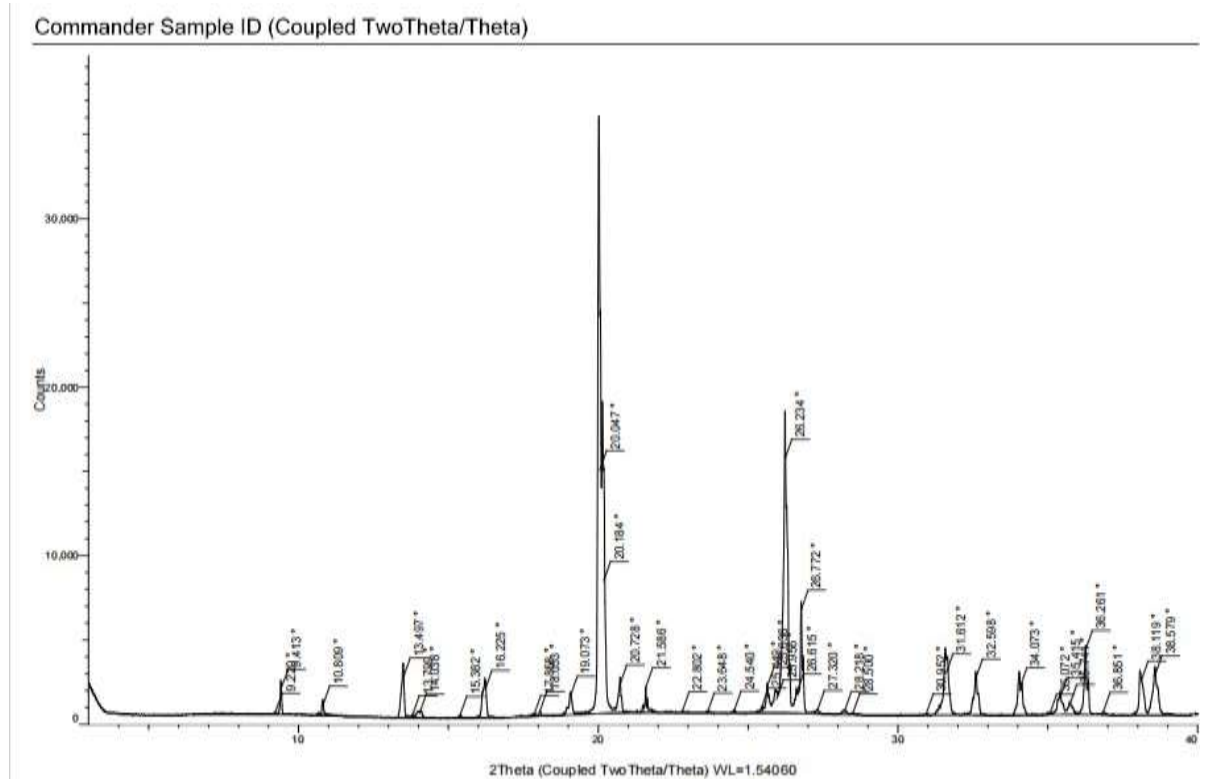
Commander Sample ID (Coupled TwoTheta/Theta)



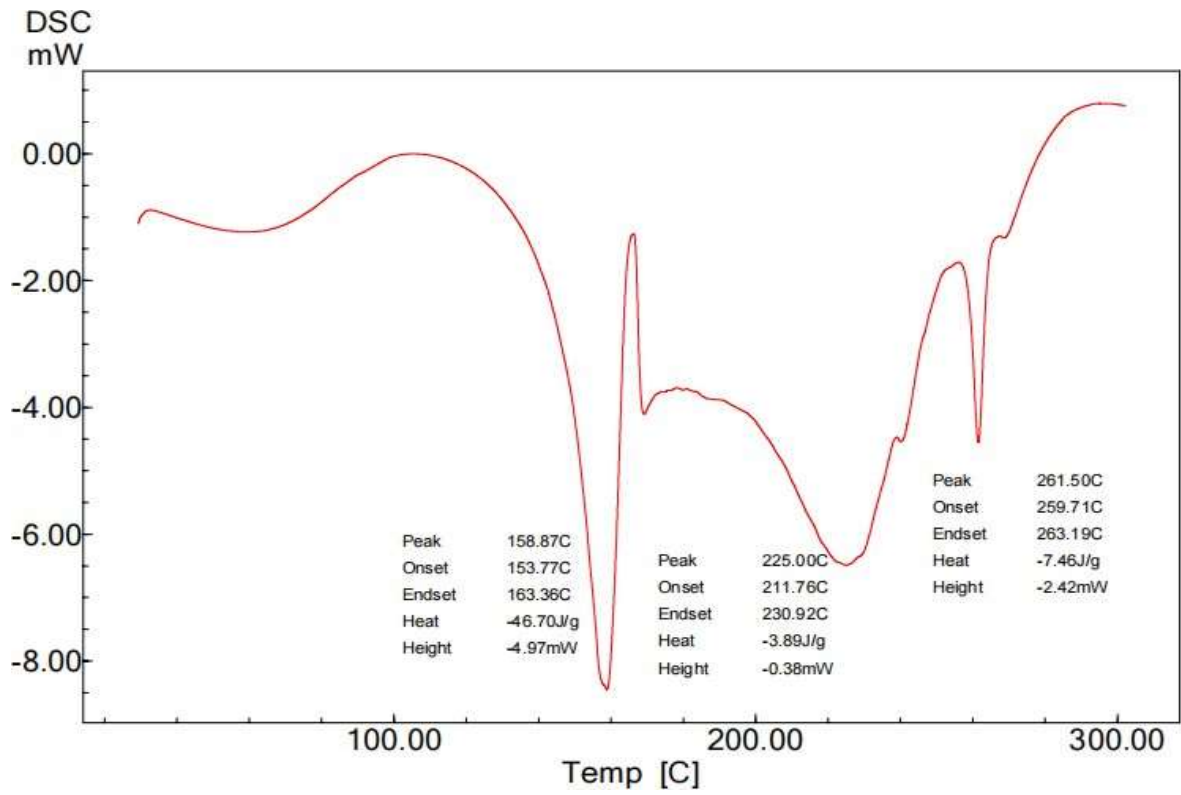
## 5. Difaktogram XRD 1:3



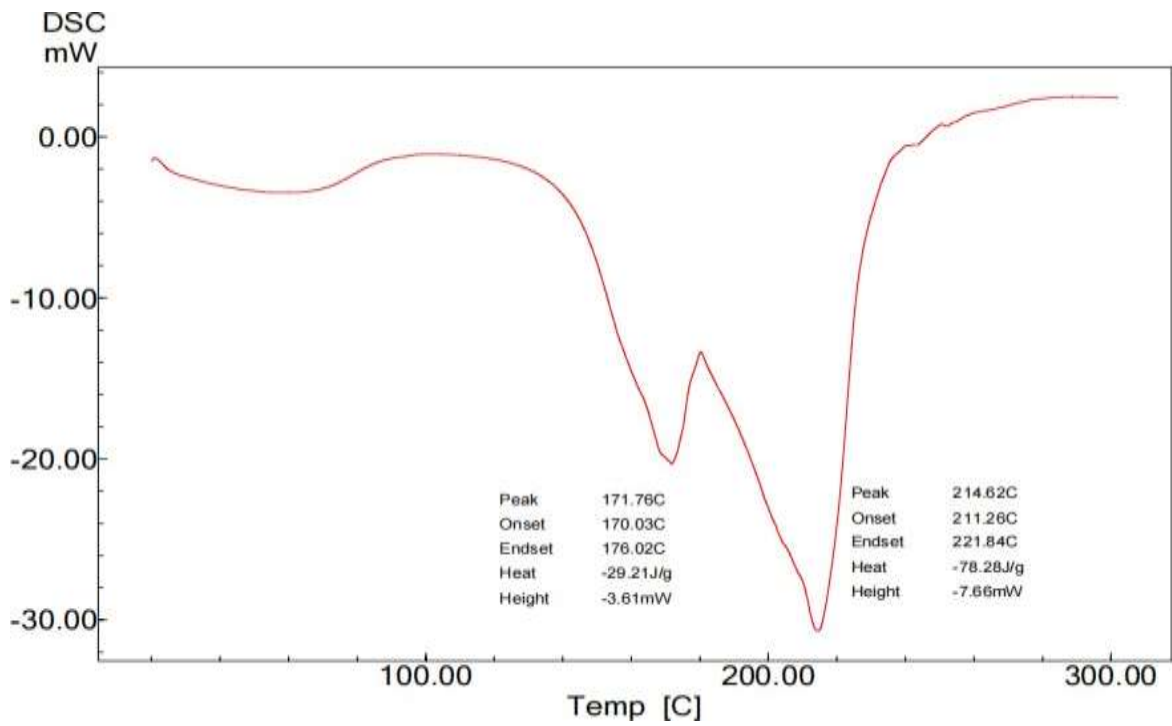
## 6. Difaktogram XRD 1:5



### 7. Termogram DSC 1:1



### 8. Termogram DCS 1:3



## 9. Termogram XRD 1:5

