

**STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM: UPAYA
PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI DENGAN
KOFORMER ASAM SUKSINAT METODE *SLURRY***

Skripsi

Oleh:

**NIKITA APRILIA YUNIARDI
2118031017**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM: UPAYA
PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI DENGAN
KOFORMER ASAM SUKSINAT METODE *SLURRY***

Oleh:

NIKITA APRILIA YUNIARDI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

**STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL
MELOKSIKAM: UPAYA PENINGKATAN
KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI DENGAN
KOFORMER ASAM SUKSINAT METODE
SLURRY**

Nama Mahasiswa

Nikita Aprilia Yuniardi

No. Pokok Mahasiswa

2118031017

Program Studi

Farmasi

Fakultas

Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Afriyani, M.Farm.

NIP. 199504172002032002

apt. Ervina Damayanti, S.Farm., M.Clin., Pharm.

NIP. 199207132022032010

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP. 197601202003122001

MENGESAIKAN

1. **Tim Penguji**

Ketua

Afriyani, M.Farm.

Sekretaris

apt. Ervina Damayanti, S.Farm., M.Clin.Pharm.

Penguji

Bukan Pembimbing : Apt. Muhammad Iqbal., S.Farm., M.Sc.

2. **Dekan Fakultas Kedokteran**

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 31 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nikita Aprilia Yuniardi
Nomor Pokok Mahasiswa : 2118031017
Tempat Tanggal Lahir : Kotabumi, 26 April 2003
Alamat : Jl. Way Seputih Kalibening Raya, Lampung Utara

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM: UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI DENGAN KOFORMER ASAM SUKSINAT METODE *SLURRY*”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme.
 2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.
- Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 31 Januari 2025

Pembuat Pernyataan,



Nikita Aprilia Yuniardi
NPM. 2118031017

Skripsi ini kusembahkan untuk Ibu, Bapak,
Adik Dinda, dan semua orang yang telah
mencintai, mendoakan, dan mendukungku
sampai pada titik ini

"Sesungguhnya Allah maha mengetahui segala isi hati"
(QS. Al-Imran : 119)

RIWAYAT HIDUP

Nikita Aprilia Yuniardi lahir di Kotabumi pada tanggal 26 april 2003, penulis lahir dari pasangan Bapak Sunardi dan Ibu Sri Wahyuni, merupakan anak pertama dari dua bersaudara dengan satu adik perempuan yang bernama Dinda Sevelia Yuniardi. Penulis memiliki riwayat pendidikan di SDN 01 Kalibening Raya, SMP N 3 Kotabumi, dan SMA N 3 Kotabumi lulus pada tahun 2021. Pada tahun yang sama, penulis diterima menjadi mahasiswa baru di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Penulis menjalani masa perkuliahan dengan aktif dan berkesempatan menjadi salah satu bagian dari Asisten Praktikum Farmasetika dan Teknologi Jurusan Farmasi pada tahun 2022-2023, menjadi Asisten Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Semi Solid tahun 2024, dan Asisten Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Solid tahun 2024. Penulis juga tergabung dalam organisasi mahasiswa HIMAFARSI UNILA sebagai Ketua Departemen Pengembangan Sumber Daya Manusia Organisasi dan LUNAR FK UNILA sebagai Ketua Divisi *Public Relation*. Serta berperan aktif dalam kegiatan nonakademis ataupun akademis seperti menjadi bagian dari panitia Dies Natalis FK Unila ke-20, Wakil Ketua Pelaksana Pharmalation 2022-2023, berpartisipasi aktif dalam membantu penelitian dan kegiatan pengabdian masyarakat yang dilaksanakan oleh dosen FK UNILA.

SANWACANA

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, yang telah melimpahkan segala Rahmat dan karunia-nya. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW sehingga skripsi dengan judul “Studi Pembentukan Kokristal Meloksikam: Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Dengan Koformer Asam Suksinat Metode *Slurry*” dapat diselesaikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak menapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Maka dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan ridho, nikmat iman, nikmat islam, nikmat ilmu, nikmat sehat, dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M. selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Oktafany, M. PD.Ked. selaku Wakil Dekan I Bidang Akademik dan Kerja Sama;
5. dr. Roro Rukmi, M.Kes., Sp.A(K)., selaku Wakil Dekan II Bidang Umum dan Keuangan;
6. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M.Farm., selaku Wakil dekan III Bidang Kemahasiswaan Dan Alumni;

7. dr. Rani Himayani., Sp. M. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. Ibu Afriyani, M.Farm. selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan dengan penuh kesabaran. Terima kasih atas ilmu, dukungan, dan dorongan yang diberikan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi;
9. apt. Ervina Damayanti, M.Clin.Pharm. selaku Pembimbing II atas kesediaannya dalam membimbing, memberikan saran, dan kritik yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
10. apt. Muhammad Iqbal, S.Farm., M.Sc. selaku pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan, kritik dan saran yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
11. apt. Ramadhan Triyandi, M.Farm. selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan motivasi, dukungan dan bimbingan selama perkuliahan S1 di Fakultas Kedokteran;
12. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, terima kasih atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan baik di dalam maupun di luar kelas;
13. Seluruh tenaga kependidikan dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas waktu dan tenaganya yang telah membantu penulis selama menjalankan studi hingga proses penyelesaian penelitian;
14. Kepada Laboratorium Terpadu USU, Laboratorium Terpadu UNP dan Laboratorium Biokimia UNILA atas fasilitas dan dukungan dalam penelitian ini;
15. Ibu, Bapak, dan adek Dinda yang selalu menjadi rumah ternyaman untuk bercerita, bersandar, dan senantiasa memberikan doa tulus, motivasi, nasehat serta menjadi alasan penulis untuk selalu kuat menjalani perkuliahan hingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi ini;

16. Keluarga besar mbah Parmo Rejo dan mbah Ngatmin, terima kasih atas semangat, doa, dukungan, motivasi, dan kasih sayang yang senantiasa diberikan kepada penulis;
17. Sahabat NATARU, Dila, Caca, Allamanda, Tiva, Mey, Shella, Wurie, dan Eza dari lubuk hati yang paling dalam penulis mengucapkan terima kasih karena telah menjadi tempat berbagi cerita, tempat bersandar saat lelah dan memberi semangat tanpa diminta. Kalian bukan hanya sekedar sahabat, tetapi keluarga bagi penulis.
18. Sahabat KOKOAJEK, Amel, Suci, Annisa, Erlyn, dan Abel terima kasih atas semangat, dukungan, dan doa yang tulus untuk penulis;
19. Sahabat Calon Sarjana, Icak, Sarip, dan Solihin yang telah menemani, memberikan semangat, doa dan dukungan penuh untuk penulis;
20. Teman-teman PSDMO HIMAFARSI FK UNILA, Chintya, Leo, Farras, Arel, Triana, Eca, Febby, Yuviana, Vira, dan Dayu keluarga baru yang telah memberikan pengalaman, kehangatan, dan kebersamaan;
21. Seluruh pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu yang telah bersedia membantu dan membimbing dalam proses penyusunan skripsi ini dari awal hingga akhir.

Semoga Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah berperan dalam setiap tahap penyusunan skripsi ini. Penulis berharap bahwa karya tulis ini dapat memberikan ilmu serta manfaat bagi para pembaca. Penulis juga menyadari bahwa masih terdapat berbagai hal yang perlu disempurnakan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan guna perbaikan di masa yang akan datang. Terima kasih.

Bandar Lampung, 31 Januari 2025

Penulis,

Nikita Aprilia Yuniardi

ABSTRAK

STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSİKAM: UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI DENGAN KOFORMER ASAM SUKSINAT METODE *SLURRY*

Oleh

NIKITA APRILIA YUNIARDI

Latar Belakang: Meloksikam merupakan obat antiinflamasi selektif COX-2 yang diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BSC) kelas II. Kokristalisasi merupakan metode yang dapat dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi meloksikam tanpa mengubah aktivitas farmakologinya.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi meloksikam dengan membentuk kokristal meloksikam menggunakan asam suksinat sebagai koformer.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan membentuk kokristal menggunakan metode *slurry* dan dilakukan evaluasi menggunakan analisis karakterisasi dengan metode FTIR, XRD, DSC, dan SEM serta dilakukan pengujian kelarutan dan disolusi.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terbentuknya fase kristal baru yang ditandai dengan penurunan intensitas dan munculnya puncak difraksi yang berbeda pada difraktogram XRD, penurunan titik lebur pada termogram DSC, pergeseran bilangan gelombang pada spektrum FTIR, dan perbedaan morfologi pada mikrograf SEM dibandingkan dengan komponen penyusunnya. Uji kelarutan dan disolusi menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan setelah pembentukan kokristal, terutama pada perbandingan molar 2:1 dengan peningkatan kelarutan sebesar 7,05 kali dan persen disolusi pada menit ke-60 sebesar 89,07%.

Kesimpulan: Pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat melalui metode *slurry* terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi meloksikam.

Kata Kunci: Asam Suksinat, Kokristal, Meloksikam, *Slurry*

ABSTRACT

STUDY ON MELOXICAM COCRYSTAL FORMATION: STRATEGIES TO ENHANCE SOLUBILITY AND DISSOLUTION RATE USING SUCCINIC ACID COFORMER THROUGH THE SLURRY METHOD

By

NIKITA APRILIA YUNIARDI

Background: Meloxicam is a selective COX-2 anti-inflammatory drug classified under the Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class II. Cocrystallization is a possible method to improve meloxicam's solubility and dissolution rate without changing its pharmacological activity.

Objective: The study aimed to improve meloxicam solubility and dissolution rate by forming meloxicam cocrystals with succinic acid coformer.

Methods: This study used a laboratory experimental method by forming cocrystals using the solvent drop grinding method and evaluated them using characterization analysis with FTIR, XRD, DSC, and SEM methods, as well as solubility and dissolution testing.

Results: The results showed the formation of a new crystalline phase characterized by a decrease in intensity and the appearance of different diffraction peaks in the XRD diffractogram, a decrease in the melting point in the DSC thermogram, a shift in wave numbers in the FTIR spectrum, and morphological differences in SEM micrographs compared to the constituent components. Solubility and dissolution tests showed an increase after cocrystal formation, especially at a molar ratio of 2:1, with an increase in solubility of 7,05 times and a percent dissolution at 60 minutes of 89.07%.

Conclusion: The formation of meloxicam-succinic acid cocrystals through the slurry method increased the solubility and dissolution rate of meloxicam.

Keywords: Cocrystal, Meloxicam, Slurry, Succinic Acid

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
 BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Bagi Peneliti.....	4
1.4.3. Manfaat Bagi Institusi	4
1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Obat Antiinflamasi Non-Steroid.....	5
2.1.1. Meloksikam.....	5
2.2. <i>Biopharmaceutics Classification System</i>	7
2.3. Bioavailabilitas	9
2.4. Kelarutan	9
2.5. Disolusi.....	11

2.6.	Sifat Padatan Obat	15
2.7.	Interaksi Fisika Sistem Biner.....	16
2.8.	Kokristal	17
2.8.1.	Metode Kinetik.....	20
2.8.2.	Teknik Penggilingan	22
2.9.	Koformer	24
2.10.	Asam Suksinat	25
2.11.	Metode Karakterisasi kokristal.....	26
2.11.1.	<i>X-Ray Diffraction</i>	26
2.11.2.	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>	28
2.11.3.	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>	29
2.11.4.	<i>Scanning Electron Microscope</i>	29
2.12.	Kerangka Teori	31
2.13.	Kerangka Konsep	32
2.14.	Hipotesis Penelitian	32
2.14.1.	Hipotesis Null (H_0)	32
2.14.2.	Hipotesis Alternatif (H_1).....	32
BAB III	METODE PENELITIAN	33
3.1.	Desain Penelitian	33
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
3.2.1	Tempat Penelitian.....	33
3.2.2	Waktu Penelitian	34
3.3.	Alat dan Bahan Penelitian	34
3.3.1.	Alat Penelitian	34
3.3.2.	Bahan Penelitian.....	34
3.4.	Sampel Penelitian	35
3.5.	Variabel	35
3.5.1.	Variabel Bebas	35
3.5.2.	Variabel Terikat	35
3.6.	Definisi Operasional	35

3.7.	Prosedur Penelitian	37
3.7.1.	Pemeriksaan Bahan Baku	37
3.7.2.	Preparasi Sampel Kokristal	37
3.7.3.	Pembuatan Campuran Fisik Meloksikam-asam suksinat	38
3.7.4.	Karakterisasi Sampel	38
3.7.5.	Pengujian Kelarutan dan Disolusi	39
3.8.	Alur Penelitian	42
3.9.	Pengolahan dan Analisis Statistik	43
3.10.	Etik Penelitian	44
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	45
4.1.	Hasil Penelitian	45
4.1.1.	Hasil Pemeriksaan Bahan Baku	45
4.1.2.	Hasil Karakterisasi Sampel	46
4.1.3.	Uji Kelarutan	53
4.1.4.	Uji Disolusi	54
4.1.5.	Analisis Data	55
4.2.	Pembahasan	58
4.2.1.	Pemeriksaan Bahan Baku	58
4.2.2.	Karakterisasi Sampel	59
4.2.3.	Uji Kelarutan	69
4.2.4.	Uji Disolusi	71
4.3.	Keterbatasan Penelitian	73
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	74
5.1.	Kesimpulan	74
5.2.	Saran	75
DAFTAR PUSTAKA		76

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Struktur Meloksikam.....	7
Gambar 2. Alat disolusi tipe keranjang.....	12
Gambar 3. Alat disolusi tipe dayung.....	13
Gambar 4. Alat disolusi tipe silinder kaca bolak-balik.....	14
Gambar 5. Alat disolusi tipe sel yang dapat dialiri	15
Gambar 6. Klasifikasi bentuk padatan BAF menurut struktur dan komposisi	16
Gambar 7. Ikatan Hidrogen dalam kokristalisasi.....	19
Gambar 8. Skema proses <i>solution mediated phase transformation</i> (SMTP).....	21
Gambar 9. Pembentukan kokristal secara mekanokimia	23
Gambar 10. Struktur Asam Suksinat.....	26
Gambar 11. Representasi skematis dari penghamburan sinar-X oleh bidang kisi.....	27
Gambar 12. Kerangka Teori.....	31
Gambar 13. Kerangka Konsep	32
Gambar 14. Alur Penelitian.....	42
Gambar 15. Difraktogram <i>X-Ray Diffraction</i> (A) Asam suksinat; (B) Meloksikam; (C) Campuran fisik; Kokristal meloksikam-asam suksinat formula (D) 1:1; (E) 1:2; (F) 2:1.	47
Gambar 16. Hasil Spektrum FTIR dari Campuran Fisik (A); Meloksikam (B); Asam Suksinat (C); Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat 1:2 (D); 1:1 (E); 2:1 (F)..	48
Gambar 17. Termogram Gabungan (A) Meloksikam, (B) Asam Suksinat, (C) Campuran Fisik, Kokristal perbandingan (D) 1:1, (E) 1:2, dan (F) 2:1.	50

Gambar 18. Hasil Analisis SEM (A) Asam suksinat perbesaran 1.500 kali; (B) Meloksikam perbesaran 1.500kali; (C) Campuran fisik meloksikam-asam suksinat perbesaran 1.500 kali; Kokristal meloksikam-asam suksinat perbesaran 1.500 kali (D) formula 1:1; (E) formula 1:2; (F) formula 2:1..52

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. <i>Biopharmaceutics Classification System</i>	7
Tabel 2. Istilah Perkiraan Kelarutan.....	10
Tabel 3. Definisi Operasional	35
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Meloksikam	45
Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Asam Suksinat	46
Tabel 6. Hasil Analisis XRD dari Meloksikam, Asam Suksinat, Campuran Fisik, dan Kokristal Meloksikam Asam-Suksinat	48
Tabel 7. Hasil Analisis FTIR dari Meloksikam, Asam Suksinat, Campuran Fisik, dan kokristal meloksikam Asam-Suksinat.....	49
Tabel 8. Data Analisis DSC meloksikam, asam suksinat, campuran fisik, kokristal meloksikam-asam suksinat	51
Tabel 9. Analisis ukuran partikel berdasarkan morfologi meloksikam, asam suksinat, campuran fisik, dan kokristal meloksikam-asam suksinat.....	53
Tabel 10. Tabel Kelarutan Meloksikam, Campuran Fisik, Kokristal Meloksikam- Asam Suksinat formula 1:1; 1:2; 2:1.	54
Tabel 11. Hasil Uji Disolusi.....	55
Tabel 12. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Data Uji Kelarutan.....	55
Tabel 13. Hasil Uji <i>One-Way ANOVA</i> Kelarutan	56
Tabel 14. Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	57
Tabel 15. Hasil Uji Nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	58

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pemberian obat melalui mulut (oral) adalah metode yang paling umum digunakan untuk mengirimkan obat karena mudah, praktis, dan diterima dengan baik oleh pasien, terutama dalam kasus penggunaan berulang untuk pengobatan jangka panjang. Tetapi, tantangan dalam penggunaan formulasi oral adalah adanya masalah bioavailabilitas yang seringkali disebabkan oleh kelarutan yang rendah (Dewi *et al.*, 2021). Kelarutan ini adalah faktor fisikokimia yang krusial dalam menentukan seberapa baik obat diserap dan berpengaruh pada efektivitas terapi (Najih *et al.*, 2020). Sekitar 40% atau lebih dari obat-obatan yang tersedia memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga kurang sesuai untuk pemberian oral karena penyerapannya menjadi lebih lambat (Ferdiansyah *et al.*, 2021).

Kendala utama dalam pengembangan obat baru adalah kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah dari zat aktif (Sagala, 2019). Menurut Dalle *et al* (2024), bioavailabilitas adalah persentase dan kecepatan zat aktif dalam obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian obat, diukur melalui kadar dalam darah atau ekskresinya dalam urin. Bioavailabilitas dalam sediaan oral dapat dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam air, laju disolusi, permeabilitas obat, dan metabolisme jalur pertama atau *First Pass Metabolism*. Menurut Sopyan & Gozali (2019) obat yang memiliki kelarutan rendah dalam tubuh berpotensi mengalami eliminasi yang tidak efisien

dan menurunkan kinerja obat itu sendiri. Selain itu, sediaan oral dengan kelarutan yang rendah akan menyebabkan laju disolusi yang lambat, sehingga pelepasan zat aktif dari sediaan akan lebih lambat. Hal ini mengakibatkan laju absorpsi obat menjadi lebih lambat dan menghasilkan bioavailabilitas yang rendah. Obat oral dengan disolusi yang lambat seringkali memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk meningkatkan absorpsi dan efektivitasnya, untuk mencapai konsentrasi terapeutik.

Meloksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang memiliki kelarutan rendah namun permeabilitas dalam usus yang tinggi. Meloksikam sebagai obat antiinflamasi nonsteroid dilaporkan memiliki tingkat efek samping gastrointestinal yang lebih rendah, seperti dispepsia, mual/muntah, nyeri perut, diare, dan pendarahan jika dibandingkan dengan obat antiinflamasi nonsteroid lain seperti ibuprofen, indometasin, naproksen, dan diklofenak (Berkowitz *et al.*, 2020). Meloksikam memiliki laju disolusi dan kelarutan yang rendah, dengan kelarutan sekitar 4,4 µg/mL dalam air yang membatasi efektivitas penggunaannya (Yu *et al.*, 2022). Akibat kelarutan yang rendah dan penyerapan oral yang lambat, efektivitas dari meloksikam cenderung lambat, sehingga dibutuhkan pengembangan untuk meningkatkan bioavailabilitas meloksikam (Najih *et al.*, 2020).

Kokristal adalah struktur molekuler yang terdiri dari dua atau lebih komponen, yaitu zat aktif dan koformer yang berinteraksi melalui ikatan non-kovalen. Salah satu metode pembuatan kokristal adalah *slurry*, metode ini lebih efektif dan dapat dioptimalkan untuk menghasilkan produk dengan kemurnian tinggi. Selain itu metode *slurry* juga memiliki kelebihan dalam menghasilkan produk yang stabil secara termodinamika (Haskins & Zaworotko, 2021). Perbaikan pada sifat fisik Bahan Aktif Farmasi (BAF) dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan kokristal, beberapa studi kasus mengenai kokristal farmasi telah dilakukan dalam 10 tahun terakhir dan menunjukkan peningkatan sifat fisikokimia dan farmakokinetik obat seperti peningkatan kelarutan dan

bioavailabilitas hingga beberapa kali lipat lebih tinggi daripada senyawa murni, meningkatkan disolusi, dan stabilitas zat aktif (Bhardwaj *et al.*, 2017).

Secara keseluruhan, tantangan utama dalam pengembangan obat oral dengan kelarutan rendah, seperti meloksikam, dapat diatasi melalui pendekatan inovatif seperti pembentukan kokristal. Dengan memanfaatkan kokristal metode *slurry*, sifat fisikokimia meloksikam dapat ditingkatkan, termasuk kelarutan dan bioavailabilitasnya yang pada akhirnya akan meningkatkan efektivitas terapeutik dari meloksikam (Najih *et al.*, 2020).

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *slurry* dapat meningkatkan kelarutan meloksikam?
2. Apakah pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *slurry* dapat meningkatkan laju disolusi meloksikam?
3. Bagaimanakah karakterisasi kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *slurry* berdasarkan metode karakterisasinya?

1.3. Tujuan penelitian

1. Mengetahui apakah pembentukan kokristal dengan metode *slurry* dapat meningkatkan kelarutan meloksikam.
2. Mengetahui apakah pembentukan kokristal dengan metode *slurry* dapat meningkatkan laju disolusi meloksikam.
3. Mengetahui pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat metode *slurry* berdasarkan hasil karakterisasinya.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat menjadi referensi bagi penelitian lain dalam mengembangkan metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan menghasilkan formulasi yang lebih efektif.

1.4.2. Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas keterampilan dan wawasan tentang pengembangan metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang rendah dalam air serta dapat berkontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi, khususnya dalam metode kokristal.

1.4.3. Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini memperluas pengetahuan tentang teknologi kokristal, yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat-obatan lainnya. Metode *slurry* yang digunakan dalam penelitian menawarkan alternatif yang lebih efektif dibandingkan dengan metode lain.

1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai teknik dalam modifikasi kelarutan dan laju disolusi meloksikam yang memungkinkan formulasi obat lebih efektif. Dengan perbaikan tersebut efisiensi penggunaan obat dapat ditingkatkan, yang pada akhirnya berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obat Antiinflamasi Non-Steroid

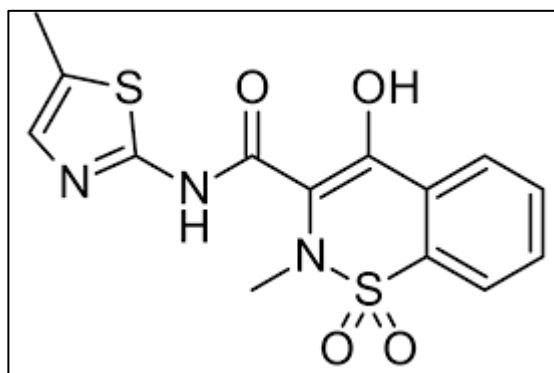
Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan kelompok obat yang paling sering digunakan untuk mengobati nyeri secara umum dan inflamasi. Beberapa kondisi yang telah disetujui oleh *Food and Drug* (FDA) untuk diobati menggunakan OAINS meliputi nyeri dan inflamasi akut, osteoarthritis, arthritis reumatoid, *ankylosing spondylitis*, tendonsitis, arthritis gout akut, dan nyeri pasca operasi. Mekanisme kerja utama OAINS adalah menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang mengakibatkan gangguan transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Enzim siklooksigenase (COX) dapat dibagi menjadi COX-1 dan COX-2. COX-1 menginduksi sintesis prostasiklin, yang bertanggung jawab untuk pembuluh darah homeostatis, agregasi trombosit, fungsi ginjal, dan lambung sitoproteksi. Penghambatan COX-1 diketahui mengakibatkan reaksi yang merugikan seperti dispepsia, tukak lambung, dan pendarahan. COX-2 meningkat selama peradangan, oleh karena itu sifat antiinflamasi OAINS dikaitkan dengan penghambatan COX-2 (Ahmadi *et al.*, 2022).

2.1.1. Meloksikam

Meloksikam merupakan obat OAINS yang memiliki aktivitas penghambatan lebih besar terhadap siklooksigenase (COX-2) dibandingkan (COX-1) (Bekker *et al.*, 2019). OAINS yang selektif terhadap COX-2 merupakan obat antiinflamasi yang ideal karena

memiliki efek samping yang minimal. Meskipun begitu obat OAINS selektif COX-2 seperti meloksikam memiliki kelarutan yang sangat rendah dan sifat pembasahan yang buruk, sehingga menyebabkan kesulitan dalam perancangan formulasi sediaan farmasi dan akan menghasilkan bioavailabilitas oral yang rendah (Ahmadi *et al.*, 2022). Setelah pemberian oral, meloksikam diserap secara lambat dengan konsentrasi plasma maksimum (C_{max}) tercapai dalam waktu 9-11 jam setelah dosis pemberian 30mg. Meloksikam dimetabolisme secara luas di hati, terutama melalui sitokrom P450 (CYP) 2C9 dan dalam jumlah lebih kecil oleh CYP3A4. Meloksikam diekskresi dalam bentuk metabolit, dikeluarkan dalam bentuk urin dan feses. Waktu paruh eliminasi rata-rata sekitar 24 jam, meloksikam dapat digunakan untuk pasien dengan gangguan gagal ginjal ringan tanpa memerlukan penyesuaian dosis (Berkowitz *et al.*, 2020). Meloksikam juga termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) II, yang memiliki kelarutan yang buruk pada air dan mengakibatkan laju disolusi yang terbatas sehingga membatasi penyerapan pada usus (Parekh *et al.*, 2017).

Meloksikam atau *4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida* memiliki rumus molekul C₁₄H₁₃N₃O₄S₂. Berat molekul dari meloksikam adalah 351,40 dengan pemerian serbuk kuning pucat, pK_a dalam air 4,80 dalam air/etanol (1:1) 4,2 dalam air/etanol (1:4) 4,63 dan memiliki titik lebur sebesar 254°C, kelarutan meloksikam ialah larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam methanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam air; dalam PEG-400 sebesar 3,763 g/L; dalam pelarut campuran PEG-400 dan etanol perbandingan (9:1) sebesar 4,023 g/L (Jouyban, 2010).



Gambar 1. Struktur Meloksikam (Depkes RI, 2024)

2.2. Biopharmaceutics Classification System

BCS atau *Biopharmaceutics Classification System* adalah kerangka ilmiah untuk mengklasifikasikan zat obat berdasarkan kelarutannya dalam air dan permeabilitas usus. Hal ini memungkinkan untuk memprediksi farmakokinetik in vivo dari pelepasan segera oral produk obat. BCS memperhitungkan tiga faktor utama yaitu, kelarutan, permeabilitas usus, dan laju disolusi, yang mengatur laju dan jumlah obat yang dapat diserap dari bentuk sediaan oral (Parida *et al.*, 2024). Berdasarkan klasifikasinya BCS dibagi menjadi 4 kelas seperti tabel di bawah:

Tabel 1. *Biopharmaceutics Classification System*

Kelas	Kelarutan	Permeabilitas
I	Tinggi	Tinggi
II	Rendah	Tinggi
III	Tinggi	Rendah
IV	Rendah	Rendah

Sumber: (Parida *et al.*, 2024)

Berikut adalah penjelasan tiap kelas dari BCS:

1. BCS kelas I

Obat golongan ini memiliki permeabilitas yang tinggi dan kecepatan disolusi yang tinggi. Secara umum, bahan kimia ini terserap dengan baik. Kecepatan pelarutan obat kelas I dirancang sebagai produk pelepasan instan yang biasanya melebihi kecepatan pengosongan lambung. Sebagai konsekuensinya, penyerapan hampir 100% dapat diharapkan untuk larut dalam waktu 30 menit

pada studi disolusi in vitro pada berbagai tingkat pH. Oleh karena itu, studi bioekivalensi in vivo tidak diperlukan untuk memastikan komparabilitas produk (Mali & Karande, 2021).

2. BCS kelas II

Obat dengan BCS kelas II memiliki bilangan serapan yang tinggi tetapi disolusi yang rendah. Disolusi obat in vivo merupakan langkah pembatas kecepatan penyerapan kecuali pada obat dengan jumlah dosis yang tinggi.

Penyerapan obat kelas II biasanya lebih lambat dibandingkan kelas I dan terjadi dalam jangka waktu yang lebih lama. Contoh dari obat ini adalah meloksikam, danazol, asam mefenamat, nifedipin dan ketokonazol (Mali & Karande, 2021).

3. BCS kelas III

Permeabilitas obat merupakan tahap penentu laju absorpsi obat, namun obat dilarutkan dengan sangat cepat. Obat-obatan ini menunjukkan variasi yang tinggi dalam kecepatan dan tingkat penyerapan obat. Karena disolusinya cepat, variasi ini disebabkan oleh perubahan fisiologi dan permeabilitas membrane daripada faktor bentuk sediaan. Jika formulasi tidak mengubah permeabilitas atau waktu durasi gastrointestinal, maka kriteria kelas I dapat diterapkan. Contoh obat dari kelas ini ialah simetidin, ranitidin, asiklovir, neomycin B, atenolol, dan kaptopril (Mali & Karande, 2021).

4. BCS kelas IV

Permeabilitas rendah dan kelarutan rendah merupakan obat dengan BCS kelas IV. Bahan kimia tersebut memiliki bioavailabilitas yang rendah; obat-obat tersebut biasanya diserap dengan buruk oleh mukosa usus, dan tingkat variabilitas yang besar diperkirakan disebabkan oleh bioavailabilitas oral yang buruk. Bahan kimia ini tidak hanya sulit untuk larut, namun juga memiliki permeabilitas yang rendah di seluruh mukosa GI setelah dilarutkan. Obat-obat ini terkenal sulit untuk disintesis dan dapat memiliki variabilitas antar dan intra-subjek yang signifikan (Mali & Karande, 2021).

2.3. Bioavailabilitas

Bioavailabilitas merupakan persentase dan kecepatan zat aktif dalam obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian. Setelah diabsorpsi, obat akan melewati lumen usus dan masuk ke hati melalui vena porta. Di hati, sebagian besar obat dimetabolisme menjadi bentuk tidak aktif untuk dieliminasi, sehingga mengurangi jumlah obat yang masih aktif dalam tubuh. Proses ini dikenal sebagai efek lintas pertama atau metabolisme lintas pertama (*first-pass effect/first-pass hepatic metabolism*) (Dalle *et al.*, 2024). Bioavailabilitas merujuk pada proporsi obat yang mencapai sirkulasi sistemik setelah diberikan.

Rute pemberian per-oral adalah metode yang paling umum dan sederhana, namun bioavailabilitas melalui rute ini dipengaruhi oleh absorpsi atau penyerapan dimana sifat fisik obat berperan penting untuk menentukan apakah obat dapat melewati dinding usus atau tidak dan dapat dipengaruhi oleh formulasi obat. Penyerapan dapat sempurna ataupun tidak dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung, adanya interaksi dengan obat lain, dan penyakit pada saluran cerna. Meloksikam merupakan salah satu contoh obat yang sangat dipengaruhi oleh faktor absorpsi, kelarutan, dan sifat fisik meloksikam membatasi kemampuannya untuk diserap secara efektif, sehingga bioavailabilitasnya rendah (Dalle *et al.*, 2024).

2.4. Kelarutan

Kelarutan dan permeabilitas obat merupakan salah satu hal yang krusial dalam menentukan bioavailabilitas atau ketersediaan hayati (Mali & Karande, 2021). Menurut Ansel (2011), suatu bahan obat yang diberikan melalui rute apapun obat tersebut harus mempunyai kemampuan larut dalam air yang nantinya akan mempengaruhi efek terapeutiknya. Senyawa obat yang tidak larut dalam air memungkinkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu, sehingga akan menghasilkan respon terapeutik minimum. Kelarutan dapat didefinisikan sebagai

seberapa banyak 1 bagian berat dari padatan atau 1 bagian volume dari cairan yang dapat larut dalam volume tertentu dari pelarut, di mana 1 gram padatan atau 1 ml cairan larut dalam sejumlah pelarut tertentu. Apabila kelarutan suatu zat belum diketahui dengan pasti, kelarutannya dapat dinyatakan menggunakan istilah-istilah tertentu seperti berikut berdasarkan (Depkes RI, 2024):

Tabel 2. Istilah Perkiraan Kelarutan

Istilah Kelarutan	Jumlah Bagian Pelarut Diperlukan Untuk Melarutkan 1 Bagian Zat
Sangat Mudah Larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah Larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak Sukar Larut	30 sampai 100 bagian
Sukar Larut	100 sampai 1000 bagian
Sangat Sukar Larut	1000 sampai 10.000 bagian
Praktis Tidak Larut	Lebih dari 10.000 bagian

Sumber: (Depkes RI, 2024)

Kelarutan fase kokristal dipengaruhi secara proporsional oleh kelarutan bahan aktif farmasi dan koformer dalam pelarut yang digunakan. Fase kokristal yang terbentuk dari satu bahan aktif farmasi dengan berbagai koformer akan memiliki kelarutan yang sesuai dengan tingkat kelarutan masing-masing koformer. Kokristal yang dibentuk dengan koformer yang memiliki kelarutan tinggi akan menunjukkan kelarutan yang tinggi juga. Kokristal terdiri dari komponen-komponen dengan berbagai tingkat ionisasi dan polaritas yang berbeda. Interaksi antara bahan aktif dan pelarut, terutama jika pelarut polar sangat memengaruhi kelarutan kokristal. Jika molekul bahan aktif atau koformer memiliki gugus fungsi polar, maka akan berinteraksi secara khusus dengan air, yang dapat memengaruhi kelarutan. Selain itu, penyimpangan dari kelarutan dapat terjadi karena bahan aktif dapat membentuk kompleks dengan komponen lainnya (Mali & Karande, 2021).

2.5. Disolusi

Disolusi merupakan proses perpindahan molekul obat dari bentuk padat menjadi larutan dalam medium cair (cairan tubuh). Ketika obat larut, partikel padat terpisah menjadi molekul yang kemudian bercampur dengan cairan dan tampak menjadi bagian dari cairan. Proses disolusi terjadi ketika molekul obat terlepas dari fase padat (bentuk sediaan) dan masuk ke fase larutan (cairan tubuh). Secara fisikokimia, disolusi merupakan suatu proses masuknya suatu zat padat ke dalam fasa pelarut melalui beberapa tahap yang melibatkan berbagai reaksi heterogen antara fasa zat terlarut-zat terlarut (solute-solute) dan fasa pelarut pada antarmuka zat terlarut dan pelarut (Chicade *et al.*, 2023).

Dalam pengembangan formulasi obat dan kontrol kualitas, uji laju disolusi berperan penting dalam meninjau konsistensi dan kestabilan produk obat, uji laju disolusi merupakan teknik yang relatif cepat dan murah untuk memperkirakan bagaimana obat akan diserap dalam tubuh (Darusman, 2021). Menurut Ansel (2011), laju disolusi obat dapat ditingkatkan dengan cara mengurangi ukuran partikel obat. Selain itu dapat dilakukan dengan cara meningkatkan kelarutannya dalam lapisan difusi.

Kecepatan suatu zat padat terlarut dalam pelarutnya dapat dilihat melalui persamaan yang dikembangkan oleh *Noyes-Whitney*, persamaan tersebut ialah:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA(t)}{L} (c_s - c_b) = k_c A(t) (c_s - c_b)$$

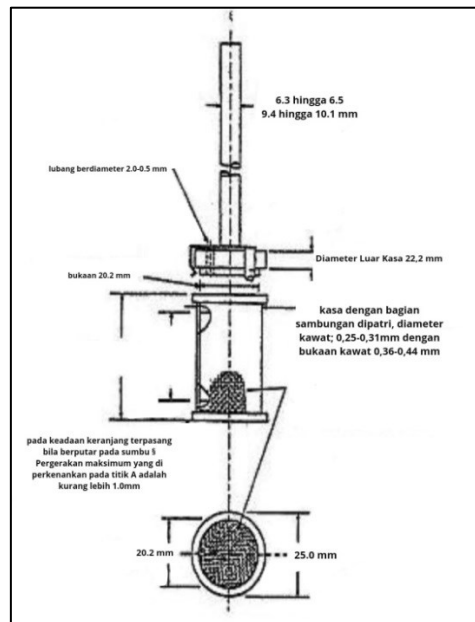
Berdasarkan persamaan di atas m adalah total massa terlarut, A adalah luas permukaan total partikel yang larut pada waktu t , D adalah koefisien difusi zat terlarut dalam pelarut, L adalah ketebalan lapisan batas pelarut yang tidak diaduk yang mengelilingi partikel. C_s adalah kelarutan pelarut dalam zat terlarut (konsentrasi zat terlarut tertinggi dalam pelarut pada kondisi saat ini), dan C_b adalah konsentrasi massa zat terlarut dalam seluruh volume pelarut yang

dipertimbangkan. Koefisien difusi D dan ketebalan lapisan batas L dapat digantikan dengan koefisien perpindahan massa $K_c = D/L$ (Seager *et al.*, 2018).

Berdasarkan Depkes RI (2024), terdapat beberapa tipe alat yang dapat digunakan dalam pengujian disolusi, yaitu:

a. Tipe keranjang

Terdiri dari beberapa kompartemen yaitu wadah yang tertutup berbahan kaca atau transparan yang inert; sebuah motor; batang logam yang dapat digerakan oleh motor; dan keranjang yang memiliki bentuk silinder. Wadah akan tercelup kedalam sebagian tangas air yang sesuai, tangas ini memiliki ukuran sedemikian rupa sehingga akan mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung.

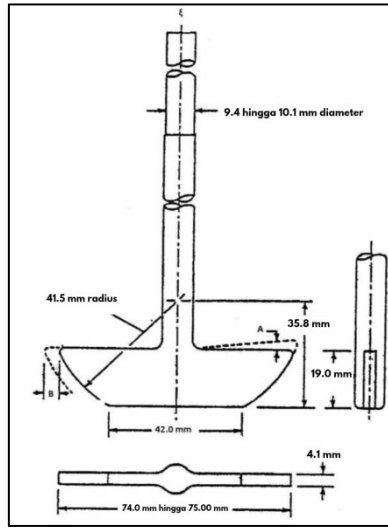


Gambar 2. Alat disolusi tipe keranjang (Depkes RI, 2024)

b. Tipe Dayung

Pada tipe ini kompartemen yang dimiliki sama seperti tipe keranjang hanya saja pada tipe ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang yang berfungsi sebagai pengaduk, umumnya alat ini dapat dilengkapi dengan sel

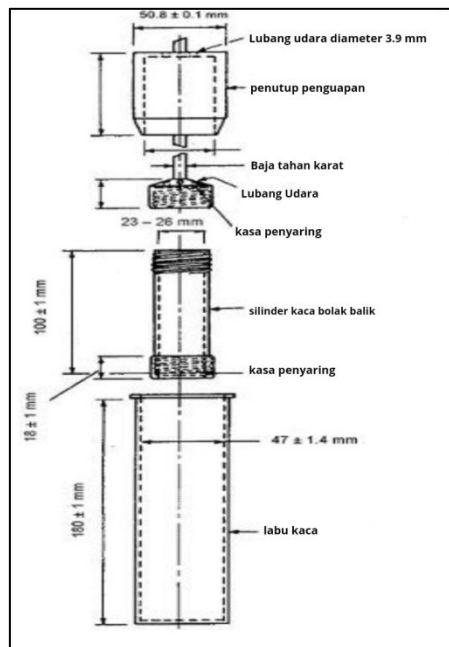
difusi (*Paddle Over Disk*) (Nurahmanto *et al.*, 2017). Berdasarkan Depkes RI (2024), untuk uji disolusi meloksikam dapat digunakan menggunakan alat disolusi tipe 2, dengan waktu pengujian selama 30 menit dan kecepatan 75rpm. Digunakan media disolusi 900 ml dengan dapar fosfat pH 7,5 pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20° C dan 25° C.



Gambar 3. Alat disolusi tipe dayung (Depkes RI, 2024)

c. Tipe Silinder Kaca Bolak-Balik

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak-balik; penyambung inert dari baja tahan karat dan kasa propilen yang dibuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambung bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak-balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk mengerakkan silinder bolak-balik secara vertikal dalam labu dan, jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain (Depkes RI, 2024).

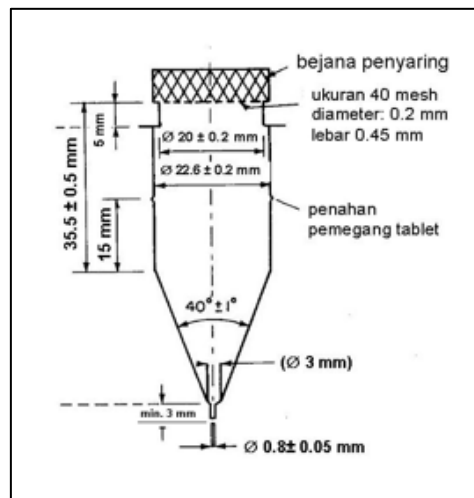


Gambar 4. Alat disolusi tipe silinder kaca bolak-balik (Depkes RI, 2024)

d. Tipe Sel Yang Dapat Dialiri

Alat ini terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. ukuran sel dinyatakan masing-masing dalam monografi, alat ini memiliki cara kerja dengan cara mendorong media disolusi ke atas melalui pompa sel.

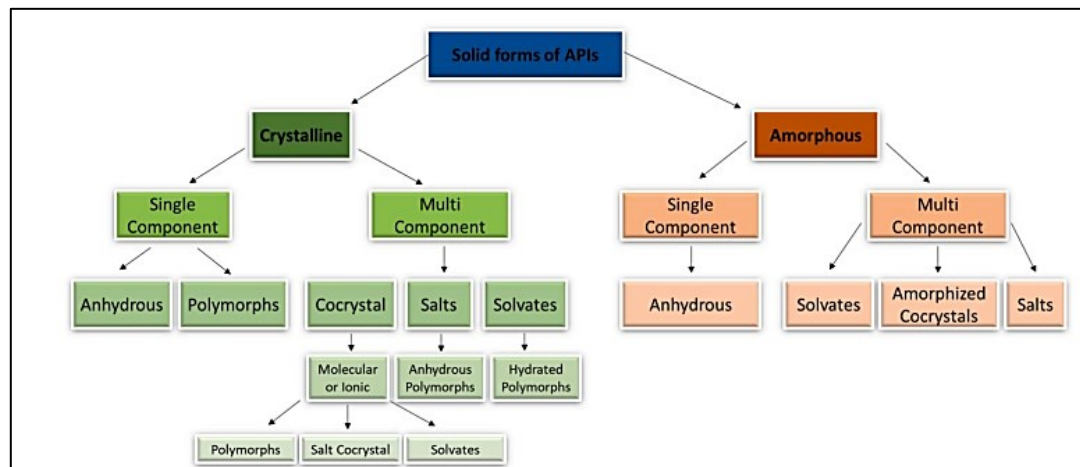
Pompa ini memiliki kapasitas aliran antara 240ml/jam dan 960 ml/jam, dengan laju alir baku 4ml, 8ml, dan 16ml per menit. Alat memberikan aliran konstan 5% dari laju alir; profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 denyut/menit (Depkes RI, 2024).



Gambar 5. Alat disolusi tipe sel yang dapat dialiri (Depkes RI, 2024)

2.6. Sifat Padatan Obat

Pada tingkat yang luas, API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dapat diklasifikasikan sebagai amorf atau kristal, dan gambaran umum mengenai bentuk padatan ini disajikan pada gambar 6. Bahan amorf multikomponen mencakup solvat/hidrat, garam, dan bahan koamorf (interaksi antarmolekulnya sangat lemah atau bahkan tidak ada sama sekali) (Naralaa *et al.*, 2022). Kristal komponen tunggal dapat dianggap anhidrat, namun juga dapat menunjukkan polimorfisme, di mana berbagai susunan molekul dari bahan aktif farmasi dapat terjadi. Polimorfisme ini dapat menyebabkan variasi dalam stabilitas, kelarutan, dan sifat fisikokimia lainnya (Higashi *et al.*, 2017). Bahan kristal multikomponen termasuk dalam salah satu dari tiga kategori utama hidrat/solvat, garam, dan kokristal.



Gambar 6. Klasifikasi berbagai bentuk padatan BAF menurut struktur dan komposisi bentuk komponen tunggal/multi (O'Sullivan *et al.*, 2022)

Berbeda dengan dengan polimorf bahan aktif farmasi, kokristal mengandung lebih dari satu jenis molekul dan tidak seperti garam, komponen kokristal berinteraksi secara non-ionik. Pembentukan kokristal atau garam dapat diprediksi dari nilai Δ pKa asam dan basa, nilai ini merupakan selisih antara nilai pKa antara donor proton (asam) dan akseptor proton (basa). Pembentukan garam umumnya terjadi antara asam dan basa jika nilai Δ pKa $[\text{pKa (basa)} - \text{pKa (asam)}] > 2$ atau 3. Nilai Δ pKa yang lebih kecil (<0) hampir akan mengakibatkan pembentukan kokristal, namun nilai Δ pKa antara 0 dan 3 tidak memberikan perbedaan yang jelas antara kokristal dan garam (Buddhadev & Garala, 2021).

2.7. Interaksi Fisika Sistem Biner

Interaksi antarmolekul dalam sistem biner dapat terjadi pada dua bahan yang serupa, kesamaan umumnya didasarkan pada rumus molekul dan struktur internal atau tingkat simetri kisi kristalinitas. Interaksi sering ditemukan dalam teknologi farmasi termasuk seperti campuran eutektik, larutan padat (kristal campuran), dan senyawa molekuler (kokristal) (Simorangkir, 2020). Berikut adalah penjelasan mengenai tiap-tiap interaksi:

1. Konglomerat (eutektik): terdiri dari dua komponen atau lebih bahan padat yang tidak larut satu sama lain dan tetap dalam bentuk kristal mereka masing-masing yang ketika dicampur pada komposisi tertentu memiliki titik lebur yang lebih rendah daripada komponen individu.
2. Larutan padat (kristal campuran): fase padat di mana dua atau lebih komponen dicampur secara homogen pada tingkat atom atau molekul dalam struktur kristal.
3. Senyawa molekuler (kokristal): senyawa molekuler yang terbentuk di zona pencampuran fase padat yang memiliki sifat yang berbeda dari kedua komponen.

Kombinasi antara bahan aktif dan eksipien dapat menyebabkan terjadinya transformasi dan interaksi padat dalam fisika dan kimia. Interaksi antara bahan-bahan dalam bentuk sediaan obat dapat menyebabkan pembentukan pengotor baru, masalah dalam proses persiapan dan pembuatan, serta perubahan sifat fisikokimia zat aktif obat. Ketika dilakukan pencampuran antara meloksikam dan asam suksinat interaksi antarmolekul yang akan terjadi adalah interaksi senyawa molekuler yang akan membentuk kokristal.

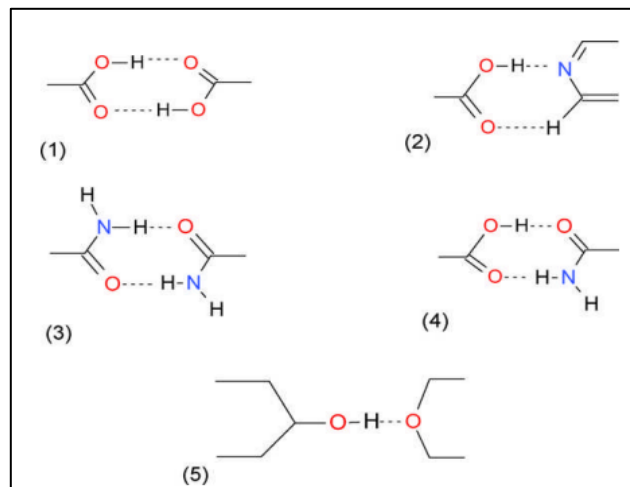
2.8. Kokristal

Kokristal adalah kompleks kristal yang terdiri dari dua atau lebih molekul konstituen yang bergabung dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen, terutama ikatan hidrogen. Proses pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain. Kokristal dibuat untuk memperbaiki sifat kelarutan, laju disolusi suatu obat tanpa merubah efek farmakologi dari bahan aktif obat itu sendiri (Najih *et al.*, 2023). Perubahan struktur molekuler dalam kristal, seperti modifikasi bentuk kristal dan penggabungan dengan senyawa lain dalam kisi kristal yang sama (kokristal), telah terbukti mampu mengubah sifat fisikokimia suatu senyawa (Peratiwi *et al.*, 2016).

Menurut (Putri *et al.*, 2023) kokristal menjadi salah satu usaha dalam peningkatan kelarutan dan laju disolusi suatu Bahan Aktif Farmasi (BAF). Pembentukan kokristal dapat mengakibatkan adanya perubahan kisi kristal dan *atomic packing* dalam unit sel yang mampu merubah sifat-sifat fisika dan kimia, termasuk kelarutannya (Susanto *et al.*, 2024). Secara umum, potensi kegunaan dari kokristal farmasi cenderung terkait dengan bahan aktif farmasi pada *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah (Haskins & Zaworotko, 2021).

Pembentukan kokristal dapat dijelaskan melalui keberadaan donor dan akseptor ikatan hidrogen dari bahan aktif seperti meloksikam dan koformer, serta interaksi ikatan yang terjadi di antara keduanya (Najih *et al.*, 2023). Ikatan hidrogen yang kuat terjadi ketika atom hidrogen terikat secara nonkovalen dengan atom yang memiliki elektronegativitas yang tinggi, seperti nitrogen, dan berinteraksi dengan atom akseptor sebagian bermuatan negatif dan relatif kurang polar, seperti oksigen. Untuk hidrogen lemah, atom hidrogen terikat pada elektron yang lemah menarik donor seperti karbon, dan berinteraksi dengan kelompok akseptor seperti awan π -elektron dari cincin aromatik. Jarak donor akseptor sering digunakan untuk menilai kekuatan ikatan hidrogen.

Kokristal dapat terbentuk ketika obat dan koformer berinteraksi satu sama lain melalui interaksi nonkovalen seperti ikatan hidrogen dan gaya *vander waals*. Ikatan hidrogen berperan penting dan bertanggung jawab dalam pembentukan kokristal. Gugus fungsi yang ada di bahan aktif farmasi berinteraksi dengan gugus fungsi yang ada di koformer dan akhirnya akan berinteraksi satu sama lain. Asam karboksilat, amida, dan alkohol adalah kelompok fungsional umum dari bahan aktif farmasi dan koformer yang terlibat dalam pembentukan kokristal (Buddhadev & Garala, 2021).



Gambar 7. Ikatan Hidrogen dalam kokristalisasi (Gao *et al.*, 2017)

Gambar 7 pada poin (1) dan (3), menunjukkan ikatan hidrogen yang menghasilkan formasi supramolekuler homosinton. Sementara itu, pada poin (2), (4), dan (5), terjadi formasi heterosinton. Keunggulan kokristal dalam teknologi formulasi farmasi terletak pada kemampuannya untuk mengubah sifat fisikokimia seperti titik leleh, stabilitas, kelarutan, dan laju disolusi. Hal ini dimungkinkan berkat interaksi intermolekuler antara bahan aktif dan koformer, yang diatur dalam perbandingan stoikiometri tertentu. Setiap teknik yang mampu menggabungkan dua atau lebih molekul (dalam hal ini bahan aktif farmasi dan koformer) melalui interaksi non-kovalen diproses kristalisasi dapat dianggap sebagai teknik kokristalisasi, karakteristik akhir kokristal seperti kemurnian, ukuran partikel dan distribusi ukuran serta morfologi dipengaruhi oleh teknik kokristal (Rodrigues *et al.*, 2018).

Ada beberapa aspek yang perlu diperhatikan ketika memilih metode kristalisasi, misalnya bahan aktif farmasi dan labilitas koformer, kelarutan, stabilitas, kerentanan terhadap pembentukan polimorf, solvat atau amorf adalah aspek yang perlu dipertimbangkan (Izutsu *et al.*, 2016).

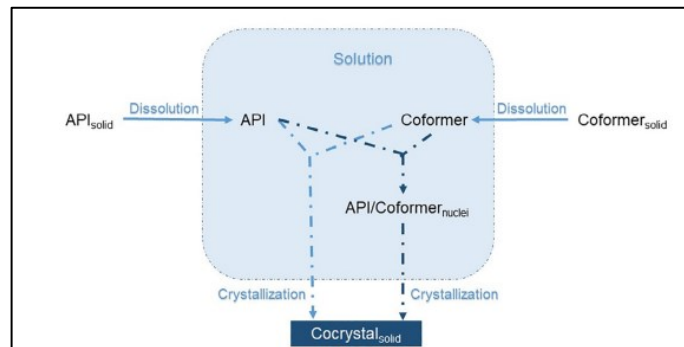
Metode kokristalisasi dapat diklasifikasikan sebagai termodinamika atau metode kinetik. Metode kinetik melibatkan kondisi non-ekuilibrium, bergantung pada energi sistem dan pada durasi reaksi. Metode *slurry*, *spray drying*, dan penggiling adalah beberapa metode kinetik. Untuk metode termodinamika, reaksi terjadi dalam kesetimbangan kondisi dan biasanya membutuhkan banyak waktu untuk diselesaikan seperti metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*) dan *Hot Melt Extrusion* (Rodrigues *et al.*, 2018). Dalam pembuatan kokristal ada beberapa cara yang dapat dilakukan, seperti penjelasan di bawah:

2.8.1. Metode Kinetik

A. *Slurry*

Dalam kokristal metode *slurry* atau metode bubur pelarut ditambahkan ke bahan aktif farmasi bersama dengan koformer yang sesuai. Pelarut dipilih berdasarkan kelarutan BAF dan koformer dalam larutan diikuti dengan pengadukan yang dilakukan untuk pembentukan kokristal. Pelarut kemudian diuapkan pada suhu kamar untuk memperoleh kokristal dan dapat dilakukan XRD untuk karakterisasinya (Thayyil *et al.*, 2020). Menurut (Haskins & Zaworotko, 2021) penggunaan metode *slurry* dalam pembuatan kokristal lebih efisien dan variabelnya dapat dioptimalkan untuk menghasilkan produk dengan kemurnian tinggi. Selain itu teknik ini memiliki kelebihan yaitu menghasilkan produk yang stabil secara termodinamika, penggunaan pelarut pada teknik ini lebih ekonomis karena hanya membutuhkan pelarut dalam jumlah kecil, di nilai secara keamanannya juga teknik ini dinilai lebih aman karena penggunaan pelarut yang kecil. *Slurry* dapat digunakan sebagai alternatif lain untuk kokristal dengan komponen yang mempunyai kelarutan yang berbeda.

Menurut (Rodrigues *et al.*, 2018) SMPT atau *Solution Mediated Phase Transformation* yang ada pada gambar 8 merupakan representasi dari teknik *slurry*, dalam metode SMPT ketika bahan aktif farmasi dan koformer bersentuhan dengan pelarut, maka kedua bahan akan larut secara terpisah sesuai dengan kelarutannya. Setelah nukleasi dan pertumbuhan kokristal, konsentrasi komponen dalam larutan berkurang, yang menyebabkan ketidakjenuhan. Hal ini memicu pembubaran senyawa secara bertahap dan kokristalisasi posterior, hingga aktivitas suatu senyawa menurun hingga nilai kritisnya.



Gambar 8. Skema proses *solution mediated phase transformation* (SMTP) (Rodrigues *et al.*, 2018)

B. *Spray Draying*

Pengeringan semprot adalah teknik yang banyak digunakan dalam industri farmasi untuk rekayasa partikel dan memiliki karakteristik yang tepat untuk menghasilkan kokristal dalam skala besar dengan sifat-sifat yang ditingkatkan dalam hal kemurnian, ukuran partikel, morfologi, dan densitas. Sifat mikrometrik partikel sangat penting untuk mengoptimalkan kinerjanya dalam inhalasi (aerodinamika), bioavailabilitas (tingkat disolusi tinggi di tempat penyerapan), atau daya tekan dan kompak (pembuatan tablet dan kapsul). Teknik ini memiliki keunggulan dibandingkan teknik kokristalisasi dari

larutan, karena dapat digunakan untuk menghasilkan kokristal murni dari sistem yang saturasinya tidak kongruen. Karena semua karakteristik yang disebutkan ini, pengeringan semprot adalah teknik yang rasional untuk digunakan dalam produksi kokristal dalam skala kecil maupun besar (Grossjohann *et al.*, 2015)

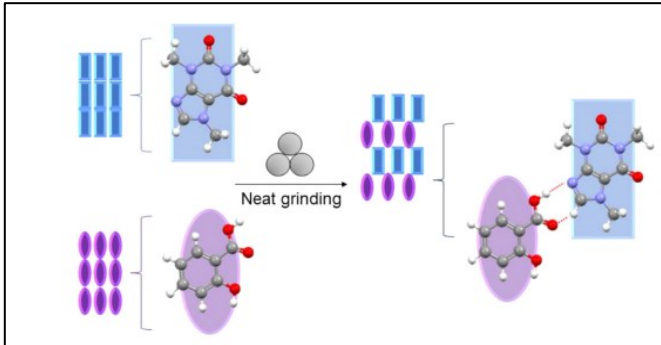
2.8.2. Teknik Penggilingan

Dinamakan oleh *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) sebagai inovasi kimia dengan potensi yang baik, mekanokimia atau penggilingan menawarkan peluang untuk menghasilkan perubahan paradigma dalam sains dan masyarakat dengan membuka kemungkinan baru dalam bidang kimia. Reaksi kimia saat ini tidak hanya bergantung pada pelarut tetapi juga sangat bergantung pada penggunaan panas, cahaya, atau listrik untuk memulai reaksi. Namun, dengan memberikan pemanasan lokal yang sangat tinggi melalui aksi mekanis, mekanokimia memungkinkan kita untuk menargetkan molekul dan material yang sebelumnya dianggap tidak mungkin disintesis dan mengaksesnya dengan cara yang bebas pelarut (Gröls & Castro-Dominguez, 2021). Metode penggilingan untuk mendapatkan kokristal dibagi menjadi dua teknik utama: penggilingan kering dan penggilingan dengan bantuan cairan (Rodrigues *et al.*, 2018).

a. Penggilingan kering

Penggilingan kering atau penggilingan dalam keadaan padat, melibatkan pencampuran komponen kokristal dalam proporsi stoikiometris secara bersama-sama dalam keadaan padat dan menggilingnya, baik secara manual menggunakan lumpang dan alu, atau secara mekanis menggunakan *ball mill* atau *vibratory mill*. Kokristal piracetam dengan asam sitrat dan asam tartarat telah diperoleh melalui teknik ini. Penggilingan kering secara manual memiliki beberapa masalah dalam hal reproduksibilitas, sehingga

metode mekanis lebih disarankan untuk kokristalisasi yang efisien (Rodrigues *et al.*, 2018).



Gambar 9. Pembentukan kokristal secara mekanokimia (Gröls & Castro-Dominguez, 2021)

b. Penggilingan dengan bantuan cairan

Penggilingan dengan bantuan cairan yang sebelumnya dikenal sebagai penggilingan dengan tetesan pelarut, pengulian, atau penggilingan basah, didasarkan pada penambahan sejumlah kecil pelarut yang berfungsi sebagai katalis untuk meningkatkan kinetika pembentukan kokristal. Metode ini menawarkan manfaat lain dibandingkan metode penggilingan kering, seperti hasil yang lebih tinggi, kristalinitas produk yang lebih baik, dan kemampuan untuk mengontrol pembentukan polimorf (Rodrigues *et al.*, 2018).

2.9. Koformer

Koformer adalah salah satu bahan yang digunakan dalam kokristal dengan fungsi untuk menurunkan agregasi antar molekul kristal (Rachmaniar *et al.*, 2020). Koformer membantu menstabilkan zat aktif dalam sistem melalui beberapa cara seperti interaksi dengan zat aktif melalui ikatan hidrogen, pembentukan garam, atau hanya dengan pencampuran molekul secara merata. Rasio molar antara zat aktif dan koformer merupakan parameter penting dalam formulasi. Rasio ini menunjukkan seberapa baik kedua komponen tersebut berinteraksi dan seberapa stabil sistem ko-amorf yang dihasilkan (Dewi *et al.*, 2021). Koformer sering dipilih berdasarkan gugus fungsi yang mampu berikatan hidrogen komplementer dengan zat obat. Karena interaksinya terarah, ikatan hidrogen yang kuat akan memengaruhi pengenalan molekul (Kuminek *et al.*, 2016).

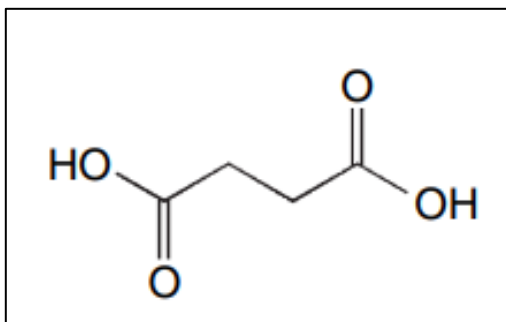
Koformer yang paling umum digunakan adalah koformer golongan asam karboksilat, seperti asam suksinat, asam fumarat, asam oksalat, dan asam sitrat. Asam fumarat adalah padatan kristal tidak berwarna dengan rumus molekul $C_4H_4O_4$, asam fumarat memiliki kelarutan dalam air sebesar 7g/L (Singh *et al.*, 2023). Asam oksalat adalah asam alfa, omega-dikarboksilat yang tidak berbau dan memiliki kelarutan dalam air sekitar 220mg/ml energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara asam oksalat dengan meloksikam sebesar 20,4594 kcal/mol, hal ini menunjukkan bahwa kestabilan dan konformasi ikatannya rendah (Najih *et al.*, 2023). Asam sitrat termasuk koformer yang dapat digunakan sebagai koformer dalam pembuatan kokristal, asam sitrat memiliki kelarutan didalam air sebesar 592mg/ml namun asam sitrat tidak stabil, terutama jika dalam keadaan lembab. Energi yang dibutuhkan asam sitrat dalam membentuk ikatan hidrogen dengan meloksikam sebesar -94,0988kcal/mol (Najih *et al.*, 2023).

Asam suksinat dan meloksikam dapat membentuk kokristal karena gugus sulfonamida ($-SO_2NH$) milik meloksikam dan gugus karbonil ($C=O$) milik asam

suksinat dapat berperan sebagai donor atau akseptor ikatan hidrogen. Selain itu, meloksikam juga memiliki cincin thiazol dan cincin benzothiazine yang dapat berinteraksi dengan asam suksinat melalui ikatan hidrogen. Gugus karboksil asam suksinat dapat berikatan hidrogen dengan gugus sulfonamida dan karbonil dari meloksikam. Asam suksinat dilaporkan dapat membentuk kokristal dengan baik terhadap Bahan Aktif Farmasi lainnya (Zaini *et al.*, 2020). Penelitian (Jessica *et al.*, 2022) berhasil membuat kokristal aseklofenak dan asam suksinat dengan perbandingan 1:1 yang dapat dilihat dari hasil karakterisasi kokristal. Penelitian yang juga dilakukan oleh (Najih *et al.*, 2021) bahwa asam suksinat dapat membentuk kokristal dengan ketokonazol dengan perbandingan 1:1.

2.10. Asam Suksinat

Asam suksinat (asam butanadioat, $C_4H_6O_4$) gambar 10 merupakan asam dikarboksilat simetris dengan empat atom karbon, yang membentuk kristal tidak berwarna dan tidak berbau, memiliki rasa asam yang khas. Asam ini larut air dan sedikit larut dalam etanol, eter, aseton, dan gliserol. Asam suksinat memiliki titik leleh $185-191^{\circ}C$ (Goldberg & Stefan Rokem, 2019). pK_{a1} 4,24 dengan massa molar 118.09, larut dalam air sekitar 71 mg/ml dan stabil dalam lingkungan sekitar. Jumlah donor ikatan hidrogen sebanyak 2 dan jumlah akseptor ikatan hidrogen sebanyak 4 (Singh *et al.*, 2023). Asam suksinat adalah asam C-4 bikarboksilat yang disintesis sebagai intermediat penting dalam siklus asam trikarboksilat (TCA) (Zhu & Tang, 2017). Asam suksinat memiliki kelarutan yang baik dalam air, yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi (API) yang termasuk dalam BCS kelas II. Asam suksinat umumnya digunakan sebagai koformer untuk pembuatan kokristal (Singh *et al.*, 2023). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Najih *et al.*, 2023) energi yang diperlukan untuk membentuk ikatan OH-O dalam meloksikam dan asam suksinat sebesar $-94,0988$ kcal/mol, nilai energi ikatan negatif menunjukkan konformasi ikatan yang kuat dan stabil.



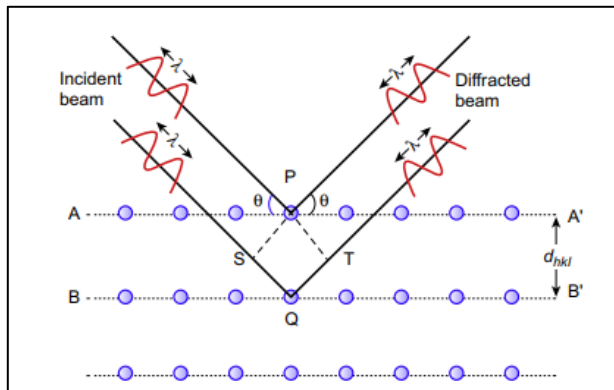
Gambar 10. Struktur Asam Suksinat (Goldberg & Stefan Rokem, 2019)

Menurut (Jessica *et al.*, 2022) asam suksinat merupakan salah satu bahan tambahan (eksipien) yang aman dan masuk kedalam daftar *Generally Gecognize as Safe* (GRAS) oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Ikatan antar molekul, seperti ikatan hidrogen, dapat dibentuk oleh gugus karboksilat yang terdapat dalam struktur asam suksinat dengan bahan aktif farmasi dalam pembentukan kokristal (Sulistyowaty *et al.*, 2022). Dua gugus karboksilat yang terdapat dalam struktur asam suksinat berperan sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen (Setyawan *et al.*, 2020). Kelarutan asam suksinat yang mudah larut dalam air telah dibuktikan melalui pembentukan kokristal sildenafil sitrat-asam suksinat dengan rasio molar 1:1. Peningkatan kelarutan kokristal sildenafil sitrat hingga 5 kali lipat, begitu pula pembentukan kokristal karbamazepin-asam suksinat dengan rasio molar 2:1 (Sulistyowaty *et al.*, 2022).

2.11. Metode Karakterisasi kokristal

2.11.1. *X-Ray Diffraction*

X-Ray Diffraction (XRD) adalah teknik analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi material kristalin, seperti identifikasi struktur kristal (kualitatif) dan fase (kuantitatif) dalam suatu bahan dengan menggunakan radiasi sinar-X. Selain itu, XRD juga digunakan untuk mengungkapkan rincian lain seperti susunan berbagai jenis atom dalam kristal, adanya cacat, orientasi, dan cacat kristal (Hakim *et al.*, 2019).



Gambar 11. Representasi skematis dari penghamburan sinar-X oleh bidang kisi
(Gawas *et al.*, 2019)

Difraksi sinar-X dengan panjang gelombang beberapa angstrom akan tersebar ketika diarahkan pada kristal padat. Observasi struktur zat padat menggunakan difraksi sinar-X pertama kali dilakukan oleh W.L. Bragg pada tahun 1913. Penjelasan tentang difraksi Bragg adalah bahwa sinar-X dengan panjang gelombang tertentu ditembakkan ke kristal pada sudut θ . Sinar ini mengenai atom A pada bidang pertama dan atom B pada bidang kedua. Interferensi konstruktif terjadi jika kedua sinar-X tersebar sejajar dan perbedaan lintasan yang ditempuh adalah kelipatan dari λ , yaitu λ , 2λ , 3λ , dan seterusnya. Oleh karena itu, untuk menghasilkan interferensi konstruktif, perbedaan lintasan haruslah $n\lambda$ (dengan n adalah bilangan bulat) (Kamajaya, 2008). Persamaan difraksi dapat ditulis sebagai:

$$2d \sin \theta = n\lambda$$

Pada difraktor sinar-X, kristal diposisikan sedemikian rupa sehingga pengukuran dilakukan pada sudut 2θ , yang merupakan sudut yang dibentuk oleh sinar yang dihamburkan. Dengan demikian, pengamatan pada difraktor sinar-X menghasilkan data intensitas sinar yang dihamburkan (I) dan sudut difraksi (2θ) (Hamid, 2019).

2.11.2. *Differential Scanning Calorimetry*

Metode termal adalah metode yang umum digunakan dalam skrining kokristal, metode ini dianggap metode kimia ramah lingkungan. Selain itu, tidak memakan waktu yang lama, menggunakan sedikit komponen, dan memiliki hasil yang tinggi. Teknik yang biasa digunakan adalah DSC (*Differential Scanning Calorimetry*). Teknik ini menganalisis campuran fisik, yang terdiri dari dua komponen potensial kokristal, yang dipanaskan melampaui titik eutektik. Ketika hasilnya berupa puncak endotermik yang terkait dengan pelaburan eutektik menunjukkan pembentukan kokristal, maka kokristalisasi dianggap mungkin terjadi. Sebaliknya, jika terlihat puncak endotermik yang menunjukkan titik leleh atau degradasi dari senyawa individu, maka pembentukan kokristal dianggap tidak mungkin terjadi (Rodrigues *et al.*, 2018).

Metode mikroskopis termal memberikan gambaran visual pemahaman mengenai transisi fase yang terjadi saat memanaskan campuran koformer-bahan aktif farmasi sampai suhu tertentu. Metode ini disebut juga metode pencampuran-fusi di mana salah satu komponen (komponen pertama) meleleh terlebih dahulu. Kemudian diikuti oleh pelarutan komponen kedua ke dalam komponen yang meleleh. Rekristalisasi lengkap ini menghasilkan pembentukan 'zona pencampuran' yang menunjukkan pembentukan kokristal dari lelehan eutektik atau transformasi polimorfik dari kokristal (Sathisaran & Dalvi, 2018). Menurut (Fatahi *et al.*, 2022) kalibrasi DSC merupakan langkah penting untuk mendapatkan data yang baik. Mengenai kalibrasi suhu, kalibrasi multipoin, kalibrasi titik leleh dianjurkan mendekati dengan titik leleh sampel. Umumnya sampel yang digunakan sebanyak 10 mg dengan laju pemanasan 10° C/menit.

2.11.3. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

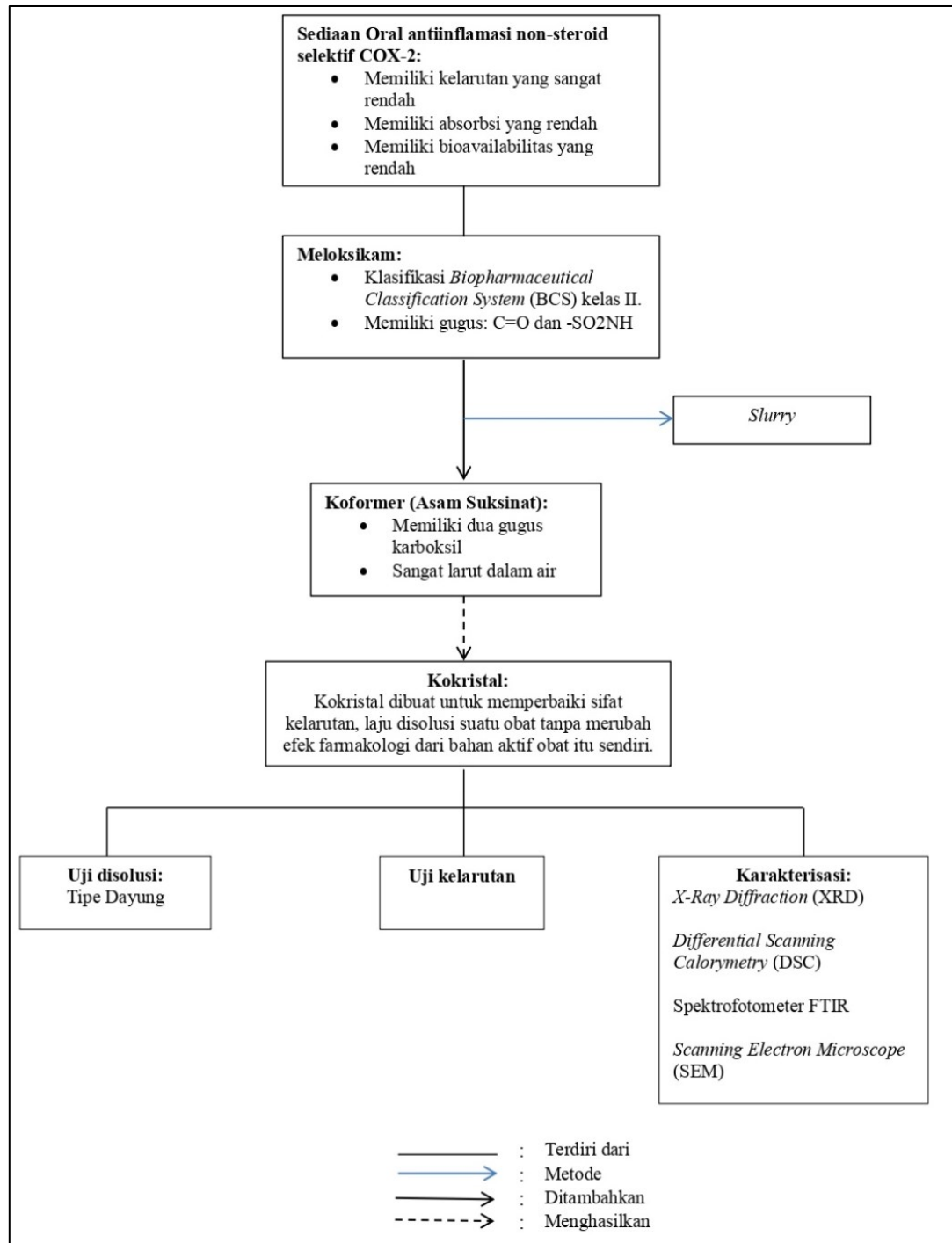
Terdapat beberapa teknik spektroskopi yang umum digunakan untuk mengkarakterisasi fase kokristal. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR) adalah teknik analisis non-destruktif yang digunakan untuk mengidentifikasi ikatan hidrogen dan konformasi molekul dalam fase kokristal dengan menghormati komponen murninya berdasarkan perbedaan dalam mode vibrasi yang ditunjukkan oleh sampel karena penyerapan cahaya (Sathisaran & Dalvi, 2018). Dalam spektrofotometer vibrasi (*infrared*) energi yang diserap atau disebarkan oleh ikatan kimia dalam kokristal akan berbeda dari komponen murninya, yang mengarah pada identifikasi perilaku struktural kokristal. Dalam spektrofotometer inframerah, kokristal menunjukkan spektrum pita yang berbeda dari obat murni dan koformer karena pembentukan ikatan hidrogen di antara keduanya. Perbedaan yang jelas terlihat pada pita gugus fungsional yang mengalami ikatan hidrogen (Thayyil *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Najih *et al.*, 2019) analisis FTIR meloksikam dilakukan pada panjang gelombang $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$.

2.11.4. *Scanning Electron Microscope*

Scanning Electron Microscope (SEM) adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menghasilkan gambar dengan resolusi tinggi dari permukaan sebuah sampel. Secara umum, SEM menghasilkan berkas elektron yang mencapai sampel dengan ukuran noktah (*spot size*) kurang dari 10 nm ($100\text{ \AA}$) dan membawa arus probe untuk menghasilkan citra (*image*) yang berkualitas baik (Subaer *et al.*, 2023). SEM terdiri dari beberapa komponen utama. Komponen pertama adalah tiga pasang lensa elektromagnetik yang berfungsi untuk memfokuskan berkas elektron menjadi titik kecil. Dua pasang *scan coil* kemudian digunakan untuk memindai permukaan sampel dengan

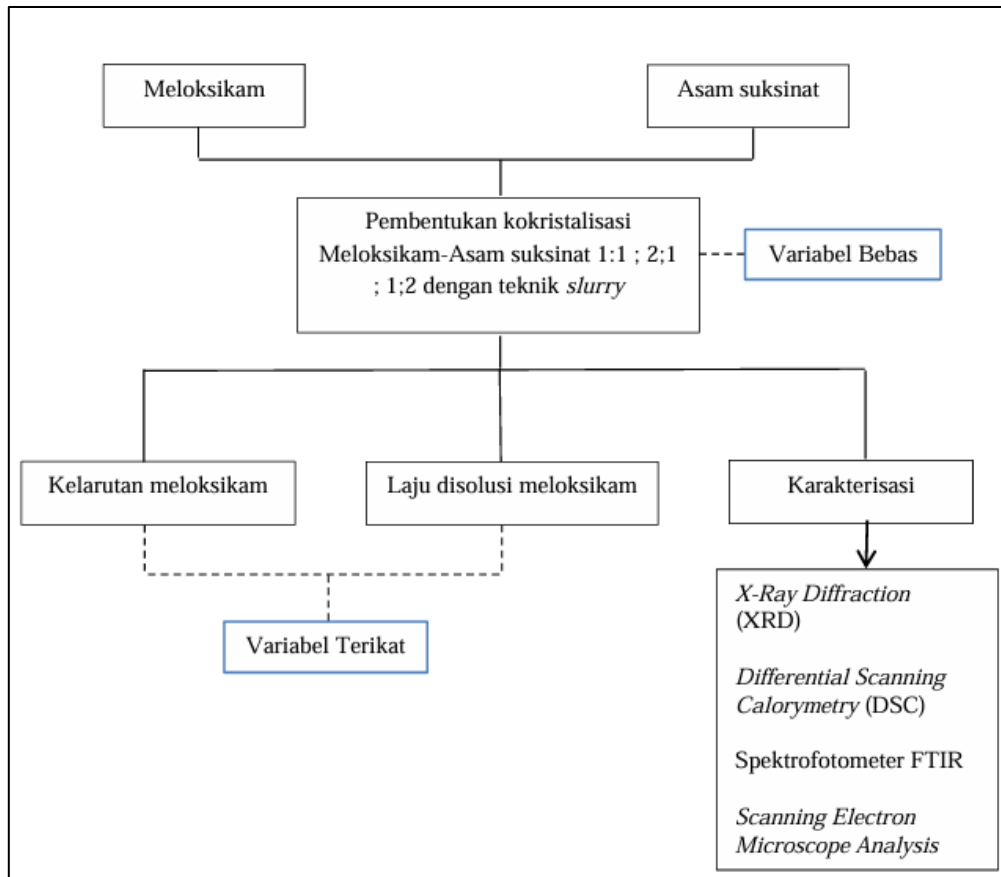
frekuensi yang bervariasi. Semakin kecil berkas elektron yang difokuskan, semakin tinggi resolusi lateral yang dapat dicapai. Kesalahan fisika pada lensa elektromagnetik, seperti astigmatisme, dikoreksi oleh perangkat stigmator, namun SEM tidak dilengkapi dengan sistem koreksi untuk kesalahan aberasi lainnya. Komponen kedua adalah sumber elektron, yang biasanya berupa filamen dari kawat tungsten atau beberapa jarum yang terbuat dari paduan *lantanum hexaboride* (LaB6) atau *cerium hexaboride* (CeB6), yang mampu menghasilkan berkas elektron dengan energi tunggal (monokromatik). Komponen ketiga adalah *imaging detector*, yang berfungsi mengonversi sinyal elektron menjadi gambar atau citra (Sujatno *et al.*, 2015).

2.12. Kerangka Teori



Gambar 12. Kerangka Teori (Zaini *et al.*, 2020)

2.13. Kerangka Konsep



Gambar 13. Kerangka Konsep

2.14. Hipotesis Penelitian

2.14.1. Hipotesis Null (H_0)

Tidak ada perbedaan kelarutan dan laju disolusi meloksikam sebelum dan setelah pembentukan kokristal dengan asam suksinat menggunakan metode *slurry*.

2.14.2. Hipotesis Alternatif (H_1)

Ada perbedaan kelarutan dan laju disolusi meloksikam setelah pembentukan kokristal dengan asam suksinat menggunakan metode *slurry*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian yang bersifat eksperimental laboratorik untuk mengetahui studi kokristalisasi meloksikam-asam suksinat dalam upaya meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari meloksikam menggunakan teknik *slurry*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di:

1. Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, untuk mengukur absorbansi sampel kelarutan, laju disolusi kokristal meloksikam-asam suksinat, dan analisis spektroskopi dari kokristal meloksikam-asam suksinat.
2. Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, untuk penyiapan dan pembuatan kokristal meloksikam-asam suksinat.
3. Laboratorium Biokimia Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, untuk melakukan uji kelarutan kokristal meloksikam-asam suksinat.
4. Laboratorium Terpadu Universitas Sumatera Utara, untuk melihat karakterisasi analisis *Scanning Electron Microscope* dan *Differential Scanning Calorimetry* kokristal meloksikam-asam suksinat.

5. Laboratorium Terpadu Universitas Negeri Padang, untuk melihat karakterisasi analisis *X-Ray Diffraction* kristal meloksikam-asam suksinat.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Oktober 2024 hingga Januari 2025.

3.3. Alat dan Bahan Penelitian

3.3.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Spectrophotometer UV-VIS* (Double Beam UV-1900 i SHIMADZU), *X-Ray Diffractometer* (merek Bruker S6 Jaguar), *Differential Scanning Calorimeter* (Metteler Toledo DSC 1), *Forier Transform Infrared Spectrophotometer* (IRSpirit SHIMADZU), *Scanning Electron Microscope* (Jeol JSM-6510), *Orbital Shaker*, alat uji disolusi dengan pengaduk dayung, timbangan analitik, perangkat lunak SPSS for windows, *erlenmeyer*, *beaker glass*, kertas saring, kertas label, *aluminium foil*, pipet tetes, pipet ukur, batang pengaduk, mortir dan alu, spatula, masker dan *handscoon*.

3.3.2. Bahan Penelitian

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah Meloksikam Baku Pembanding Farmakope Indonesia diperoleh dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Jakarta, Indonesia), asam suksinat (merek EMSURE[®] ACS) (Kanada), aquades, Natrium hidroksida (NaOH) (merek EMSURE[®] ACS), Etanol Pro Analisis (merek MERCK), dan Kalium Fosfat Monobasa (merek EMSURE[®] ACS).

3.4. Sampel Penelitian

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah meloksikam murni, campuran fisik meloksikam-asam suksinat, campuran kokristal 1:1 meloksikam-asam suksinat, campuran kokristal 1:2 meloksikam-asam suksinat, dan campuran kokristal 2:1 meloksikam-asam suksinat.

3.5. Variabel

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini ialah pembuatan campuran kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *slurry* dengan perbandingan 1:1, 1:2, 2:1, dan campuran fisik.

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini ialah hasil uji kelarutan dan laju disolusi dari tiap variabel bebas, yaitu:

1. Meloksikam murni
2. Campuran fisik meloksikam-asam suksinat
3. Campuran kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1
4. Campuran kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:2
5. Campuran kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 2:1

3.6. Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Campuran kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode <i>slurry</i> .	Proses pembuatan kokristal metode <i>slurry</i> atau metode bubuk pelarut ditambahkan ke BAF bersama dengan koformer dalam perbandingan yang telah ditentukan	DSC dilakukan pada suhu sekitar 30-200° C dengan kecepatan pemanasan 10° C/menit dalam kondisi aliran gas nitrogen kering berkecepatan 50 ml/menit (Wicaksono <i>et al.</i> , 2017)	DSC: penurunan titik lebur kokristal dibandingkan zat murni meloksikam dan asam suksinat.	Rasio

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
	(Thayyil <i>et al.</i> , 2020).	Spektroskopi FTIR diuji pada rentang panjang gelombang 600-4000cm ⁻¹ (Wicaksono <i>et al.</i> , 2017)	Spektroskopi FTIR: adanya perbedaan pada spektrum pita antara campuran kokristal dibanding zat murni meloksikam dan asam suksinat. XRD: penurunan derajat dari campuran kokristal dibandingkan dengan zat murni meloksikam dan asam suksinat. SEM: menghasilkan gambar dengan resolusi tinggi dari permukaan sebuah sampel.	
Hasil uji kelarutan dari campuran kokristal meloksikam-asam suksinat metode <i>slurry</i> .	Kelarutan dalam hal ini ialah kemampuan meloksikam untuk larut dalam pelarut tertentu dan dalam kondisi tertentu.	Uji kelarutan jenuh, spektrofotometer UV-Vis.	Konsentrasi meloksikam terlarut dalam pelarut.	Rasio
Hasil uji laju disolusi dari campuran kokristal meloksikam-asam suksinat metode <i>slurry</i> .	Kecepatan meloksikam larut dalam suatu pelarut selama periode tertentu.	Aparatus disolusi (tipe dayung) dan spektrofotometer UV-Vis.	Konsentrasi meloksikam terlarut pada interval waktu tertentu.	Rasio

3.7. Prosedur Penelitian

3.7.1. Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dilakukan dengan cara melihat secara organoleptis meliputi (warna, bentuk, dan bau), kelarutan bahan, dan melihat panjang gelombang dari zat murni meloksikam dan asam suksinat. Hasil dari pemeriksaan bahan baku akan dibandingkan dengan referensi yang sudah ada. Pemeriksaan bahan baku dilakukan untuk memastikan bahwa bahan baku adalah zat murni yang sesuai (Pasaribu *et al*, 2023).

3.7.2. Preparasi Sampel Kokristal

Pada penelitian ini akan dibuat tiga sampel formulasi, yaitu:

- a. Sampel 1:1 Meloksikam:Asam Suksinat
 - Langkah I: 0,0491 gram meloksikam dan 0,0165 gram asam suksinat ditambah 0,4 ml etanol pro analisis digerus hingga homogen;
 - Langkah II: diambil sebanyak 0,0086 gram formulasi langkah I ditambahkan dengan 0,2776 gram meloksikam, 0,0932 gram asam suksinat, dan 1 ml larutan etanol pro analisis lalu diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 24 jam.
- b. Sampel 1:2 Meloksikam:Asam Suksinat
 - Langkah I: 0,0491 gram meloksikam dan 0,0330 gram asam suksinat ditambah 0,4 ml etanol pro analisis digerus hingga homogen;
 - Langkah II: diambil sebanyak 0,0107 gram formulasi langkah II lalu ditambahkan dengan 0,2776 gram meloksikam, 0,1864 gram asam suksinat, dan 1 ml larutan etanol pro analisis lalu diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 24 jam.

c. Sampel 2:1 Meloksikam:Asam Suksinat

- Langkah I: 0,0983 gram meloksikam dan 0,0165 gram asam suksinat ditambahkan 0,4 ml etanol pro analisis digerus hingga homogen;
- Langkah II: diambil sebanyak 0,0149 gram formulasi langkah I lalu ditambahkan dengan 0,5552 gram meloksikam, 0,0932 gram asam suksinat, dan 1 ml larutan etanol pro analisis lalu diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 24 jam.

3.7.3. Pembuatan Campuran Fisik Meloksikam-asam suksinat

Campuran fisik dibuat dengan perbandingan (1:1) meloksikam 0,2776 gram dan asam suksinat 0,0932 gram dimasukkan kedalam vial dikocok hingga homogen.

3.7.4. Karakterisasi Sampel

3.7.4.1. *X-Ray Diffraction*

Pola difraksi sinar-X dari sampel dikumpulkan pada suhu kamar menggunakan sistem difraktometer X'Pert PRO dengan radiasi Cu K α (1.54060 Å). Tegangan dan arus diatur masing-masing pada 40 kV dan 30 mA. Sampel ditempatkan dalam wadah sampel aluminium dan diratakan. Data dikumpulkan dengan pemindaian kontinu pada rentang sudut 5-50° dalam 2 θ dengan ukuran langkah 0.017° dan kecepatan pemindaian 10°/menit (Wicaksono *et al.*, 2017).

3.7.4.2. *Differential Scanning Calorimetry*

Karakterisasi ini memiliki tujuan mengukur total panas yang diserap atau dilepaskan selama fase transisi, lalu mendeteksi transisi atau perubahan fase yang dialami sampel. Tahapan dalam DSC ialah sampel serbuk sebanyak 10mg dimasukkan

kedalam wadah alumunium, ditutup rapat meggunakan alat tekan, kemudian sampel dimasukkan ke dalam ruang sampel pada DSC dan diatur suhu yang digunakan untuk menjalankan alat sekitar 30-200° C dengan kecepatan pemanasan 10° C/menit dalam kondisi aliran gas nitrogen kering berkecepatan 50 ml/menit (Wicaksono *et al.*, 2017).

3.7.4.3. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

Tujuan dari karakterisasi ini ialah untuk melihat dan mengidentifikasi gugus fungsi dan interaksi intermolekul dalam kristal multikomponen. Dilakukan dengan meletakkan sejumlah serbuk sampel pada papan sampel FTIR lalu diuji pada rentang panjang gelombang 400-4000cm⁻¹ (Wicaksono *et al.*, 2017).

3.7.4.4. *Scanning Electron Microscope*

Morfologi dan bentuk sampel dikarakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* dengan tegangan akselerasi 15 kV semua sampel dilapisi dengan lapisan tipis platinum menggunakan *ion sputter coater* sebelum analisis SEM.

3.7.5. Pengujian Kelarutan dan Disolusi

3.7.5.1. Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam Kelarutan

a. Pembuatan Larutan Induk Meloksikam

Sebanyak 10 mg meloksikam ditimbang lalu dimasukkan kedalam labu ukur 100ml dan dilarutkan dengan air (aquades) 100 ml, larutan diaduk hingga homogen dan terbentuk larutan 100ppm.

b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Meloksikam

Diambil 2,5 ml larutan induk meloksikam dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan dicukupkan dengan aquades

hingga tanda batas. Larutan dikocok hingga homogen lalu diambil cuplikannya diukur menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang 250-500 cm^{-1} .

c. Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloksikam

Dibuat larutan seri 20ppm; 25ppm; 30ppm; 35ppm; dan 40ppm dalam 10 ml labu ukur dan dicukupkan dengan aquades. Perhitungan larutan induk yang diambil dihitung dengan rumus:

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

Tiap cuplikan diukur dengan Spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang yang dihasilkan dari poin c.

3.7.5.2. Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan dengan metode pengocokkan, ditimbang masing-masing sampel kokristal dan meloksikam sebanyak 12 mg lalu masing-masing dimasukkan kedalam erlenmeyer 100ml dan dicukupkan dengan aquades bebas CO_2 100ml. Lalu dilakukan pengadukan dengan menggunakan orbital shaker kecepatan 100rpm pada suhu 25°C selama 24 jam. Hasil pengocokan disaring dengan kertas *whiteman* no series 42 lalu diambil cuplikan untuk dilakukan pengecekan dengan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang maksimal meloksikam.

3.7.5.3. Pengujian Panjang Gelombang Meloksikam Disolusi

a. Pembuatan Media Disolusi Meloksikam

Dilakukan dengan membuat dapar fosfat pH 6,8 dengan cara menimbang 6,81 gram kalium dihidrogen fosfat lalu dilarutkan dalam 800 ml aquades, diatur pH hingga 6,8 dengan penambahan natrium hidroksida 0,5 N dan encerkan

dengan aquades hingga 1000ml lalu dikocok hingga homogen.

b. Pembuatan Larutan Induk Meloksikam

Ditimbang 10 mg meloksikam lalu dilarutkan dalam 100ml media disolusi, dikocok hingga homogen dan terbentuk larutan 100ppm.

c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Meloksikam

Untuk menentukan panjang gelombang dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada kurva baku dengan kadar 25 ppm dilakukan pada panjang gelombang 250-500 cm^{-1} . Hasil dari panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang yang memberikan absorban yang tampak tinggi.

d. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam

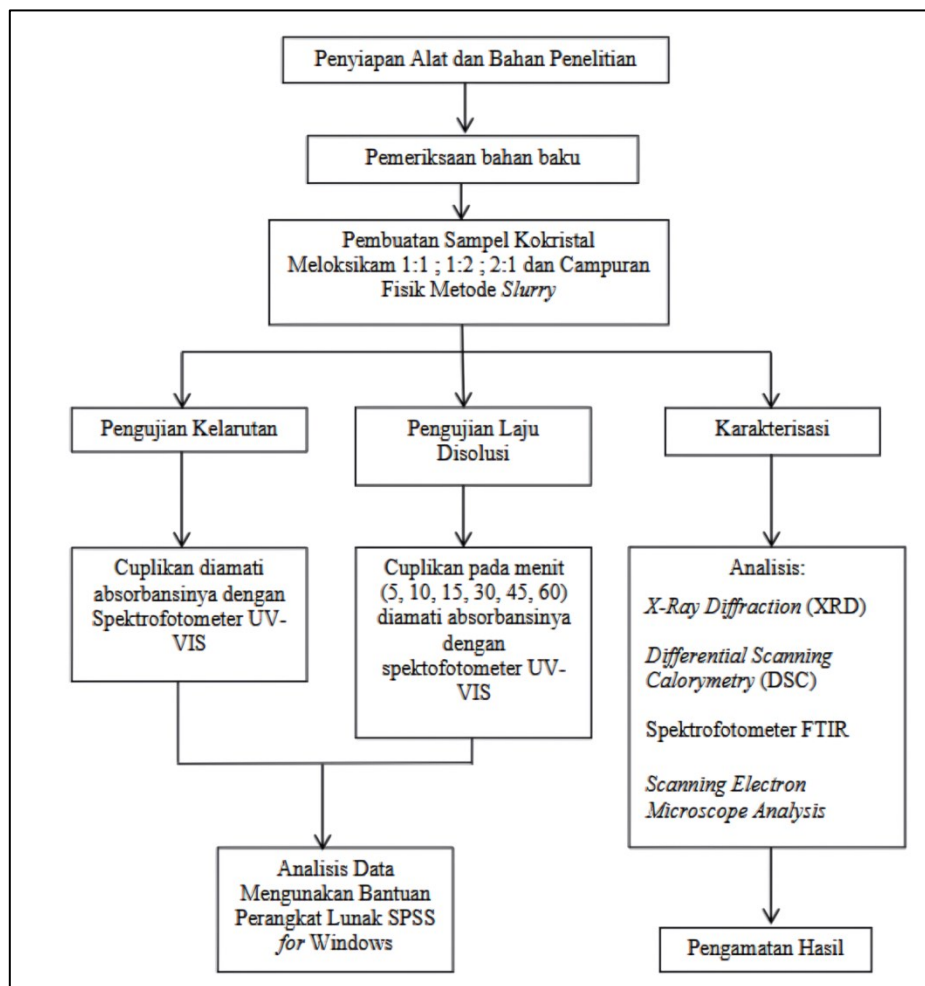
Dibuat larutan seri 20ppm; 25ppm; 30ppm; 35ppm; dan 40ppm dalam 10 ml labu ukur dan dicukupkan dengan media disolusi yang sudah dibuat.

3.7.5.4. Uji Disolusi

Pengujian disolusi dilakukan untuk zat tunggal meloksikam, campuran fisik meloksikam-asam suksinat, sampel 1:1 ; 1:2 ; 2:1. Dilakukan menggunakan alat disolusi tipe 2 dengan pengaduk tipe dayung. Kecepatan pengadukan adalah 100 rpm menggunakan media disolusi aquadest bebas CO_2 dengan pH 6,8 dengan suhu konstan yang dipakai $37^\circ \text{C} \pm 0,5^\circ \text{C}$. Langkah pengerjaan pertama ialah ditimbang 25 mg tiap sampel, CF dan meloksikam murni. Tiap-tiap sampel dimasukkan ke dalam bejana disolusi yang telah diisi dengan media disolusi 900 ml dan pengaduk diputar. Larutan diambil sebanyak 5 ml pada interval menit ke- 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menggunakan spuit

injeksi. Pada setiap pengambilan sampel, dilakukan penggantian media disolusi, agar media tetap dalam kondisi volume yang disyaratkan. Larutan cuplikan disaring dengan menggunakan kertas *whiteman*. Pada setiap pengambilan cuplikan sampel diamati absorbansinya pada spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum meloksikam. Dihitung kadar meloksikam melalui kurva baku yang telah dibuat (Zaini *et al.*, 2020).

3.8. Alur Penelitian



Gambar 14. Alur Penelitian

3.9. Pengolahan dan Analisis Statistik

Pengolahan data dilakukan dengan memasukkan data yang telah diperoleh ke dalam tabel menggunakan aplikasi *Statistical Packages for Social Science* (SPSS). Analisis data penting dimasukkan karena memaparkan bagaimana variabel-variabel dalam penelitian diolah dan dianalisis.

Untuk penelitian terdapat beberapa langkah yang biasa digunakan dalam analisis data yaitu (Adiputra *et al.*, 2021):

1. Editing data, dilakukan dengan tujuan mengevaluasi kelengkapan, konsistensi, dan kesesuaian antara kriteria data yang diperlukan dalam uji hipotesis atau digunakan dalam menjawab pertanyaan penelitian.
2. *Coding* data, proses ini dilakukan dengan memberi kode pada data dilakukan dengan tujuan merubah data kualitatif menjadi kuantitatif. Coding diperlukan terutama dalam proses pengolahan data baik secara manual atau menggunakan program komputer.
3. Tabulasi data, yaitu memasukkan data ke dalam tabel-tabel yang telah tersedia, baik tabel untuk data mentah maupun untuk data yang digunakan dalam menghitung data tertentu secara spesifik.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Packages for Social Science* (SPSS) *for windows* untuk mengetahui adanya perbedaan hasil akibat adanya perbedaan perlakuan pada sampel. Sampel akan diuji terlebih dahulu secara statistik dengan *Shapiro-Wilk Test* untuk analisis distribusinya (distribusi normal, signifikasinya $> 0,05$). Kemudian dianalisis dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* untuk memastikan keseragaman varian. Varian data yang memiliki distribusi normal dan homogen maka akan dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA*. Namun, apabila hasil uji distribusi data tidak normal dan tidak seragam maka uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* digunakan. Dalam pembuatan data grafik digunakan aplikasi *Microsoft Excel*, *Originlab* dan perhitungan ukuran partikel dengan menggunakan aplikasi *Imagej*.

3.10. Etik Penelitian

Etika penelitian dalam pengembangan kokristal meloksikam-asam suksinat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi meloksikam merupakan aspek fundamental yang harus dijaga guna memastikan penelitian dilaksanakan dengan integritas, kehati-hatian, serta penghormatan terhadap hak semua pihak yang terlibat. Sebelum penelitian dilakukan, persetujuan etik telah diperoleh dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai institusi terkait, dengan nomor surat No.5646/UN26.18/PP.05.02.00/2024. Salinan dokumen persetujuan etik dapat dilihat pada Lampiran 1.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan data yang diperoleh pada penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *slurry* dapat meningkatkan kelarutan meloksikam pada formula 1:1 sebanyak 4,95 kali, formula 1:2 sebanyak 4,30 kali, dan pada formula 2:1 sebanyak 7,05 kali.
2. Laju disolusi kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *slurry* mengalami peningkatan pada persentase laju disolusi pada menit ke-60 yaitu pada formula kokristal 1:1 sebesar 62,24%, formula 1:2 sebesar 55,75%, dan formula 2:1 sebesar 89,07%. Berdasarkan hasil uji disolusi dapat diketahui bahwa hasil uji disolusi berbanding lurus dengan hasil uji kelarutan.
3. Berdasarkan hasil karakterisasi kokristal meloksikam-asam suksinat menggunakan metode *slurry*, seluruh formula (1:1, 1:2, dan 2:1) menunjukkan indikasi pembentukan kokristal. Hal ini ditandai dengan penurunan derajat kristalinitas pada analisis *X-Ray Diffraction*, pergeseran bilangan gelombang pada *Fourier Transform Infrared*, penurunan ukuran partikel berdasarkan *Scanning Electron Microscope*, serta penurunan titik lebur pada *Differential Scanning Calorimetry* dibandingkan dengan meloksikam murni.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, penulis menyarankan:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai formula kokristal meloksikam-asam suksinat 1:1, 1:2, dan 2:1 terhadap aktivitas antiinflamasi sehingga nantinya dapat dibandingkan dengan aktivitas antiinflamasi meloksikam murni.
2. Perlu dilakukan penelitian terkait bioavailabilitas kokristal meloksikam-asam suksinat di dalam tubuh.
3. Eksplorasi penggunaan koformer lain selain asam suksinat, baik tunggal maupun kombinasi untuk mengetahui apakah kombinasi koformer dapat memberikan peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiputra, I.M.S., Ni Wayan, T., Ni Putu, W.O., Seri, A.M., Victor, T.H., Indah, B., & Ahmad, F. 2021. Metodologi Penelitian Kesehatan. Yayasan Kita Menulis. 379.
- Ahmadi, M., Sander, B., & Klaus-Dieter, W. 2022. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Recent Advances in The Use of Synthetic COX-2 Inhibitors. Royal Society Of Chemistry. 1(13): 471-496.
- Alatas, F., Hermanto, F., & Hanako, F. 2020. Kelarutan dan Aktivitas Antimalaria Ko-Kristal Pirimetamin-Ibuprofen. PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia Pharmaceutical Journal of Indonesia. 17(2): 415.
- Alatas, F., Sutarna, T. H., Asilla, A. N., & Pratiwi, S. R. 2022. Identifikasi Pembentukan Ko-Kristal Triklabendazol-Asam Oksalat Dan Uji Kelarutannya. Pharmacoscript. 5(1): 1–13.
- Alsaheb, ARA., Atyia, AM., Abdullah, JK., & Abbas, AH. 2023. Succinic Acid Production Strategy: Raw Material, Organisms and Recent Applications in pharmaceutical and Food: Critical Review. Al-Khwarizmi Engineering Journal. 19(1) : 70–80.
- Ansel, H.C. 2011. Pharmaceutical Dosage Forms And Drug Delivery Systems (9th ed). Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins a wotters Kluver Company, Philadelphia. 100-105.
- Antonoaea, P., Rédai, E. M., Bîrsan, M., Tătaru, A., Todoran, N., Vlad, R. A., Muntean, D. L., & Ciurba, A. 2021. Dissolution kinetic of meloxicam from hydrophilic matrix-type films for transdermal therapy. Farmacia. 69(1), 100–106.
- Barikah, KZ. 2018. Traditional and Novel Methods for Cocrystal Formation: A Mini Review. Systematic Reviews in Pharmacy. 9(1) : 79–82.
- Bekker, A., Kloepping, C., & Collingwood, S. 2019. Meloxicam in the management of post - operative pain : Narrative review. 34(4): 450-457.

- Bestari, A. N., Sulaiman, T. N. S., & Rohman, A. (2016). Formulasi Orally Disintegration Tablet (ODT) Meloksikam dengan Variasi Komposisi Ac-Di-Sol Dan Kollidon Cl® sebagai Bahan Penghancur. *Majalah Farmaseutik* 12(2): 453–465.
- Berkowitz, R. D., Randall, J. M., & Stewart, W. M. 2020. Meloxicam For Intravenous Use: Review Of Its Clinical Efficacy And Safety For Management Of Postoperative Pain. *Pain Management*. 1758-1869: 1-10.
- Bhardwaj, S., Lipert, M., & Bak, A. 2017. Mitigating Cocrystal Physical Stability Liabilities in Preclinical Formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 106(1): 31–38.
- Buddhadev, S. S., & Garala, K. C. 2021. *Pharmaceutical Cocrystals—A Review*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 62(14): 1-14.
- Chicade, A., Saputri, R., Aryzki, S., & Anggoro, Y. M. 2023. Analisis Bioekivalen Obat Secara in Vitro (Uji Disolusi) Terhadap Obat Vitamin C, Merek Dagang A Dan Merek Dagang B. *Wadah Publikasi Cendikia*. 1(2023): 29–34.
- Dalle, A., Iwan., & Rusdianan. 2024. *Farmakologi Jilid 1*. Nasmedia. 10-12.
- Darusman, F. 2021. Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen-B-Siklodekstrin Dengan Metode Kopresipitasi Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusi. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 4(2): 12–21.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1979.
- Departemen Kesehatan Republik indonesia . *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2024.
- Dewi, F. A., Sopyan, I., & Rusdiana, T. 2021. Pemilihan Jenis Koformer dan Metode Preparasi dalam Sistem Penghantaran Sediaan Ko-Amorf. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 8(3): 242-257.
- Dhibar, M., Chakraborty, S., Basak, S., Pattanayak, P., Chatterjee, T., Ghosh, B., Raafat, M., & Abourehab, M. A. S.2023. Critical Analysis and Optimization of Stoichiometric Ratio of Drug-Coformer on Cocrystal Design: Molecular Docking, In Vitro and In Vivo Assessment. *Pharmaceuticals*.16(2): 2-25.
- Dourado, D. 2019. Thermal Analysis as a Useful Tool in Drug-Excipient Compatibilty Studies: The Impact in Pharmaceuticals Products. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 22(3): 16634–16636.

- El-Gizawy, S. A., Osman, M. A., Arafa, M. F., & El Maghraby, G. M. 2015. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. *International Journal of Pharmaceutics*. 478(2), 773–778.
- Falahi, A., Indah, C., & Indriyani, E. 2022. Stabilitas Fisik Emulgel Meloksikam Menggunakan Metode Freeze Thaw. *Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi Farmasi Jember*. 4(2): 7–14.
- Fatahi, H., Claverie, J., & Poncet, S. 2022. Thermal Characterization of Phase Change Materials by Differential Scanning Calorimetry: A Review. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 12(23): 1-33.
- Ferdiansyah, R., Ardiansyah, S. A., & Rachmaniar, R. 2021. Review : The Effect Of Cocystal Formation Using Carboxyl Acid Coformer With Solvent Evaporation And Solvent Drop Grinding Methods. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 12(1): 28–38.
- Fadhila, M., Umar, S., & Zaini, E. 2020. Pembentukan Kokristal Asam Usnat – N-Methyl-DGlucamine dengan Metode Penguapan Pelarut dan Pengaruhnya terhadap Penurunan Interleukin-8 pada Tikus Inflamasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 7(1) : 23–30.
- Gao, H., Wang, Q., Ke, X., Liu, J., Hao, G., Xiao, L., Chen, T., Jiang, W., & Liu, Q. 2017. Preparation and Characterization of an Ultrafine HMX/NQ Co-crystal by Vacuum Freeze Drying Method. *Royal Society Of Chemistry*. 7(73): 46229–46235.
- Gawas, U. B., Mandrekar, V. K., & Majik, M. S. 2019. Structural analysis of proteins using X-ray diffraction technique. *Biological Science Research*. 69-84.
- Goldberg, I., & Stefan Rokem, J. 2019. Organic and Fatty Acid Production, Microbial. *Encyclopedia of Microbiology*. 358–382.
- Gröls, J. R., & Castro-Dominguez, B. 2021. Mechanochemical Co-crystallization: Insights and Predictions. *Elsevier*. 153(1): 1-7.
- Grossjohann, C., Serrano, D. R., Paluch, K. J., O’Connell, P., Vella-Zarb, L., Manesiotis, P., McCabe, T., Tajber, L., Corrigan, O. I., & Healy, A. M. 2015. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 104(4): 1385–1398.
- Hakim, L., Dirgantara, M., & Nawir, M. 2019. Karakterisasi Struktur Material Pasir Bongkahan Galian Golongan C Dengan Menggunakan X-Ray Difraction (X-RD) Di Kota Palangkaraya. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*. 1(1): 44–51.

- Haeria, Tahar, N., & Zakir, A. (2018). Pembentukan, Karakterisasi, Dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. *Jf Fik Uinam*. 6(36), 17–24.
- Haskins, M. M., & Zaworotko, M. J. 2021. Screening and Preparation of Cocrystals: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. *Crystal Growth and Design*. 21(7): 4141–4150.
- Higashi, K., Ueda, K., & Moribe, K. 2017. Recent Progress of Structural Study of Polymorphic Pharmaceutical Drugs. Elsevier. 117(1): 71–85.
- Hilaliyati, N., Ben., ES., & Zaini, E. 2017. Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen dengan Teknik Co-grinding Menggunakan Polimer Hidroksipropil Metilselulosa E6. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 3(2) : 193–201.
- Hubschen, G. 2016. Material Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods. Cambridge : Penerbit Woodhead.
- Indra, Aini, N., Yulianti, R., Wulandari, WT., & Idacahyati, K. 2022. Kokristalisasi Aspirin Dan Asam Tartrat Dengan Metode Penguapan Pelarut. *Journal of Pharmacopolium*. 4(3) : 152–161.
- Isnaeni, NL., Wulandari, WT., & Alifiar, I. 2021. Pembuatan dan Karakterisasi Kokristal Kurkumin dengan Asam Askorbat sebagai Koformer. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*. 1(1) : 122–129.
- Izutsu, K., Koide, T., Takata, N., Ikeda, Y., & Ono, M. 2016. Characterization and Quality Control of Cocrystals. *Chem Pharm Bull*. 64(10): 1421–1430.
- Jessica, A., Agustina, A., & Zaini, E. 2022. Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak – Asam Suksinat Dengan Metode Solvent Drop Grinding. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 9(1): 138-145.
- Jouyban, A. 2010. Handbook Of Solubility Data for Pharmaceuticals. CRC Press. 179-368.
- Karagianni, A., Malamatar, M., & Kachrimanis, K. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics*. 10(1) : 1–30.
- Kuminek, G., Cao, F., Bahia De Oliveira Da Rocha, A., Cardoso, S. G., & Rodríguez-Hornedo, N. 2016. Cocrystals To Facilitate Delivery of Poorly Soluble Compounds Beyond-RuleOf-5. *HHS Public Access*. 1(101): 143–166.
- Laily, AP., Irawan, ED., Wisudyaningsih, B., Barikah, KZ., & Wicaksono, Y. 2024. Pembentukan Kokristal Ketoprofen-Urea-NaCl untuk Peningkatan Sifat

- Kelarutan. *Journal of Agropharmacy*. 1(1) : 26–31.
- Mali, S. N., & Karande, K. M. 2021. a Review on : Biopharmaceutics Clasification System. *Internasional Journal Of Creative Research Thoughts (IJCRT)*. 9(5): 738–743.
- Najih, Y. A., Izazi, F., Siswandono, S., & Putri, B. A. 2023. Studi in Silico Pembentukan Kokristal Meloxicam Dengan Berbagai Koformer Perbandingan (1 : 1). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*. 8(1): 31–38.
- Najih, Y. A., Nailufa, Y., Rakhma, D. N., Widjaja, B., Wilujeng, M., Dzariasil, F., Farmasi, P. S., & Kedokteran, F. 2020. Karakterisasi Dispersi Padat Meloksikam Dengan Matriks Campuran PEG 6000 dan Poloxamer 188 Menggunakan Metode Kombinasi. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 1(2): 113–117.
- Najih, Y. A., Setyawan, D., & Radjaram, A. 2021. Pembentukan Kokristal Ketokonazol-Asam Suksinat Yang Dibuat Dengan Metode Penggilingan (Grinding). *Journal of Pharmacy Science and Technology*. 1(1): 8–12.
- Naralaa,S., Dinesh Nyavanandia, Priyanka Srinivasana, Preethi Mandatia, Suresh Bandaria, M. A. R. (2022). Pharmaceutical Co-Crystals, Salts, and Co-Amorphous Systems: A Novel Opportunity of Hot Melt Extrusion. *Physiology & Behavior*. 176(5): 139–148.
- Najih, Y. A., Widjaja, B., Rakhma, D. N., & Satrio, A. 2022. Uji Disolusi Kokristal Meloksikam dan Asam Malonat Sebagai Koformer Dibuat dengan Metode Slurry. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*.5(1): 25–36.
- Nurahmanto, D., Mahrifah, I. R., Azis, R. F. N. I., & Rosyidi, V. A. 2017. Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : Studi Gelling Agent Dan Senyawa Peningkat Penetrasi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 3(1): 96–105.
- O’Sullivan, A., Long, B., Verma, V., Ryan, K. M., & Padrela, L. 2022. Solid-state and particle size control of pharmaceutical cocrystals using atomization-based techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. 621(2): 1-24.
- Onyeocha, V. O. 2023. Beneficiation of Solutes from Solvents: A Case of Oxalic Acid, Succinic Acid and Ethylenediaminetetraacetic Acid in Carbon Tetrachloride. *Journal of Material Sciences & Manufacturing Research*. 4(2), 1–5.
- Parekh, V. J., Desai, N. D., Shaikh, M. S., & Shinde, U. A. 2017. Self Nanoemulsifying Granules (SNEGs) of Meloxicam: Preparation, Characterization, Molecular Modeling and Evaluation of in Vivo Anti-

- Inflammatory Activity. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 43(4): 600–610.
- Parida, S., Bal, U., Mahapatra, A. K., & Swain, S. 2024. Biopharmaceutics Classification System (BCS) and Biowaiver: in *Drug Product Design*. *Research Journal of Pharmacy and Life Sciences*. 5(1), 11–28.
- Pasaribu, R.F., Anny, S.D., Ridwanto., & Rafita, Y. 2023. Penentuan Kadar Meloksikam Sediaan Tablet Dari Berbagai Apotek Yang Terdapat Di Rantau Prapat Secara Spektrofotometri-UV. *Jurnal Kesehatan Tradisional*. 1(2): 122–129.
- Patera, J., Pavla, N. & Petr, Z. 2022. Dissolution Kinetics of Meloxicam Formulations Co-Milled with Sodium Lauryl Sulfate. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 1(14): 1-18.
- Peratiwi, R. P., Alatas, F., Wahyuni, F., Sugandi, R., Ratih, H., & Hermanto, F. 2016. Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusinya. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. 4(1): 31–36.
- 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*: 63–71.
- Rachmaniar, R., Tristiyanti, D., & Sari, D. Y. 2020. Review Pengaruh Koformer Nikotinamid Dan Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Kelarutan Zat Aktif Tidak Larut Air. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*. 6(2): 1-12.
- Rodrigues, M., Baptista, B., Lopes, J. A., & Sarraguça, M. C. 2018. Pharmaceutical Cocrystallization Techniques: Advances and challenges. *International Journal of Pharmaceutics*. 547(1): 404–420.
- Sagala, R. J. 2019. Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 5(1): 84–92.
- Sathisaran, I., & Dalvi, S. V. 2018. Engineering Cocrystals of Poorlywater-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 10(3): 1-74.
- Seager, R. J., Acevedo, A. J., Spill, F., & Zaman, M. H. 2018. Solid Dissolution in a Fluid Solvent is Characterized By The Interplay of Surface Area-Dependent Diffusion and Physical Fragmentation. *Scientific Reports*. 8(1): 1–17.
- Setiawan, AKR., Iswandi, I., & Marlina, D. 2022. Karakterisasi Cocrystal

- Glibenklamida Dengan Variasi Pelarut dan Uji Stabilitas Termal. JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research.7(3) : 268–280.
- Shanthala, H. K., Jayaprakash, H. V., Radhakrishna, M., Jaswanth Gowda, B. H., Paul, K., Shankar, S. J., Ahmed, M. G., & Sanjana, A. 2021. Enhancement of solubility and dissolution rate of acetylsalicylic acid via co-crystallization technique: A novel asa-valine cocrystal. International Journal of Applied Pharmaceutics. 13(1): 199–205.
- Shargel, L., Andrew B. C. Y., 2016. Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics Seventh Edition. Mc Graw Hill Education. 42-584.
- Shiraki, K., Takata, N., Takano, R., Hayashi, Y., & Terada, K. 2018. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. Pharmaceutical Research. 25(11): 2581–2592.
- Simorangkir, T.P.H. 2020. Study Of Possibility Physical Interactions Antimalarial Combination Drugs. 3(2): 117-120.
- Singh, M., Barua, H., Jyothi, V. G. S. S., Dhondale, M. R., Nambiar, A. G., Agrawal, A. K., Kumar, P., Shastri, N. R., & Kumar, D. 2023. Cocrystals by Design: A Rational Coformer Selection Approach for Tackling the API Problems. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 15(4): 1-43.
- Sulistyowaty, M I., Setyawan, D., Sari, R., Paramanandana, A., Maharani, NA., & Simorangkir, TP. 2022. Preparation and Physicochemical Characterizations of p-Methoxycinnamic acid – Succinic Acid Cocrystal by Solvent Evaporation Technique. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 10(A) : 1444–1449.
- Supriyanto. 2016. Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin dari Granul Matriks Kitosan. Jurnal Ilmiah Manuntung. 2(1): 70-80.
- Sopyan, I., & Gozali, D. 2019. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Cocrystal Nicotinamide As The Coformer. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari. 10(1): 113–122.
- Susanto, S., Wikarsa, S., & Nugraha, Y. P. 2024. Kombinasi Teknik Pembentukan Kokristal dan Ball milling untuk Peningkatan Disolusi Etoricoxib. Jurnal Ilmiah Medicamento. 10(1): 22–34.
- Thayyil, A. R., Juturu, T., Nayak, S., & Kamath, S. 2020. Pharmaceutical Co-crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 10(2): 203–212.
- Tjioe, F. R., Winantari, A. N., & Astridani Rizky.2022. Kokristal Hesperidin-

- Nikotinamida dengan Slurry Method. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*.8(1):1-10.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswandono. 2017. Formation of Ketoprofen-Malonic Acid Cocrystal by Solvent Evaporation Method. *Indonesian Journal of Chemistry*. 17(2): 161–166.
- Wu, I. Y., Sonali, B., Natasa., S. B., Massimiliano, P. D. C. 2019. Interpretacing Non-linear Drug Diffusion Data: Utilizing KorsMeyer-Peppas Model to Study Drug Release From Liposomes. *Elsevier*. 138 (2019): 2-14.
- Yu, Y., Tian, Y., Zhang, H., Jia, Q., Chen, X., Kang, D., Du, Y., Song, S., & Zheng, A. 2022. The Evaluation of Meloxicam Nanocrystals by Oral Administration with Different Particle Sizes. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 27(2): 1-17.
- Zaini, E., Afriyani, Fitriani, L., Ismed, F., Horikawa, A., & Uekusa, H. 2020. Improved Solubility and Dissolution Rates in Novel Multicomponent Crystals of Piperine with Succinic Acid. *Scientia Pharmaceutica*. 88(2): 1–13.
- Zhu, L. W., & Tang, Y. J. 2017. Current Advances of Succinate Biosynthesis in Metabolically Engineered *Escherichia coli*. *Biotechnology Advances*. 35(8): 1040–1048.